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

2.7.3　臨床的有効性の概要

Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社

Property of the SOBI group - strictly confidential

目次

2.7.3　臨床的有効性.....11
2.7.3.1　背景及び概観.....11
2.7.3.2　個々の試験結果の要約.....15
2.7.3.2.1　Sobi.ANAKIN-303 試験（国内第 3 相試験－コア期）.....15
2.7.3.2.1.1　試験の目的及び評価項目.....15
2.7.3.2.1.2　試験デザインの概略.....18
2.7.3.2.1.3　試験対象集団.....20
2.7.3.2.1.4　有効性の統計解析.....21
2.7.3.2.1.5　被験者の内訳.....22
2.7.3.2.1.6　人口統計学的特性及びその他の基準値の特性.....24
2.7.3.2.1.7　有効性の結果.....27
2.7.3.2.1.8　結論.....78
2.7.3.2.2　Sobi.ANAKIN-301 試験（海外第 3 相試験）.....79
2.7.3.2.2.1　試験の目的及び評価項目.....79
2.7.3.2.2.2　試験デザインの概略.....81
2.7.3.2.2.3　試験対象集団.....82
2.7.3.2.2.4　有効性の統計解析.....82
2.7.3.2.2.5　被験者の内訳.....83
2.7.3.2.2.6　人口統計学的特性及びその他の基準値の特性.....84
2.7.3.2.2.7　有効性の結果.....86
2.7.3.2.2.8　結論.....110
2.7.3.2.3　990758 試験（海外第 2 相試験）.....111
2.7.3.2.3.1　試験の目的.....111
2.7.3.2.3.2　試験デザインの概略.....111
2.7.3.2.3.3　被験者の内訳.....113
2.7.3.2.3.4　人口統計学的特性.....113
2.7.3.2.3.5　有効性の結果.....113
2.7.3.2.3.6　結論.....114
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析.....115
2.7.3.3.1　試験対象集団.....115
2.7.3.3.2　発熱を伴わない Week 2 時点の ACR30 反応.....117

2.7.3.3.3 発熱を伴わない Week 2 時点の ACR50、ACR70 及び ACR90 反応、並びに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 までの変化 118
2.7.3.3.4 炎症マーカー並びに発熱及び発疹がないこと 120
2.7.3.3.5 腫脹関節数、圧痛関節数及び JADAS27 スコア 129
2.7.3.3.6 効果の早期発現（Week 1 時点のデータ） 131
2.7.3.3.7 グルココルチコイドの減量効果 135
2.7.3.3.8 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における結果の比較 137
2.7.3.3.9 その他の部分集団における結果の比較 143
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 144
2.7.3.4.1 臨床試験で用いたアナキンラの用法・用量 144
2.7.3.4.2 推奨用法・用量 148
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 151
2.7.3.6 付録 157
2.7.3.6.1 sJIA 及び AOSD の診断基準 157
2.7.3.6.1.1 sJIA：疾患発症時の年齢が 16 歳未満 157
2.7.3.6.1.2 AOSD：疾患発症時の年齢が 16 歳以上 158
2.7.3.6.2 補助データ 159
2.7.3.6.2.1 炎症マーカー、発熱及び発疹の正常化 159
2.7.3.6.2.2 グルココルチコイドの減量効果 162

表目次

表 2.7.3-1 sJIA 及び AOSD に対するアナキンラの有効性評価に用いた臨床試験の概要....13
表 2.7.3-2 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性 ［Sobi.ANAKIN-303 試験－コア期（FAS）］ 25
表 2.7.3-3 発熱を伴わない Week 2 来院における ACR30 反応［Sobi.ANAKIN-303 試験（FAS）］ 27
表 2.7.3-4 発熱を伴わない Week 2 来院における ACR30 反応（感度分析 1、感度分析 2）［Sobi.ANAKIN-303 試験（FAS）］ 28
表 2.7.3-5 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）］ 29
表 2.7.3-6 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）］ 31

表 2.7.3-7 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 来院までの変化量［Sobi.ANAKIN-303 試験（FAS）］ 33
表 2.7.3-8 Week 1 来院の評価来院前 24 時間に発熱及び発疹がないこと、並びに発熱を伴わない Week 1 来院における ACR30、ACR50 及び ACR70 反応 ［Sobi.ANAKIN-303 試験（FAS）］ 37
表 2.7.3-9 腫脹関節数及び圧痛関節数のベースラインから Week 1 来院までの変化量［Sobi.ANAKIN-303 試験（FAS）］ 39
表 2.7.3-10 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 来院までの変化量［Sobi.ANAKIN-303 試験（FAS）］ 41
表 2.7.3-11 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 ACR30、ACR50、ACR70 及び ACR90 反応［Sobi.ANAKIN-303 試験（非盲検投与期間、FAS）］ 47
表 2.7.3-12 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の変化量［Sobi.ANAKIN-303 試験（非盲検投与期間、FAS）］ 55
表 2.7.3-13 腫脹関節数及び圧痛関節数のベースラインからの変化量［Sobi.ANAKIN-303 試験（非盲検投与期間、FAS）］ 60
表 2.7.3-14 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量［Sobi.ANAKIN-303 試験（非盲検投与期間、FAS）］ 65
表 2.7.3-15 疾患活動性なしの達成（Week 8～Week 54 来院） ［Sobi.ANAKIN-303 試験（非盲検投与期間、FAS）］ 73
表 2.7.3-16 グルココルチコイドの漸減［Sobi.ANAKIN-303 試験（Week 54 来院まで、FAS）］ 77
表 2.7.3-17 人口統計学的特性［Sobi.ANAKIN-301 試験（mITT 解析対象集団）］ 85
表 2.7.3-18 主な疾患特性［Sobi.ANAKIN-301 試験（mITT 解析対象集団）］ 86
表 2.7.3-19 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）］ 87
表 2.7.3-20 発熱を伴わない Week 2 時点の ACR30 反応の感度分析 （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）］ 87
表 2.7.3-21 発熱を伴わない Week 1 時点の ACR30 反応 ［Sobi.ANAKIN-301 試験（mITT 解析対象集団）］ 88
表 2.7.3-22 発熱を伴わない Week 2 時点の ACR50 反応 ［Sobi.ANAKIN-301 試験（mITT 解析対象集団）］ 88
表 2.7.3-23 発熱を伴わない Week 2 時点の ACR70 反応 ［Sobi.ANAKIN-301 試験（mITT 解析対象集団）］ 89
表 2.7.3-24 発熱を伴わない Week 2 時点の ACR90 反応 ［Sobi.ANAKIN-301 試験（mITT 解析対象集団）］ 89

表 2.7.3-25 発熱を伴わない Week 1 時点の ACR50 反応 ［Sobi.ANAKIN-301 試験（mITT 解析対象集団)］.....90
表 2.7.3-26 発熱を伴わない Week 1 時点の ACR70 反応 ［Sobi.ANAKIN-301 試験（mITT 解析対象集団)］.....90
表 2.7.3-27 発熱を伴わない Week 1 時点の ACR90 反応 ［Sobi.ANAKIN-301 試験（mITT 解析対象集団)］.....90
表 2.7.3-28 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)］.....91
表 2.7.3-29 Week 2 前の 7 日間に発熱がないこと ［Sobi.ANAKIN-301 試験（mITT 解析対象集団)］.....92
表 2.7.3-30 Week 1 前の 24 時間に発熱がないこと ［Sobi.ANAKIN-301 試験（mITT 解析対象集団)］.....92
表 2.7.3-31 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量（Week 1～Week 12）［Sobi.ANAKIN-301 試験（mITT 解析対象集団)］.....99
表 2.7.3-32 JADAS27 スコアのベースラインからの変化量（Week 1 ～ Week 12）［Sobi.ANAKIN-301 試験（mITT 解析対象集団)］.....107
表 2.7.3-33 ベースラインから Week 12 時点までの CRP 値及び ESR ［990758 試験（sJIA 被験者の ITT 解析対象集団、非盲検導入期)］.....114
表 2.7.3-34 Week 12 から Week 28 時点までの CRP 値及び ESR ［990758 試験（アナキンラ群 sJIA 被験者の ITT 解析対象集団、 無作為化二重盲検プラセボ対照期)］.....114
表 2.7.3-35 被験者の人口統計学的特性及び主な疾患特性［Sobi.ANAKIN-303 試験（FAS)、Sobi.ANAKIN-301 試験（mITT 解析対象集団)］.....116
表 2.7.3-36 CRP（mg/L）のベースラインから Week 1 及び Week 2 までの変化量［Sobi.ANAKIN-303 試験（FAS)、Sobi.ANAKIN-301 試験（mITT 解析対象集団)］.....121
表 2.7.3-37 CRP（mg/L）のベースラインからの変化量の中央値（Week 4～Week 54 又は Week 4～Week 12）［Sobi.ANAKIN-303 試験（FAS)、Sobi.ANAKIN-301 試験（mITT 解析対象集団)］.....124
表 2.7.3-38 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)］.....138
表 2.7.3-39 アナキンラの曝露期間（日） ［Sobi.ANAKIN-303 試験－コア期（Week 26 来院まで）（安全性解析対象集団)］.....145
表 2.7.3-40 アナキンラの 1 日投与量（mg） ［Sobi.ANAKIN-303 試験－コア期（Week 26 来院まで）（安全性解析対象集団)］.....145
表 2.7.3-41 アナキンラの曝露期間（日） ［Sobi.ANAKIN-303 試験－コア期（Week 54 来院まで）（安全性解析対象集団)］.....146

表 2.7.3-42 アナキンラの 1 日投与量（mg）［Sobi.ANAKIN-303 試験－コア期（Week 54 来院まで）（安全性解析対象集団）］.....146
表 2.7.3-43 アナキンラの曝露量［Sobi.ANAKIN-301 試験（安全性解析対象集団）］.....147
表 2.7.3-44 投与期間中の炎症マーカー、発熱及び発疹の正常化（sJIA 患者）.....159
表 2.7.3-45 投与期間中の炎症マーカー、発熱及び発疹の正常化（AOSD 患者）.....160
表 2.7.3-46 アナキンラ投与開始時点及び最終観察時点の CRP 及び ESR（AOSD 患者）.....161
表 2.7.3-47 アナキンラ投与開始時点及び最終観察時点の圧痛関節数及び腫脹関節数（AOSD 患者）.....161
表 2.7.3-48 グルココルチコイドの減量/中止を可能とするアナキンラの効果（sJIA 患者）.....162
表 2.7.3-49 グルココルチコイドの減量/中止を可能とするアナキンラの効果（AOSD 患者）.....163

図目次

図 2.7.3-1 試験デザイン（Sobi.ANAKIN-303 試験）.....19
図 2.7.3-2 被験者の内訳［Sobi.ANAKIN-303 試験－コア期（Week 26 来院まで）］.....23
図 2.7.3-3 被験者の内訳（Sobi.ANAKIN-303 試験－コア期）.....24
図 2.7.3-4 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 （コア期）［Sobi.ANAKIN-303 試験（FAS）］.....50
図 2.7.3-5 被験者ごとの経時的な発熱を伴わない ACR50 反応及び投与期間 （コア期）［Sobi.ANAKIN-303 試験（FAS）］.....51
図 2.7.3-6 被験者ごとの経時的な発熱を伴わない ACR70 反応及び投与期間 （コア期）［Sobi.ANAKIN-303 試験（FAS）］.....52
図 2.7.3-7 被験者ごとの経時的な発熱を伴わない ACR90 反応及び投与期間 （コア期）［Sobi.ANAKIN-303 試験（FAS）］.....53
図 2.7.3-8 試験デザイン（Sobi.ANAKIN-301 試験）.....81
図 2.7.3-9 被験者の内訳（Sobi.ANAKIN-301 試験）.....84
図 2.7.3-10 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［Sobi.ANAKIN-301 試験（mITT 解析対象集団）］.....94
図 2.7.3-11 被験者ごとの経時的な発熱を伴わない ACR50 反応及び投与期間［Sobi.ANAKIN-301 試験（mITT 解析対象集団）］.....95
図 2.7.3-12 被験者ごとの経時的な発熱を伴わない ACR70 反応及び投与期間［Sobi.ANAKIN-301 試験（mITT 解析対象集団）］.....96
図 2.7.3-13 被験者ごとの経時的な発熱を伴わない ACR90 反応及び投与期間［Sobi.ANAKIN-301 試験（mITT 解析対象集団）］.....97

図 2.7.3-14　CRP 値（mg/L）の経時的推移［Sobi.ANAKIN-301 試験（mITT 解析対象集団）］ 99
図 2.7.3-15　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）の経時的推移［Sobi.ANAKIN-301 試験（mITT 解析対象集団）］ 106
図 2.7.3-16　治験薬の投与中止までの期間［Sobi.ANAKIN-301 試験（mITT 解析対象集団）］ 109
図 2.7.3-17　試験デザイン（990758/990779 試験） 112

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 ACR 30, 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	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）

	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; • Number of joints with limited range of motion; and • ESR	• 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 • 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
AOSD	Adult onset Still's disease	成人発症スチル病
$AUC_{0\text{-}24h,\ ss}$	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
CARRA	Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance	－
CHAQ	Childhood Health Assessment Questionnaire	小児健康評価質問票
CI	Confidence interval	信頼区間
$C_{min,ss}$	Minimum concentration at steady-state	定常状態での最低濃度
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
CRP	C-reactive protein	C 反応性タンパク
DAS28	Disease Activity Score 28	－
DMARD	Disease-modifying antirheumatic drug	疾患修飾性抗リウマチ薬
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
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
H_0	Null hypothesis	帰無仮説
H_A	Alternative hypothesis	対立仮説
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
ILAR	International League of Associations for Rheumatology	国際リウマチ学会

ITT	Intent to treat	－
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
MAS	Macrophage activation syndrome	マクロファージ活性化症候群
mITT	Modified intent to treat	改変 Intent to treat
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drug	非ステロイド性抗炎症薬
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PT	Preferred term	基本語
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
VAS	Visual analogue scale	視覚的アナログ尺度

2.7.3 臨床的有効性

本臨床的有効性の概要（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的有効性データの概要を示す。sJIA 及び AOSD の概要並びにこれら疾患に対するアナキンラの使用の概要は 2.5.1.3 項に示した。

2.7.3.1 背景及び概観

小児期で発症する sJIA（発症年齢が 16 歳未満）と成人期で発症する AOSD（発症年齢が 16 歳以上）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ているものの、十分なエビデンスに基づき、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考えられている（2.5.1.3 項）。本概要では、sJIA 及び AOSD の両方について記述する際には、包括的な名称として「スチル病」を使用する。

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には、評価資料として国内で実施した第 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）、並びに参考資料として 990758/990779 試験、0541 試験、0503 試験、0530 試験、0563 試験、20000268 試験及び Sobi.ANAKIN-302 試験を含めた。このうち、sJIA 及び AOSD に対するアナキンラの有効性は、主に Sobi.ANAKIN-303 試験及び 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。sJIA 及び AOSD 患者でのアナキンラの有効性を示す根拠として、本申請に含めたデータを以下に示す。また、有効性評価の対象としたこれらの臨床試験の概要を表 2.7.3-1 に示す。

評価資料

- Sobi.ANAKIN-303 試験（国内第 3 相試験）：本試験は、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。本申請には、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。本試験には 15 例が組み入れられた。
- Sobi.ANAKIN-301 試験（海外第 3 相試験）：本試験は、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 C 反応性タンパク（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。本概要では、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 例を有効性の解析から除外し、残りの 11 例（アナキンラ群 6 例、プラセボ群 5 例）の有効性データを示した。

参考資料

- 990758 試験（海外第 2 相試験）：本試験は、sJIA 患者を含む若年性特発性関節炎（JIA）患者を対象とした、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から構成された。当初は 204 例を組み入れる計画であったが、組入れが不十分であったため、治験実施計画書が改訂され Amendment 3 で計画組入れ例数が 90 例に変更された。本試験には JIA 患者 86 例（sJIA 患者 15 例を含む）が組み入れられた。990758 試験の継続試験として、12 ヵ月間の非盲検継続期の第 3 相 990779 試験が実施された。990758/990779 試験の結果は Ilowite et al. 2009 でも公表されている。12 ヵ月間の非盲検継続期である 990779 試験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、本概要では 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。

表 2.7.3-1　sJIA 及び AOSD に対するアナキンラの有効性評価に用いた臨床試験の概要

試験名 評価資料/参考資料	開発の相 治験実施国	試験デザイン及び試験期間	対象被験者 治験薬投与例数	治験薬の用法・用量	有効性の 主要評価項目	試験の進行状況 報告書の種類 （添付資料番号）
Sobi.ANAKIN-303 試験 評価資料	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、多施設共同試験 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 週間の非盲検継続投与期間及び 4 週間の安全性追跡調査	日本人の sJIA 及び AOSD 患者 無作為化二重盲検期間：15 例［アナキンラ群 8 例（sJIA 4 例、AOSD 4 例）、プラセボ群 7 例（sJIA 1 例、AOSD 6 例）］ 非盲検投与期間：14 例［アナキンラ投与継続 8 例（sJIA 4 例、AOSD 4 例）、アナキンラ投与開始 6 例（sJIA 1 例、AOSD 5 例）］	無作為化二重盲検期間 • アナキンラ 体重 50 kg 以上：100 mg/日を 1 日 1 回皮下投与 体重 50 kg 未満：2 mg/kg/日（最大 100 mg/日）を 1 日 1 回皮下投与 • プラセボ アナキンラの用量に相当する量を 1 日 1 回皮下投与 非盲検投与期間（コア期・継続期） • アナキンラ 体重 50 kg 以上：100 mg/日を 1 日 1 回皮下投与 体重 50 kg 未満：2 mg/kg/日（最大 100 mg/日）を 1 日 1 回皮下投与。 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	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	完了 治験総括報告書（Week 26 時点の中間解析） (M5.3.5.1.2-1) 治験総括報告書（コア期の最終解析） (M5.3.5.1.2-2)

試験名 評価資料/参考資料	開発の相 治験実施国	試験デザイン及び試験期間	対象被験者 治験薬投与例数	治験薬の用法・用量	有効性の 主要評価項目	試験の進行状況 報告書の種類 （添付資料番号）
Sobi.ANAKIN-301 試験 評価資料	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治験薬の最終投与後 4 週間の安全性追跡調査で構成される無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験	外国人の sJIA 及び AOSD 患者 12 例［アナキンラ群 6 例（sJIA 5 例、AOSD 1 例）、プラセボ群 6 例（sJIA 3 例、AOSD 3 例）[a]］	• アナキンラ 2 又は 4 mg/kg/日（最大 100 又は 200 mg/日）を 1 日 1 回皮下投与 • 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	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	組入れ不十分のため早期終了 治験総括報告書（完全な報告書） (M5.3.5.1.1)
990758 試験 参考資料	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	レスポンダーを選択する 12 週間の非盲検導入期及び 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、無作為化、多施設共同試験	外国人の JIA 患者 非盲検導入期：アナキンラ投与 86 例（sJIA は 15 例） 無作為化二重盲検プラセボ対照期：50 例［アナキンラ群 25 例（sJIA は 9 例）、プラセボ群 25 例（sJIA は 2 例）］	非盲検導入期 • アナキンラ 1 mg/kg/日（最大 100 mg/日）を 1 日 1 回皮下投与 無作為化二重盲検プラセボ対照期 • アナキンラ 1 mg/kg/日（最大 100 mg/日）を 1 日 1 回皮下投与 • プラセボ	16 週間の盲検期で疾患の再燃が認められた被験者の割合 [b]	完了 治験総括報告書（完全な報告書） 事後解析（Statistical Report 990758） 公表文献（Ilowite et al. 2009） (M5.3.5.1.3)

略語：ACR＝ 米国リウマチ学会、AOSD＝ 成人発症スチル病、CSR＝ 治験総括報告書、JIA＝ 若年性特発性関節炎、mITT＝ 改変 Intent to treat、PT＝ 基本語、sJIA＝ 全身型若年性特発性関節炎

a) プラセボを投与された 6 例中 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（AOSD）として mITT 解析対象集団から除外された。

b) 本試験は、アナキンラの有効性を評価することを目的としてデザインされたが、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が改訂され、主要目的が安全性を評価することに変更された。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

本項では、アナキンラの有効性評価に用いた臨床試験（表 2.7.3-1）のデザイン及び有効性の結果を要約する。これらの試験の詳細は、各試験の CSR に示す。

アナキンラの有効性は、主に国内第 3 相試験（Sobi.ANAKIN-303 試験、2.7.3.2.1 項）及び海外第 3 相試験（Sobi.ANAKIN-301 試験、2.7.3.2.2 項）の 2 つの評価資料を用いて評価した。また、これらの有効性を支持する参考資料として、JIA 患者を対象とした海外第 2 相試験（990758 試験、2.7.3.2.3 項）の部分集団である sJIA 患者の有効性の結果も示した。

2.7.3.2.1 Sobi.ANAKIN-303 試験（国内第 3 相試験－コア期）

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

2.7.3.2.1.1 試験の目的及び評価項目

本試験のコア期の有効性の目的及び評価項目を以下に示す。

目的	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。	**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 来院における米国リウマチ学会（ACR）30 反応 **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［視覚的アナログ尺度（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
無作為化二重盲検期間	
副次目的	**副次評価項目**
• 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。	• 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
• 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。	• 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

目的	評価項目
	• 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
• 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。	• 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
非盲検投与期間	
副次目的	**副次評価項目**
• 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。	• 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
• 疾患活動性なし[a]の達成を評価する。	• 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[a]の達成
• 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。	• 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
• 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。	• Week 54 来院までの各来院前の 7 日間に発熱がない ACR30 反応
コア期	
副次目的	**副次評価項目**
• 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。	• 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

目的	評価項目
• 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。	• 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

a) 「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。

本試験の主要評価項目を「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」とした根拠は以下のとおりである。

ACR30 は関節炎の試験で確立された評価項目である（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）。Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance（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、小児患者では小児健康評価質問票（CHAQ）、成人患者ではスタンフォード健康評価質問票（SHAQ）を使用した。

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。

(1) 医師による疾患活動性の全般的評価（VAS）
(2) 患者/親による全身状態の全般的評価（VAS）
(3) 活動性関節炎がみられる関節の数
(4) 動きが制限される関節の数
(5) 身体機能の評価（sJIA 被験者には CHAQ、AOSD 被験者には SHAQ）
(6) 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。

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[a]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

a) レスキュー基準は「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」と定義した。

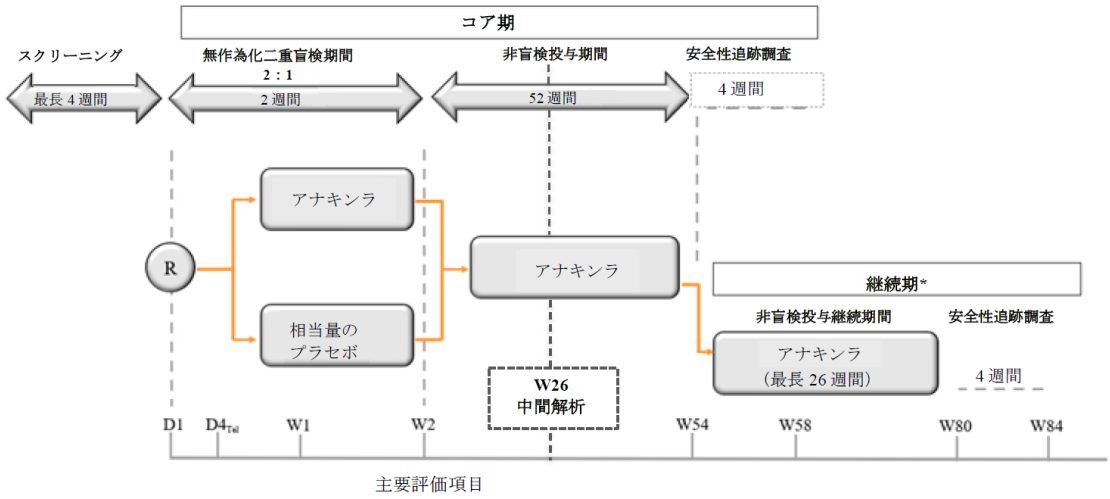
2.7.3.2.1.2　試験デザインの概略

本試験はコア期及び継続期の 2 期で構成された。

- 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

本試験デザインの概要を図 2.7.3-1 に示す。

図 2.7.3-1　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。

コア期の非盲検投与期間及び継続期の非盲検投与継続期間は、すべての被験者に各被験者の体重に基づいてアナキンラを 1 日 1 回皮下投与することとした。治験担当医師の評価に基づいて 16 歳未満で体重が 50 kg 未満の被験者が Week 4 来院時点でアナキンラの投与に十分な反応を示さない場合［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］、治験担当医師の判断で、アナキンラの用量を実際の体重（kg 単位の小数点以下四捨五入）に基づいて調節し、4 mg/kg/日（最大 200 mg/日）まで増量するか、又はアナキンラの投与継続について再検討することとした。アナキンラの投与期間は、コア期で 54 週間（アナキンラ群に割り付けられた被験者）又は 52 週間（プラセボ群に割り付けられた被験者）、継続期で最長 26 週間であった。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。

2.7.3.2.1.3 試験対象集団

本試験の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本試験に組み入れることとした。

本項ではコア期の主な選択基準及び除外基準を示す。コア期のすべての選択基準及び除外基準は 2.7.6.2.1 項に示す。

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（2.7.3.6.1.1 項）］、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（2.7.3.6.1.2 項）］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。
- メトトレキサート（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 週間以内のマクロファージ活性化症候群（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

2.7.3.2.1.4 有効性の統計解析

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 来院までの全てのデータを含めた。

有効性の解析対象集団

コア期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、最大の解析対象集団（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を母数として割合を算出した。

2.7.3.2.1.5 被験者の内訳

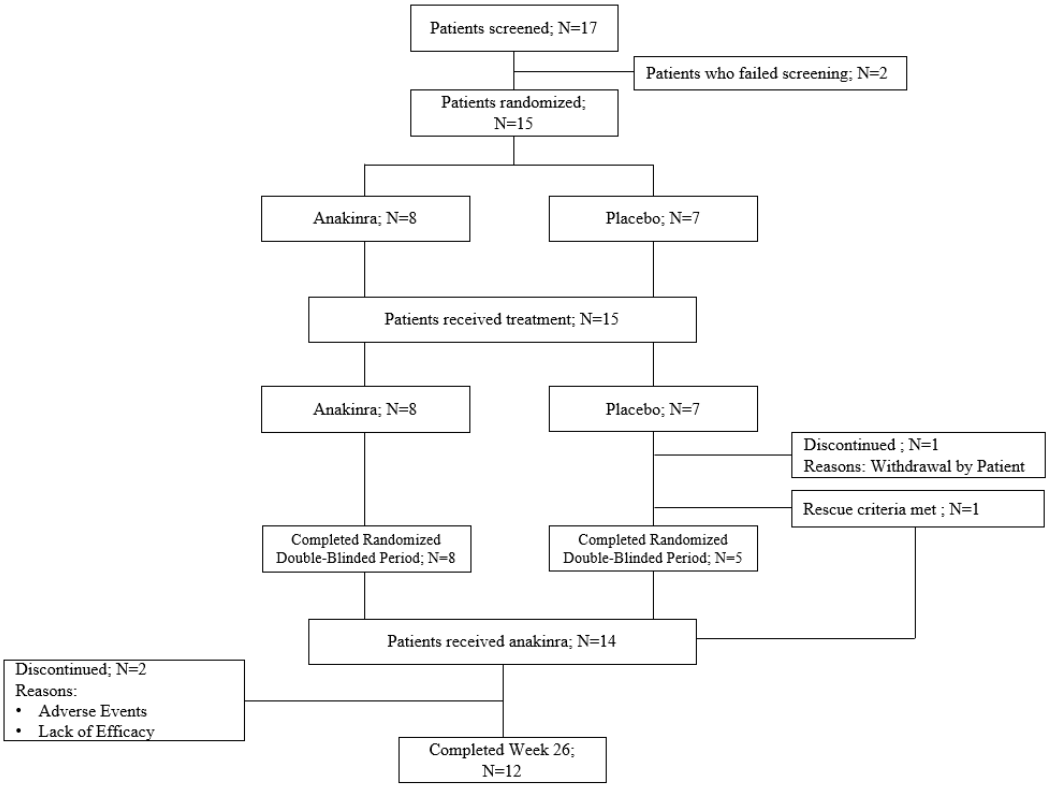
本試験［コア期（Week 26 来院まで)］の被験者の内訳を図 2.7.3-2 に示す。

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 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 例を含む計 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。

図 2.7.3-2　被験者の内訳［Sobi.ANAKIN-303 試験－コア期（Week 26 来院まで）］



Source: Sobi.ANAKIN-303 CSR (Interim Analysis at Week 26) Figure 10-1

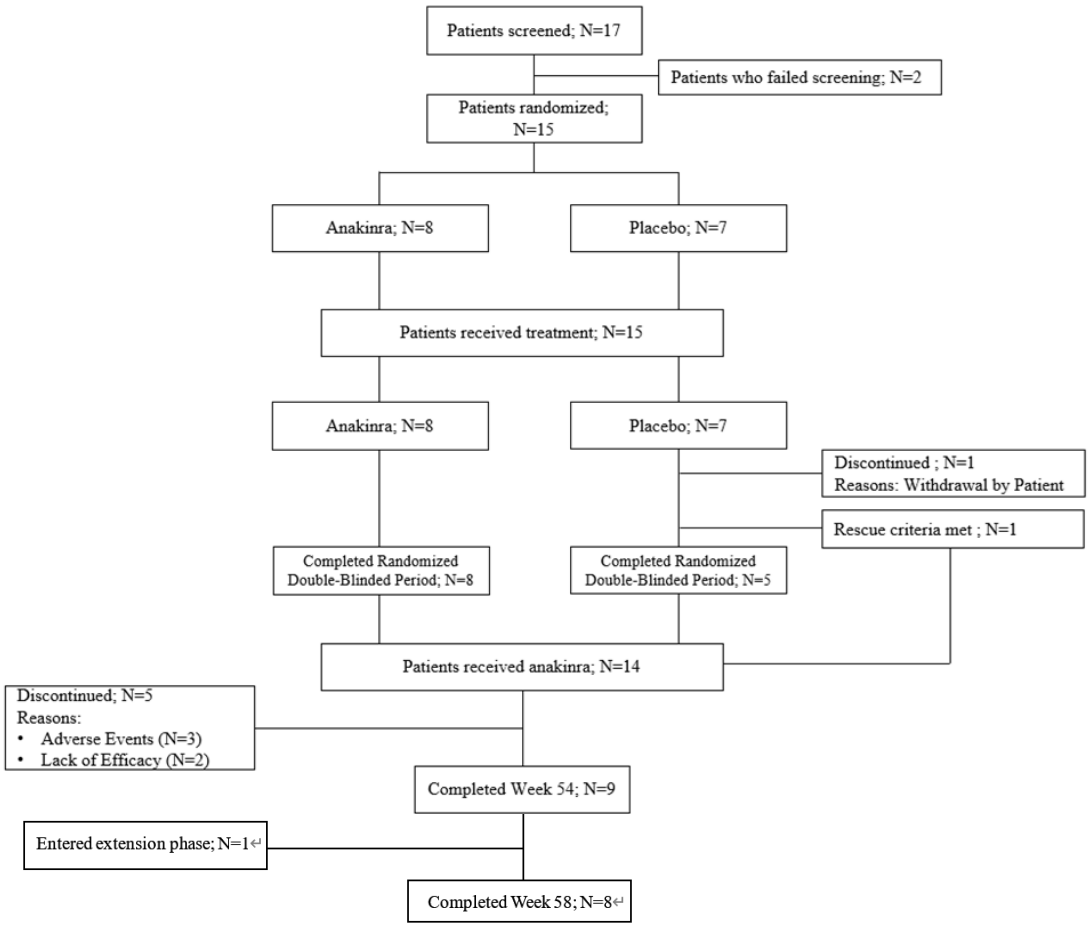
本試験の計画では、無作為化例数を 15 例、アナキンラ群とプラセボ群の比を 2:1 とし、スチル病の発症年齢が 16 歳未満（sJIA）及び 16 歳以上（AOSD）の被験者がそれぞれ 1/3 以上となるよう本試験をデザインしていた。しかし、割付けシステムの設定エラーのため、意図していた 2:1 の割付け比ではなく、1:1 に近い割付け比が誤って適用された。盲検性は完全に維持されたため、本エラーにより生じたバイアスはなかった。盲検性は計画されていた中間解析のデータベースロックまで維持された（2.7.6.2.2.1 項）。

本試験（コア期）の被験者の内訳を図 2.7.3-3 に示す。

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 例は継続期に移行せず、安全性追跡調査を実施して試験を完了した。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）であった。

図 2.7.3-3 被験者の内訳（Sobi.ANAKIN-303 試験－コア期）



Source: Sobi.ANAKIN-303 CSR (Final Analysis) Figure 10-1, modified

2.7.3.2.1.6 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

FAS における人口統計学的特性及びその他の基準値の特性を表 2.7.3-2 に示す。

無作為化された 15 例のうち、男性は 2 例（13.3%）、女性は 13 例（86.7%）であった。sJIA 被験者（疾患発症時の年齢 16 歳未満）は 5 例（33.3%）、AOSD 被験者（疾患発症時の年齢 16 歳以上）は 10 例（66.7%）であった。投与群別では、アナキンラ群で sJIA 及び AOSD 被験者は各 4 例（50.0%）、プラセボ群で sJIA 被験者 1 例（14.3%）、AOSD 被験者 6 例（85.7%）であった。無作為化時の年齢の中央値（範囲）は、アナキンラ群で 15.5 歳（2～48 歳）、プラセボ群で 54.0 歳（3～76 歳）であり、プラセボ群と比較してアナキンラ群で若かった。体重の中央値（範囲）

は、アナキンラ群で 48.50 kg（10.3～94.4 kg）、プラセボ群で 53.30 kg（12.5～89.2 kg）であった。

症状持続期間の中央値（範囲）は、アナキンラ群で 71.0 日（19～197 日）、プラセボ群で 26.0 日（23～46 日）であり、プラセボ群と比較してアナキンラ群で長かった。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）。

本試験への組入れ時にグルココルチコイドの投与を受けていた被験者はアナキンラ群で 4 例（50.0%）、プラセボ群で 4 例（57.1%）であり、グルココルチコイド用量の中央値（範囲）はアナキンラ群で 17.50 mg/日（9.00～50.00 mg/日）、プラセボ群で 25.00 mg/日（2.50～60.00 mg/日）であった。

表 2.7.3-2　人口統計学的特性及びその他の基準値の特性
［Sobi.ANAKIN-303 試験－コア期（FAS）］

	アナキンラ (N = 8)	プラセボ/アナキンラ (N = 7)	合計 (N = 15)
疾患発症時の年齢、例数（%）			
16 歳未満	4 (50.0)	1 (14.3)	5 (33.3)
16 歳以上	4 (50.0)	6 (85.7)	10 (66.7)
症状持続期間（日）[a]			
例数	6	4	10
欠測［例数（%）］	2 (25.0)	3 (42.9)	5 (33.3)
平均値（SD）	96.2 (78.8)	30.3 (10.7)	69.8 (68.2)
中央値	71.0	26.0	37.0
最小値、最大値	19, 197	23, 46	19, 197
罹病期間（日）[b]			
例数	8	7	15
平均値（SD）	44.4 (64.9)	51.9 (122.8)	47.9 (92.6)
中央値	10.5	7.0	7.0
最小値、最大値	1, 153	-5[c], 330	-5[c], 330
無作為化時の年齢（歳）			
例数	8	7	15
平均値（SD）	19.0 (16.8)	50.0 (26.1)	33.5 (26.2)
中央値	15.5	54.0	32.0
最小値、最大値	2, 48	3, 76	2, 76
無作為化時の年齢、例数（%）			
8 ヵ月以上 2 歳以下	2 (25.0)	0	2 (13.3)
2 歳超 4 歳未満	0	1 (14.3)	1 (6.7)
4 歳以上 8 歳未満	1 (12.5)	0	1 (6.7)
8 歳以上 16 歳未満	1 (12.5)	0	1 (6.7)

	アナキンラ (N = 8)	プラセボ/アナキンラ (N = 7)	合計 (N = 15)
16 歳以上	4 (50.0)	6 (85.7)	10 (66.7)
性別、例数（%）			
男性	2 (25.0)	0	2 (13.3)
女性	6 (75.0)	7 (100.0)	13 (86.7)
身長（cm）[d]			
例数	4	1	5
平均値（SD）	113.5 (36.8)	94.0 (-)	109.6 (33.0)
中央値	105.0	94.0	94.0
最小値、最大値	83, 161	94, 94	83, 161
体重（kg）			
例数	8	7	15
平均値（SD）	45.30 (30.09)	51.69 (22.86)	48.28 (26.22)
中央値	48.50	53.30	51.80
最小値、最大値	10.3, 94.4	12.5, 89.2	10.3, 94.4
体重、例数（%）			
50 kg 未満	4 (50.0)	2 (28.6)	6 (40.0)
50 kg 以上	4 (50.0)	5 (71.4)	9 (60.0)
BMI（kg/m^2）[d]			
例数	4	1	5
平均値（SD）	14.85 (1.94)	14.15 (-)	14.71 (1.71)
中央値	14.51	14.15	14.15
最小値、最大値	12.9, 17.4	14.1, 14.1	12.9, 17.4
人種、例数（%）			
アジア人	8 (100.0)	7 (100.0)	15 (100.0)
組入れ時のグルココルチコイドの使用、例数（%）			
あり	4 (50.0)	4 (57.1)	8 (53.3)
なし	4 (50.0)	3 (42.9)	7 (46.7)
組入れ時のグルココルチコイドの使用（mg/day）			
例数	4	4	8
平均値（SD）	23.500 (19.122)	28.125 (24.098)	25.813 (20.291)
中央値	17.500	25.000	22.500
最小値、最大値	9.00, 50.00	2.50, 60.00	2.50, 60.00

略語：BMI＝ 体格指数、FAS＝ 最大の解析対象集団、SD＝ 標準偏差
a) 登録日－スチル病の症状発現日＋1
b) 登録日－スチル病の診断日＋1
c) 罹病期間が「–5 日」の被験者は、本試験に登録（202[redacted]年[redacted]月[redacted]日）後、202[redacted]年[redacted]月[redacted]日［無作為化（202[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の 1 日前］にスチル病と診断された。
d) 身長及び BMI の測定は 19 歳未満の被験者を対象とした。
Source: Sobi.ANAKIN-303 CSR (Final Analysis) Table 10-3

概して、被験者の既往歴については特筆することはなく、併用薬の使用に関しては投与群間で不均衡はなかった［Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Final Analysis）Section 10.4.2、Section 10.4.3］。

2.7.3.2.1.7 有効性の結果

2.7.3.2.1.7.1 主要評価項目

主要評価項目である Week 2 来院前の 7 日間に疾患に起因する発熱を伴わない Week 2 来院における ACR30 反応について投与群間で比較した結果を表 2.7.3-3 に示す。

Week 2 来院では、発熱を伴わない ACR30 反応は、アナキンラ群で 7 例（87.5%）、プラセボ群で 1 例（14.3%）に認められた。投与群間差は 73.2%（90% CI：29.3%～94.8%）、P 値は 0.009 であり、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 2.7.3-3 発熱を伴わない Week 2 来院における 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

主要評価項目の結果の頑健性を評価するために 2 つの感度分析を実施した（表 2.7.3-4）。感度分析 1 では、主解析の「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」を「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 Week 2 来院における ACR30 反応については、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」に変更した感度分析を実施した。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感度分析も実施した。その結果、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 来院における ACR30 反応率は主解析の結果と同じであった。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 2.7.3-4 発熱を伴わない Week 2 来院における 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

2.7.3.2.1.7.2 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 2.7.3-5 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 来院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 来院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 来院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 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 来院では、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 来院では、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 来院では、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 2.7.3-5　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		
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		

	アナキンラ (N = 8)	プラセボ (N = 7)
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 2.7.3-6 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 来院までの変化

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 来院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 来院までの変化

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 来院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 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に関する VAS スコア（VAS 0～100 mm）のベースラインから Week 2 来院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 2.7.3-6　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）		
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	-

	アナキンラ (N = 8)	プラセボ (N = 7)
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

2.7.3.2.1.7.3 無作為化二重盲検期間の副次評価項目

2.7.3.2.1.7.3.1 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（プラセボとの比較結果）

本項では、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 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 2.7.3-7 に示す。

CRP のベースラインから Week 2 来院までの変化

CRP のベースラインから Week 2 来院までの変化量の中央値は、アナキンラ群で−41.90 mg/L、プラセボ群で−38.00 mg/L であった。投与群間差（Hodges-Lehmann 推定量）は−17.95 mg/L（90% CI：−70.40～31.50 mg/L）であった。

フェリチンのベースラインから Week 2 来院までの変化

フェリチンのベースラインから Week 2 来院までの変化量の中央値は、アナキンラ群で−1157.85 µg/L、プラセボ群で−888.50 µg/L であった。投与群間差（Hodges-Lehmann 推定量）は−106.50 µg/L（90% CI：−2760.20～1415.30 µg/L）であった。

ヘモグロビンのベースラインから Week 2 来院までの変化

ヘモグロビンのベースラインから Week 2 来院までの変化量の中央値は、アナキンラ群で14.5 g/L、プラセボ群で−2.0 g/L であった。投与群間差（Hodges-Lehmann 推定量）は 15.0 g/L（90% CI：6.0～22.0 g/L）であった。

血小板数のベースラインから Week 2 来院までの変化

血小板数のベースラインから Week 2 来院までの変化量の中央値は、アナキンラ群で−100.0×10^9/L、プラセボ群で−41.0×10^9/L であった。投与群間差（Hodges-Lehmann 推定量）は−63.5×10^9/L（90% CI：−182.0～23.0×10^9/L）であった。

白血球数のベースラインから Week 2 来院までの変化

白血球数のベースラインから Week 2 来院までの変化量の中央値は、アナキンラ群で−5.495×10^9/L、プラセボ群で−0.310×10^9/L であった。投与群間差（Hodges-Lehmann 推定量）は−5.660×10^9/L（90% CI：−17.930～0.650×10^9/L）であった。

表 2.7.3-7 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 来院までの変化量［Sobi.ANAKIN-303 試験（FAS）］

	アナキンラ (N = 8)	プラセボ (N = 7)
CRP（mg/L）		
ベースライン		
例数	8	7
平均値（SD）	79.19 (47.72)	89.51 (39.28)
中央値	57.20	83.10
最小値、最大値	28.3, 150.2	43.4, 148.4
Week 2		
例数	8	7
平均値（SD）	21.96 (45.73)	56.93 (52.02)
中央値	1.80	45.10
最小値、最大値	0.7, 133.4	6.0, 160.8
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）	-57.23 (46.55)	-32.59 (46.55)

	アナキンラ (N = 8)	プラセボ (N = 7)
中央値	-41.90	-38.00
最小値、最大値	-136.0, -1.6	-77.4, 40.5
投与群間差［90% CI］[a]	-17.95 [-70.40, 31.50]	-
P 値 [b]	0.433	-
フェリチン（µg/L）		
ベースライン		
例数	8	7
平均値（SD）	2094.63 (2064.96)	4230.81 (5082.78)
中央値	1576.45	2424.90
最小値、最大値	50.4, 4474.7	129.0, 15128.0
Week 2		
例数	8	7
平均値（SD）	249.34 (311.43)	2852.16 (3553.57)
中央値	84.70	878.50
最小値、最大値	18.2, 819.0	148.6, 9923.2
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）	-1845.29 (1911.89)	-1378.66 (2635.62)
中央値	-1157.85	-888.50
最小値、最大値	-4358.4, -20.2	-5204.8, 2434.1
投与群間差［90% CI］[a]	-106.50 [-2760.20, 1415.30]	-
P 値 [b]	0.347	-
ヘモグロビン（g/L）		
ベースライン		
例数	8	7
平均値（SD）	106.9 (18.4)	108.0 (18.3)
中央値	99.0	105.0
最小値、最大値	85, 134	85, 130
Week 2		
例数	8	7
平均値（SD）	121.5 (17.9)	109.3 (16.9)
中央値	122.5	116.0
最小値、最大値	94, 140	82, 124
ベースラインから Week 2 来院までの変化量		
例数	8	7

	アナキンラ (N = 8)	プラセボ (N = 7)
平均値（SD）	14.6 (8.1)	1.3 (9.1)
中央値	14.5	-2.0
最小値、最大値	3, 26	-6, 20
投与群間差［90% CI］[a]	15.0 [6.0, 22.0]	-
P 値 [b]	0.005	-
血小板数（10^9/L）		
ベースライン		
例数	8	7
平均値（SD）	483.6 (252.6)	371.7 (190.7)
中央値	434.0	355.0
最小値、最大値	180, 1040	175, 727
Week 2		
例数	8	7
平均値（SD）	392.8 (211.1)	370.3 (134.2)
中央値	317.0	378.0
最小値、最大値	229, 900	134, 517
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）	-90.9 (109.6)	-1.4 (166.1)
中央値	-100.0	-41.0
最小値、最大値	-235, 116	-210, 330
投与群間差［90% CI］[a]	-63.5 [-182.0, 23.0]	-
P 値 [b]	0.116	-
白血球数（10^9/L）		
ベースライン		
例数	8	7
平均値（SD）	15.756 (7.097)	14.514 (6.335)
中央値	12.565	14.050
最小値、最大値	9.32, 29.86	5.17, 22.34
Week 2		
例数	8	7
平均値（SD）	7.953 (1.826)	14.449 (8.215)
中央値	7.515	11.540
最小値、最大値	5.35, 10.36	4.86, 26.23

	アナキンラ (N = 8)	プラセボ (N = 7)
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）	-7.804 (8.138)	-0.066 (8.396)
中央値	-5.495	-0.310
最小値、最大値	-22.55, -0.02	-9.81, 15.88
投与群間差［90% CI］[a]	-5.660 [-17.930, 0.650]	-
P 値 [b]	0.116	-

略語：CI＝ 信頼区間、CRP＝C 反応性タンパク、FAS＝ 最大の解析対象集団、SD＝ 標準偏差
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 11-4

2.7.3.2.1.7.3.2 スチル病に対するアナキンラの有効性の早期発現（プラセボとの比較結果）

本項では、スチル病に対するアナキンラの有効性の早期発現をプラセボと比較した。

Week 1 来院の評価来院前 24 時間に発熱及び発疹がないこと、並びに発熱を伴わない Week 1 来院における ACR30、ACR50 及び ACR70 反応について投与群間で比較した結果を表 2.7.3-8 に示す。

Week 1 来院の評価来院前 24 時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 1 来院で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%）であり、プラセボ群と比較してアナキンラ群で発熱が認められなかった被験者の割合が高かった。発熱が認められなかった被験者の割合の投与群間差は 44.6%（90% CI：−2.1%～78.1%）であった。

Week 1 来院の評価来院前 24 時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 1 来院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 73.2%（90% CI：29.3%～94.8%）であった。

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 反応

Week 1 来院では、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。発熱を伴わない ACR30 反応率の投与群間差は 73.2%（90% CI：29.3%～94.8%）であった。

Week 1 来院の評価来院前 24 時間における発熱を伴わない ACR50 反応

Week 1 来院では、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 1 来院の評価来院前 24 時間における発熱を伴わない ACR70 反応

Week 1 来院では、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。発熱を伴わない ACR70 反応率の投与群間差は 62.5%（90% CI：22.4%～88.9%）であった。

表 2.7.3-8　Week 1 来院の評価来院前 24 時間に発熱及び発疹がないこと、並びに発熱を伴わない Week 1 来院における ACR30、ACR50 及び ACR70 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		
ベースライン[a]、例数（%）	1 (12.5)	2 (28.6)
Week 1[b]		
例数（%）	7 (87.5)	3 (42.9)
投与群間差［90% CI］[c]	44.6 [-2.1, 78.1]	-
P 値[d]	0.100	-
発疹がないこと		
ベースライン[a]、例数（%）	3 (37.5)	3 (42.9)
Week 1[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 ACR30 反応[e]		
Week 1		
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[f]		
Week 1		
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]		

	アナキンラ (N = 8)	プラセボ (N = 7)
Week 1		
例数（%）	5 (62.5)	0
投与群間差［90% CI］[c]	62.5 [22.4, 88.9]	-
P 値 [d]	0.019	-

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 1 来院の評価来院前 24 時間
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) 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) ACR50 及び ACR70 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%以上及び 70%以上とした（増悪率はいずれも 30%超）。
Source: Sobi.ANAKIN-303 CSR (Final Analysis) Table 14.2.1-10

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

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 1 来院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）は−24.5（90% CI：−50.0～3.0）であった［Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Final Analysis）Table 14.2.1-12］。

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 1 来院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）は−23.5（90% CI：−51.0～4.0）であった［Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Final Analysis）Table 14.2.1-12］。

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

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 1 来院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）は−8.5（90% CI：−46.0～20.0）であった［Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Final Analysis）Table 14.2.1-12］。

腫脹関節数及び圧痛関節数のベースラインから Week 1 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 2.7.3-9 に示す。

腫脹関節数のベースラインから Week 1 来院までの変化

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

圧痛関節数のベースラインから Week 1 来院までの変化

ベースラインの圧痛関節数の中央値は、アナキンラ群で 1.0、プラセボ群で 3.0 であった。Week 1 来院の圧痛関節数の中央値は、プラセボ群では 3.0 であったのに対し、アナキンラ群では 0.0 でベースラインから減少した。圧痛関節数の投与群間差（Hodges-Lehmann 推定量）は−1.0（90% CI：−15.0～2.0）であった。

表 2.7.3-9　腫脹関節数及び圧痛関節数のベースラインから Week 1 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)
腫脹関節数		
ベースライン		
例数	8	7
平均値（SD）	5.1 (5.0)	4.6 (5.9)
中央値	5.0	2.0
最小値、最大値	0, 16	0, 16
Week 1		
例数	8	5
平均値（SD）	2.3 (2.3)	4.6 (8.1)
中央値	1.5	1.0
最小値、最大値	0, 6	0, 19
ベースラインから Week 1 来院までの変化量		
例数	8	5
平均値（SD）	-2.9 (5.3)	0.6 (1.5)
中央値	-0.5	0.0
最小値、最大値	-15, 0	-1, 3
投与群間差［90% CI］[a]	-1.0 [-6.0, 0.0]	-
P 値[b]	0.074	-
圧痛関節数		
ベースライン		
例数	8	7
平均値（SD）	5.0 (8.1)	7.1 (8.3)
中央値	1.0	3.0

	アナキンラ (N = 8)	プラセボ (N = 7)
最小値、最大値	0, 19	0, 21
Week 1		
例数	8	5
平均値（SD）	0.9 (2.1)	5.8 (8.2)
中央値	0.0	3.0
最小値、最大値	0, 6	0, 20
ベースラインから Week 1 来院までの変化量		
例数	8	5
平均値（SD）	-4.1 (8.7)	0.0 (2.3)
中央値	0.0	-1.0
最小値、最大値	-19, 4	-2, 3
投与群間差［90% CI］[a]	-1.0 [-15.0, 2.0]	-
P 値[b]	0.488	-

略語：CI = 信頼区間、FAS = 最大の解析対象集団、SD = 標準偏差
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 11-5

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 来院までの変化量について投与群間で比較した結果を表 2.7.3-10 に示す。

CRP のベースラインから Week 1 来院までの変化

CRP のベースラインから Week 1 来院までの変化量の中央値は、アナキンラ群で−42.30 mg/L、プラセボ群で−26.70 mg/L であった。投与群間差（Hodges-Lehmann 推定量）は−20.70 mg/L（90% CI：−78.70～1.90 mg/L）であった。

フェリチンのベースラインから Week 1 来院までの変化

フェリチンのベースラインから Week 1 来院までの変化量の中央値は、アナキンラ群で−509.30 µg/L、プラセボ群で−785.00 µg/L であった。投与群間差（Hodges-Lehmann 推定量）は−536.60 µg/L（90% CI：−3003.20～633.20 µg/L）であった。

ヘモグロビンのベースラインから Week 1 来院までの変化

ヘモグロビンのベースラインから Week 1 来院までの変化量の中央値は、アナキンラ群で 8.0 g/L、プラセボ群で 1.0 g/L であった。投与群間差（Hodges-Lehmann 推定量）は 6.0 g/L（90% CI：3.0～11.0 g/L）であった。

血小板数のベースラインから Week 1 来院までの変化

血小板数のベースラインから Week 1 来院までの変化量の中央値は、アナキンラ群で -16.5×10^9/L、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）は -7.0×10^9/L（90% CI：−106.0～89.0×10^9/L）であった。

白血球数のベースラインから Week 1 来院までの変化

白血球数のベースラインから Week 1 来院までの変化量の中央値は、アナキンラ群で -4.525×10^9/L、プラセボ群で-1.840×10^9/L であった。投与群間差（Hodges-Lehmann 推定量）は -4.755×10^9/L（90% CI：−12.090～1.620×10^9/L）であった。

表 2.7.3-10　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 来院までの変化量［Sobi.ANAKIN-303 試験（FAS）］

	アナキンラ (N = 8)	プラセボ (N = 7)
CRP（mg/L）		
ベースライン		
例数	8	7
平均値（SD）	79.19 (47.72)	89.51 (39.28)
中央値	57.20	83.10
最小値、最大値	28.3, 150.2	43.4, 148.4
Week 1		
例数	8	5
平均値（SD）	21.84 (48.26)	65.38 (51.78)
中央値	3.85	46.90
最小値、最大値	0.9, 140.5	20.1, 139.9
ベースラインから Week 1 来院までの変化量		
例数	8	5
平均値（SD）	-57.35 (49.07)	-21.58 (26.03)
中央値	-42.30	-26.70
最小値、最大値	-145.2, 5.5	-48.8, 19.6
投与群間差［90% CI］[a]	-20.70 [-78.70, 1.90]	-
P 値 [b]	0.078	-
フェリチン（μg/L）		
ベースライン		
例数	8	7
平均値（SD）	2094.63 (2064.96)	4230.81 (5082.78)
中央値	1576.45	2424.90
最小値、最大値	50.4, 4474.7	129.0, 15128.0

	アナキンラ (N = 8)	プラセボ (N = 7)
Week 1		
例数	8	5
平均値（SD）	506.26 (711.10)	4395.08 (5599.37)
中央値	185.85	3094.10
最小値、最大値	34.1, 2098.2	252.1, 14170.0
ベースラインから Week 1 来院までの変化量		
例数	8	5
平均値（SD）	-1588.36 (1855.26)	-463.68 (880.89)
中央値	-509.30	-785.00
最小値、最大値	-4187.2, -12.2	-1097.3, 1068.6
投与群間差［90% CI］[a]	-536.60 [-3003.20, 633.20]	-
P 値 [b]	0.528	-
ヘモグロビン（g/L）		
ベースライン		
例数	8	7
平均値（SD）	106.9 (18.4)	108.0 (18.3)
中央値	99.0	105.0
最小値、最大値	85, 134	85, 130
Week 1		
例数	8	5
平均値（SD）	113.9 (20.7)	106.6 (21.9)
中央値	109.5	106.0
最小値、最大値	87, 139	78, 129
ベースラインから Week 1 来院までの変化量		
例数	8	5
平均値（SD）	7.0 (4.8)	0.6 (4.7)
中央値	8.0	1.0
最小値、最大値	-3, 12	-7, 6
投与群間差［90% CI］[a]	6.0 [3.0, 11.0]	-
P 値 [b]	0.022	-
血小板数（10^9/L）		
ベースライン		
例数	8	7
平均値（SD）	483.6 (252.6)	371.7 (190.7)

	アナキンラ (N = 8)	プラセボ (N = 7)
中央値	434.0	355.0
最小値、最大値	180, 1040	175, 727
Week 1		
例数	8	5
平均値（SD）	468.4 (228.4)	337.0 (127.6)
中央値	413.5	353.0
最小値、最大値	270, 1003	138, 491
ベースラインから Week 1 来院までの変化量		
例数	8	5
平均値（SD）	-15.3 (97.5)	-1.8 (32.6)
中央値	-16.5	1.0
最小値、最大値	-158, 99	-37, 46
投与群間差［90% CI］[a]	-7.0 [-106.0, 89.0]	-
P 値 [b]	0.431	-
白血球数（10^9/L）		
ベースライン		
例数	8	7
平均値（SD）	15.756 (7.097)	14.514 (6.335)
中央値	12.565	14.050
最小値、最大値	9.32, 29.86	5.17, 22.34
Week 1		
例数	8	5
平均値（SD）	7.765 (2.387)	13.738 (6.895)
中央値	7.035	11.920
最小値、最大値	5.32, 12.50	7.09, 25.00
ベースラインから Week 1 来院までの変化量		
例数	8	5
平均値（SD）	-7.991 (8.118)	-1.924 (4.250)
中央値	-4.525	-1.840
最小値、最大値	-23.40, -0.22	-6.51, 2.66
投与群間差［90% CI］[a]	-4.755 [-12.090, 1.620]	-
P 値 [b]	0.177	-

略語：CI＝ 信頼区間、CRP＝C 反応性タンパク、FAS＝ 最大の解析対象集団、SD＝ 標準偏差
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 14.2.1-14

2.7.3.2.1.7.3.3 アナキンラ群とプラセボ群間での健康状態の比較

EQ-5D-Y 代理人版（4～7 歳）及び EQ-5D-Y（8～15 歳）のベースラインから Week 2 来院までの変化

EQ-5D-Y 代理人版（4～7 歳）及び EQ-5D-Y（8～15 歳）の質問票に回答した被験者はアナキンラ群で各 1 例、プラセボ群でいずれも 0 例であった。いずれの投与群でもデータを有する被験者数が少なかったため、投与群間での比較はできなかった［Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Final Analysis）Table 14.2.1-15］。

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

EQ-5D-3L（16 歳以上）の質問票に回答した被験者はアナキンラ群で 4 例、プラセボ群で 6 例であった。アナキンラ群では、健康状態に関する VAS スコアの中央値（範囲）は、ベースラインで 55.0（40～75）、Week 2 来院で 92.5（80～100）であり、ベースラインから Week 2 来院までの変化量の中央値（範囲）は 35.0（15～55）であった。プラセボ群では、健康状態に関する VAS スコアの中央値（範囲）は、ベースラインで 35.0（15～45）、Week 2 来院で 70.0（30～70）であり、ベースラインから Week 2 来院までの変化量の中央値（範囲）は 35.0（−10～55）であった。投与群間差（Hodges-Lehmann 推定量）は 7.5（90% CI：−25.0～47.0）であった［Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Final Analysis）Table 14.2.1-15］。

2.7.3.2.1.7.4 非盲検投与期間の副次評価項目

2.7.3.2.1.7.4.1 Week 4 から Week 54 来院まで（最終解析）のスチル病に対するアナキンラの有効性

非盲検投与期間の副次評価項目として、来院前の 7 日間に発熱及び発疹がないこと、並びに来院前の 7 日間における発熱を伴わない ACR30、ACR50、ACR70 及び ACR90 反応を Week 4 から Week 54 来院まで評価した結果を表 2.7.3-11 に示す。また、被験者ごとの経時的な発熱を伴わない ACR30、ACR50、ACR70 及び ACR90 反応及び投与期間を投与群ごとにそれぞれ図 2.7.3-4、図 2.7.3-5、図 2.7.3-6 及び図 2.7.3-7 に示す。

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た 8 例はいずれも無作為化二重盲検期間を完了し、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（以下、非盲検投与期間でのアナキンラ投与継続群）。このうち、Week 26 来院までの非盲検投与期間でアナキンラの投与を中止した被験者は、Week 4 来院前の Day 22 に有効性の欠如により投与を中止した 1 例及び Week 26 来院前の Day 168 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 例の計 2 例であった（図 2.7.3-2）。Week 26 時点での中間解析後、さらに

1 例が Week 44 来院前の Day 246 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（図 2.7.3-3）。計 3 例が投与を中止し、5 例が Week 54 来院を完了した。

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た 7 例のうち、無作為化二重盲検期間を完了した 5 例及びレスキュー基準に該当した 1 例の計 6 例が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（以下、非盲検投与期間でのアナキンラ投与切替え群）。非盲検投与期間でのアナキンラ投与切替え群では、Week 26 来院までの非盲検投与期間でアナキンラの投与を中止した被験者はいなかった（図 2.7.3-2）。Week 26 時点での中間解析後、Week 34 来院前の Day 203 に有効性の欠如により投与を中止した 1 例及び Week 54 来院前の Day 317 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 例の計 2 例を除いて（図 2.7.3-3）、4 例が Week 54 来院を完了した。

来院前の 7 日間に発熱がないこと

非盲検投与期間でのアナキンラ投与継続群では、ベースラインで発熱が認められなかった被験者は 8 例中 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 来院で 5 例（62.5%）、Week 26 来院で 6 例（75.0%）、Week 34 来院で 6 例（75.0%）、Week 44 来院で 5 例（62.5%）、Week 54 来院で 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では、ベースラインで発熱が認められなかった被験者は 6 例中 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 来院で 6 例（100.0%）であり、その後の Week 26 来院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 来院で 5 例（83.3%）、Week 44 来院で 5 例（83.3%）、Week 54 来院で 4 例（66.7%）であった。

来院前の 7 日間に発疹がないこと

非盲検投与期間でのアナキンラ投与継続群では、ベースラインで発疹が認められなかった被験者は 8 例中 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、Week 26 及び Week 34 来院で 6 例（75.0%）、並びに Week 44 及び Week 54 来院では 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 例中 3 例（50.0%）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、6 例中 Week 4 来院で 4 例（66.7%）、Week 26 来院で 5 例（83.3%）、Week 34 来院で 4 例（66.7%）、Week 44 来院で 5 例（83.3%）、Week 54 来院で 3 例（50.0%）であった。

来院前の 7 日間における発熱を伴わない ACR30 反応

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 来院で 8 例中 5 例（62.5%）、Week 26 来院で 8 例中 6 例（75.0%）、Week 34 来院で 8 例中 6 例（75.0%）、Week 44 及び Week 54 来院で 8 例中 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 来院で 6 例中 6 例（100.0%）であり、その後の Week 26 来院までのいずれの来院時点でも、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。その後、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 34 及び Week 44 来院で 6 例中 5 例（83.3%）、Week 54 来院で 6 例中 4 例（66.7%）であった。

来院前の 7 日間における発熱を伴わない ACR50 反応

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 ACR50 反応が認められた被験者は、Week 4 来院で 8 例中 5 例（62.5%）、Week 26 及び Week 34 来院で 8 例中 6 例（75.0%）、Week 44 及び Week 54 来院で 8 例中 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では、各来院前の 7 日間に発熱を伴わない ACR50 反応が認められた被験者は、Week 4 来院で 6 例中 6 例（100.0%）であり、その後の Week 26 来院までのいずれの来院時点でも、来院前の 7 日間に発熱を伴わない ACR50 反応がすべての被験者で認められた。その後、各来院前の 7 日間に発熱を伴わない ACR50 反応が認められた被験者は Week 34 及び Week 44 来院で 6 例中 5 例（83.3%）、Week 54 来院で 6 例中 4 例（66.7%）であった。

来院前の 7 日間における発熱を伴わない ACR70 反応

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 ACR70 反応が認められた被験者は、Week 4 来院で 8 例中 5 例（62.5%）、Week 26 及び Week 34 来院で 8 例中 6 例（75.0%）、Week 44 及び Week 54 来院で 8 例中 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では、各来院前の 7 日間に発熱を伴わない ACR70 反応が認められた被験者は、Week 4 来院で 6 例中 6 例（100.0%）であった。Week 4 来院ですべての被験者に認められた発熱を伴わない ACR70 反応は、1 例の Week 8 来院時点並びに 1 例の Week 12 及び Week 16 時点を除き、いずれの被験者でも Week 26 来院まで持続した。その後、各来院前の 7 日間に発熱を伴わない ACR70 反応が認められた被験者は、Week 34 及び Week 44 来院で 6 例中 5 例（83.3%）、Week 54 来院で 6 例中 4 例（66.7%）であった。

来院前の 7 日間における発熱を伴わない ACR90 反応

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 ACR90 反応が認められた被験者は、Week 4 来院で 8 例中 4 例（50.0%）、Week 26 及び Week 34 来院で 8 例中 6 例（75.0%）、Week 44 来院で 8 例中 4 例（50.0%）、Week 54 で 8 例中 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では、各来院前の 7 日間に発熱を伴わない ACR90 反応が認められた被験者は、Week 4 来院で 6 例中 3 例（50.0%）、Week 26 来院で 6 例 6 例（100.0%）、Week 34 来院で 6 例中 5 例（83.3%）、Week 44 及び Week 54 来院で 6 例中 4 例（66.7%）であった。

表 2.7.3-11 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 ACR30、ACR50、ACR70 及び ACR90 反応
［Sobi.ANAKIN-303 試験（非盲検投与期間、FAS）］

	アナキンラ (N = 8) 例数（%）	プラセボ/アナキンラ (N = 6)[a] 例数（%）	合計 (N = 14) 例数（%）
発熱がないこと[b]			
ベースライン	1 (12.5)	1 (16.7)	2 (14.3)
Week 4	5 (62.5)	6 (100.0)	11 (78.6)
Week 8	7 (87.5)	6 (100.0)	13 (92.9)
Week 12	7 (87.5)	6 (100.0)	13 (92.9)
Week 16	7 (87.5)	6 (100.0)	13 (92.9)
Week 20	7 (87.5)	6 (100.0)	13 (92.9)
Week 26	6 (75.0)	6 (100.0)	12 (85.7)
Week 34	6 (75.0)	5 (83.3)	11 (78.6)
Week 44	5 (62.5)	5 (83.3)	10 (71.4)
Week 54	5 (62.5)	4 (66.7)	9 (64.3)
発疹がないこと[b]			
ベースライン	3 (37.5)	3 (50.0)	6 (42.9)
Week 4	6 (75.0)	4 (66.7)	10 (71.4)
Week 8	6 (75.0)	5 (83.3)	11 (78.6)
Week 12	7 (87.5)	5 (83.3)	12 (85.7)
Week 16	7 (87.5)	5 (83.3)	12 (85.7)
Week 20	7 (87.5)	5 (83.3)	12 (85.7)
Week 26	6 (75.0)	5 (83.3)	11 (78.6)
Week 34	6 (75.0)	4 (66.7)	10 (71.4)
Week 44	5 (62.5)	5 (83.3)	10 (71.4)
Week 54	5 (62.5)	3 (50.0)	8 (57.1)
発熱を伴わない ACR30 反応[c]			
Week 4	5 (62.5)	6 (100.0)	11 (78.6)
Week 8	7 (87.5)	6 (100.0)	13 (92.9)

	アナキンラ (N = 8) 例数（%）	プラセボ/アナキンラ (N = 6)[a] 例数（%）	合計 (N = 14) 例数（%）
Week 12	7 (87.5)	6 (100.0)	13 (92.9)
Week 16	7 (87.5)	6 (100.0)	13 (92.9)
Week 20	7 (87.5)	6 (100.0)	13 (92.9)
Week 26	6 (75.0)	6 (100.0)	12 (85.7)
Week 34	6 (75.0)	5 (83.3)	11 (78.6)
Week 44	5 (62.5)	5 (83.3)	10 (71.4)
Week 54	5 (62.5)	4 (66.7)	9 (64.3)
発熱を伴わない ACR50 反応 [d]			
Week 4	5 (62.5)	6 (100.0)	11 (78.6)
Week 8	7 (87.5)	6 (100.0)	13 (92.9)
Week 12	7 (87.5)	6 (100.0)	13 (92.9)
Week 16	7 (87.5)	6 (100.0)	13 (92.9)
Week 20	7 (87.5)	6 (100.0)	13 (92.9)
Week 26	6 (75.0)	6 (100.0)	12 (85.7)
Week 34	6 (75.0)	5 (83.3)	11 (78.6)
Week 44	5 (62.5)	5 (83.3)	10 (71.4)
Week 54	5 (62.5)	4 (66.7)	9 (64.3)
発熱を伴わない ACR70 反応 [d]			
Week 4	5 (62.5)	6 (100.0)	11 (78.6)
Week 8	7 (87.5)	5 (83.3)	12 (85.7)
Week 12	7 (87.5)	5 (83.3)	12 (85.7)
Week 16	7 (87.5)	5 (83.3)	12 (85.7)
Week 20	7 (87.5)	6 (100.0)	13 (92.9)
Week 26	6 (75.0)	6 (100.0)	12 (85.7)
Week 34	6 (75.0)	5 (83.3)	11 (78.6)
Week 44	5 (62.5)	5 (83.3)	10 (71.4)
Week 54	5 (62.5)	4 (66.7)	9 (64.3)
発熱を伴わない ACR90 反応 [d]			
Week 4	4 (50.0)	3 (50.0)	7 (50.0)
Week 8	7 (87.5)	5 (83.3)	12 (85.7)
Week 12	7 (87.5)	5 (83.3)	12 (85.7)
Week 16	7 (87.5)	5 (83.3)	12 (85.7)
Week 20	7 (87.5)	6 (100.0)	13 (92.9)
Week 26	6 (75.0)	6 (100.0)	12 (85.7)
Week 34	6 (75.0)	5 (83.3)	11 (78.6)
Week 44	4 (50.0)	4 (66.7)	8 (57.1)
Week 54	5 (62.5)	4 (66.7)	9 (64.3)

略語：ACR = 米国リウマチ学会、FAS = 最大の解析対象集団

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

b) 来院前の 7 日間

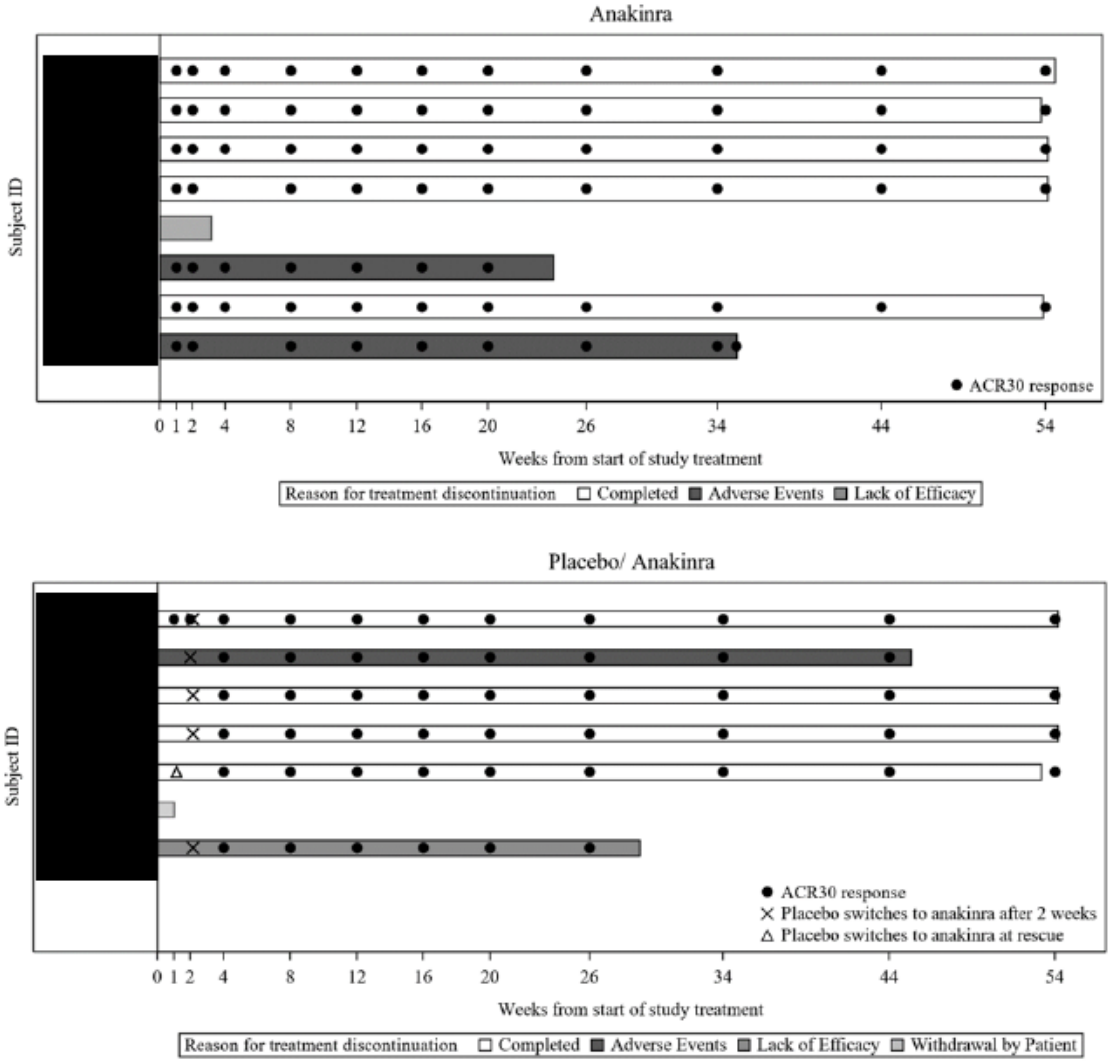
c) ACR30 反応は、治験実施計画書で規定した 6 項目のうち 3 項目以上で、ベースラインから 30%以上の改善が認められ、来院前の 7 日間に疾患に起因する発熱を伴わず、30%を超える増悪が認められる項目が 1 項目以下であることと定義した。

d) 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）。
Source: Sobi.ANAKIN-303 CSR (Final Analysis) Table 14.2.2-1

非盲検投与期間でのアナキンラ投与継続群の大部分の被験者では、Week 4 から Week 26 来院まで、発熱及び発疹がないこと、並びに発熱を伴わない ACR30、ACR50、ACR70 及び ACR90 反応の持続が認められた。非盲検投与期間で Week 26 来院までにアナキンラの投与を中止した被験者は 2 例であった。このうち、1 例は Week 4 来院前の Day 22 に有効性の欠如により投与を中止した。残りの 1 例は、Week 4 から Week 20 来院まで発熱を伴わない ACR30、ACR50、ACR70 及び ACR90 反応を達成したが、Week 26 来院前の Day 168 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。非盲検投与期間でアナキンラの投与を継続し、Week 26 来院時点で試験を継続していた被験者では、いずれの被験者でも Week 8 から Week 26 来院まで発熱を伴わない ACR90 反応の持続が認められた。Week 26 来院から Week 54 来院までにアナキンラの投与を中止した被験者は 1 例であった。この 1 例は、Week 8 から Week 34 来院まで発熱を伴わない ACR30、ACR50、ACR70 及び ACR90 反応を達成したが、Week 44 来院前の Day 246 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。アナキンラ投与継続群で非盲検投与期間を完了した 5 例のうち、4 例が Week 8 から Week 54 来院まで発熱を伴わない ACR90 反応の持続が認められた。1 例は Week 44 で ACR90 反応を達成しなかったが、ACR70 反応は Week 8 から Week 54 まで持続した。

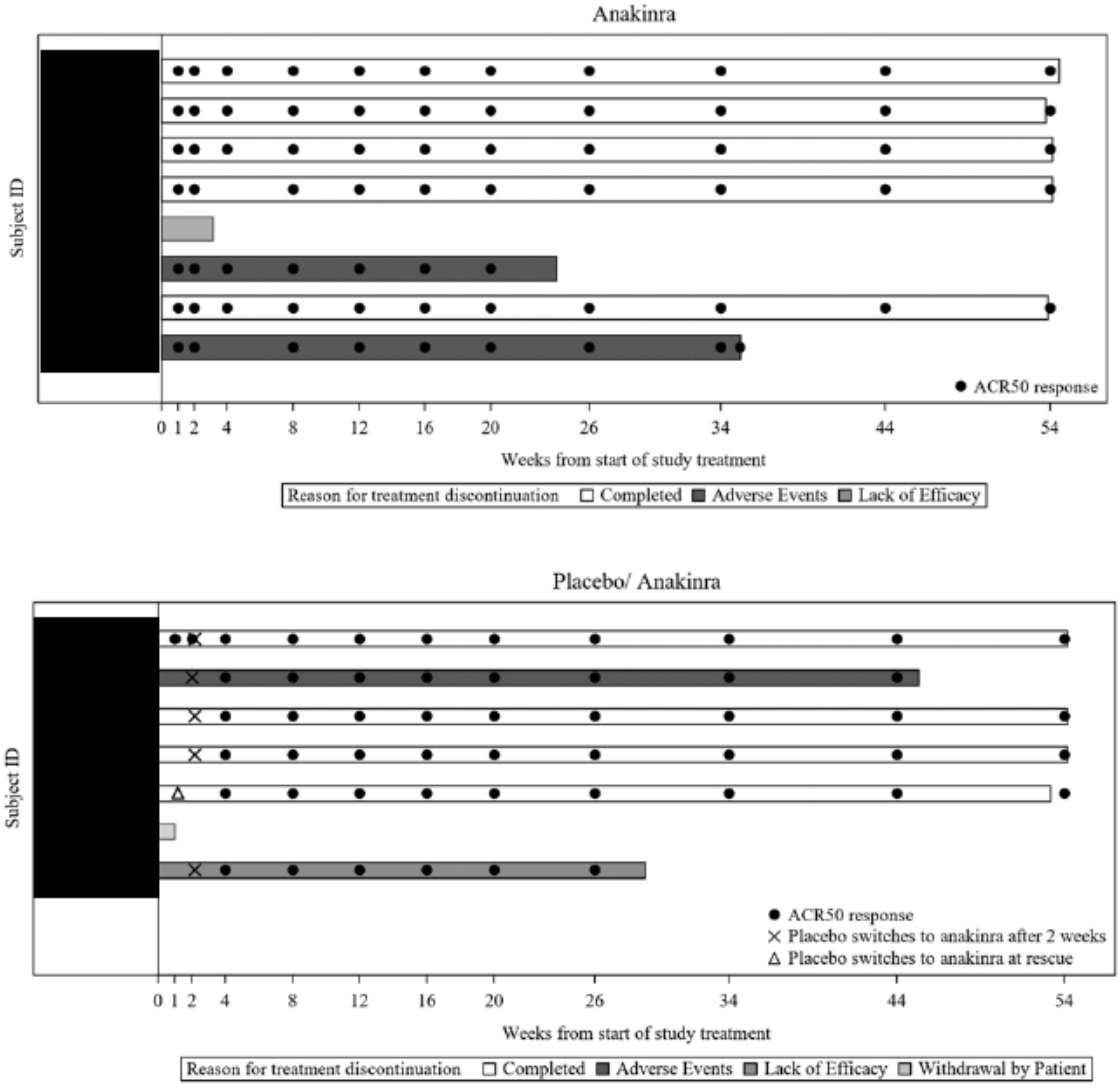
非盲検投与期間でのアナキンラ投与切替え群では、いずれの被験者でも Week 4 来院における発熱を伴わない ACR30、ACR50 及び ACR70 反応を達成し、ほとんどの被験者で Week 26 来院まで発熱を伴わない ACR30、ACR50 及び ACR70 反応の持続が認められた。非盲検投与期間でのアナキンラ投与切替え群では、いずれの被験者でも Week 20 来院から Week 26 来院まで発熱を伴わない ACR90 反応の持続が認められた。アナキンラ投与切替え群で非盲検投与期間を完了した 4 例のうち、3 例が発熱を伴わない ACR30、ACR50 及び ACR70 反応を Week 54 まで維持した。アナキンラ投与切替え群の 6 例のうち非盲検投与期間でアナキンラの投与を中止した被験者は 2 例であった。このうち、1 例は Week 12 から Week 26 来院まで発疹がないこと、発熱を伴わない ACR30、ACR50、ACR70 及び ACR90 反応を達成したが、Week 34 来院前の Day 203 に有効性の欠如により投与を中止した。投与中止時には発熱及び発疹はなかったが、ACR30 反応は達成していなかった。もう 1 例は、Week 4 から Week 44 来院まで発疹がないこと、発熱を伴わない ACR30、ACR50、ACR70 及び ACR90 反応（Week 4 及び Week 44 の ACR90 反応を除く）を達成したが、Week 54 来院前の Day 317 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。アナキンラ投与切替え群で非盲検投与期間を完了した 4 例は Week 20 から Week 54 まで発熱を伴わない ACR90 反応を維持した。

図 2.7.3-4 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（コア期）［Sobi.ANAKIN-303 試験（FAS）］



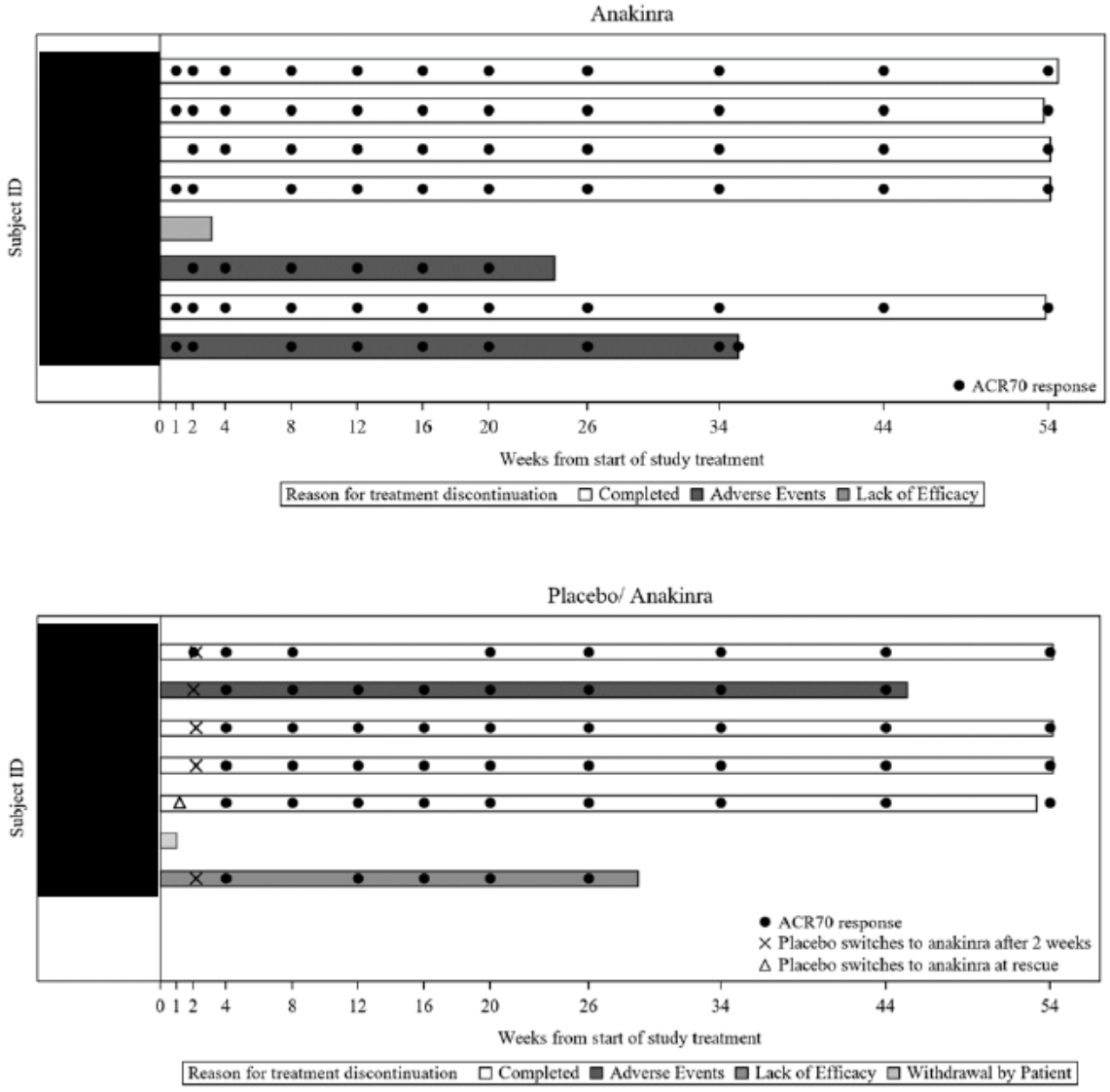
略語：ACR＝ 米国リウマチ学会、FAS＝ 最大の解析対象集団、ID＝ 識別番号
ACR30 反応は、治験実施計画書で規定した 6 項目のうち 3 項目以上で、ベースラインから 30%以上の改善が認められ、Week 1 来院の評価来院前 24 時間又はその他の来院前の 7 日間に疾患に起因する発熱を伴わず、30%を超える増悪が認められる項目が 1 項目以下であることと定義した。
特定の評価時点で認められた ACR30 反応を黒丸、治験薬の投与期間を横棒の長さ、治験薬の投与中止理由を横棒の色で示した。
Source: Sobi.ANAKIN-303 CSR (Final Analysis) Figure 11-2

図 2.7.3-5　被験者ごとの経時的な発熱を伴わない ACR50 反応及び投与期間（コア期）［Sobi.ANAKIN-303 試験（FAS）］



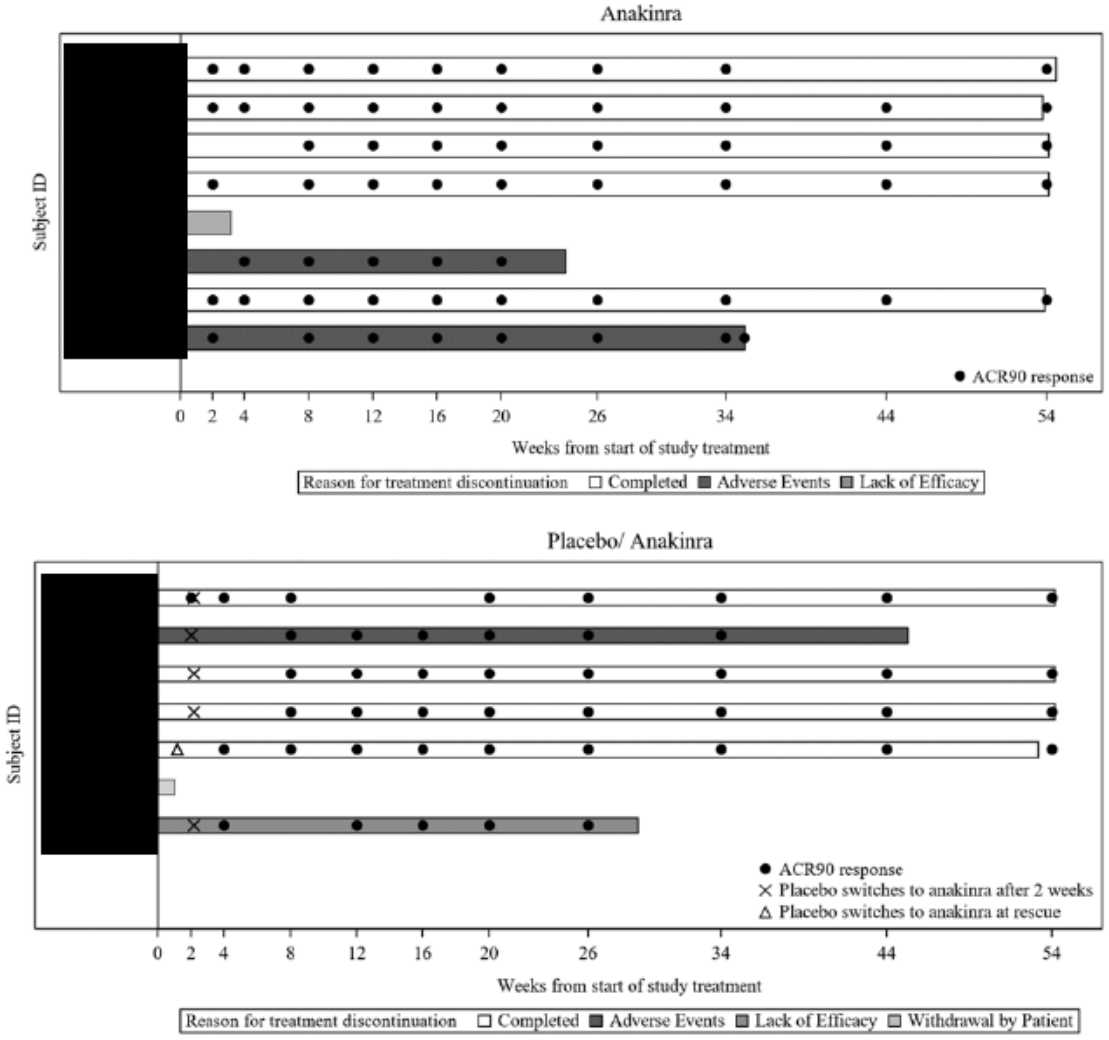
略語：ACR＝ 米国リウマチ学会、FAS＝ 最大の解析対象集団、ID＝ 識別番号
ACR50 反応は、治験実施計画書で規定した 6 項目のうち 3 項目以上で、ベースラインから 50%以上の改善が認められ、Week 1 来院の評価来院前 24 時間又はその他の来院前の 7 日間に疾患に起因する発熱を伴わず、30%を超える増悪が認められる項目が 1 項目以下であることと定義した。
特定の評価時点で認められた ACR50 反応を黒丸、治験薬の投与期間を横棒の長さ、治験薬の投与中止理由を横棒の色で示した。
Source: Sobi.ANAKIN-303 CSR (Final Analysis) Figure 11-3

図 2.7.3-6　被験者ごとの経時的な発熱を伴わない ACR70 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
ACR70 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 70%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 ACR70 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 11-4

図 2.7.3-7 被験者ごとの経時的な発熱を伴わない ACR90 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
ACR90 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 90%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 ACR90 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 11-5

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の変化量を表 2.7.3-12 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の変化

非盲検投与期間でのアナキンラ投与継続群では、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）の中央値は Week 4 来院（7 例）で 7.0、ベースラインから Week 4 来院までの変化量の中央値は−41.0 であった。Week 26 来院（6 例）では、VAS スコアの

中央値は 0.5、ベースラインから Week 26 来院までの変化量の中央値は−61.5 であった。Week 54 来院（5 例）では、VAS スコアの中央値は 0.0、ベースラインから Week 54 来院までの変化量の中央値は−57.0 であった。

非盲検投与期間でのアナキンラ投与切替え群では、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）の中央値は Week 4 来院（6 例）で 4.5、ベースラインから Week 4 来院までの変化量の中央値は−50.0 であった。Week 26 来院（6 例）では、VAS スコアの中央値は 3.5、ベースラインから Week 26 来院までの変化量の中央値は−41.5 であった。Week 54 来院（4 例）では、VAS スコアの中央値は 1.0、ベースラインから Week 54 来院までの変化量の中央値は−54.0 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の変化

非盲検投与期間でのアナキンラ投与継続群では、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）の中央値は Week 4 来院（7 例）で 0.0、ベースラインから Week 4 来院までの変化量の中央値は−21.0 であった。Week 26 来院（6 例）では、VAS スコアの中央値は 0.0、ベースラインから Week 26 来院までの変化量の中央値は−31.5 であった。Week 54 来院（5 例）では、VAS スコアの中央値は 0.0、ベースラインから Week 54 来院までの変化量の中央値は−29.0 であった。

非盲検投与期間でのアナキンラ投与切替え群では、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）の中央値は Week 4 来院（6 例）で 6.0、ベースラインから Week 4 来院までの変化量の中央値は−43.5 であった。Week 26 来院（6 例）では、VAS スコアの中央値は 25.0、ベースラインから Week 26 来院までの変化量の中央値は−21.0 であった。Week 54 来院（4 例）では、VAS スコアの中央値は 1.5、ベースラインから Week 54 来院までの変化量の中央値は−59.5 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の変化

非盲検投与期間でのアナキンラ投与継続群では、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（VAS 0～100 mm）の中央値は Week 4 来院（7 例）で 0.0、ベースラインから Week 4 来院までの変化量の中央値は−34.0 であった。Week 26 来院（6 例）では、VAS スコアの中央値は 0.0、ベースラインから Week 26 来院までの変化量の中央値は−44.0 であった。Week 54 来院（5 例）では、VAS スコアの中央値は 0.0、ベースラインから Week 54 来院までの変化量の中央値は−58.0 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（VAS 0～100 mm）の中央値は Week 4 来院（6 例）で 7.5、ベースラインから Week 4 来院までの変化量の中央値は−47.0 であった。Week 26 来院（6 例）では、VAS スコアの中央値は 3.5、ベースラインから Week 26 来院までの変化量の中央値は−54.5 であった。

Week 54 来院（4 例）では、VAS スコアの中央値は 1.0、ベースラインから Week 54 来院までの変化量の中央値は−65.0 であった。

表 2.7.3-12 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の変化量［Sobi.ANAKIN-303 試験（非盲検投与期間、FAS）］

	アナキンラ (N = 8)		プラセボ/アナキンラ (N = 6)[a]		合計 (N = 14)	
	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量
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	-	6	-	14	-
平均値（SD）	57.9 (24.7)	-	51.8 (19.5)	-	55.3 (22.0)	-
中央値	64.0	-	51.0	-	62.5	-
最小値、最大値	17, 90	-	30, 75	-	17, 90	-
Week 4						
例数	7	7	6	6	13	13
平均値（SD）	18.6 (25.4)	-38.3 (18.5)	4.3 (3.0)	-47.5 (19.2)	12.0 (19.5)	-42.5 (18.6)
中央値	7.0	-41.0	4.5	-50.0	5.0	-41.0
最小値、最大値	0, 70	-61, -17	0, 8	-70, -23	0, 70	-70, -17
Week 8						
例数	7	7	6	6	13	13
平均値（SD）	1.3 (1.7)	-55.6 (25.9)	10.7 (19.4)	-41.2 (22.4)	5.6 (13.5)	-48.9 (24.5)
中央値	0.0	-61.0	4.0	-36.5	2.0	-57.0
最小値、最大値	0, 4	-90, -17	0, 50	-70, -12	0, 50	-90, -12
Week 12						
例数	7	7	6	6	13	13
平均値（SD）	2.6 (5.6)	-54.3 (26.4)	4.8 (6.8)	-47.0 (19.3)	3.6 (6.0)	-50.9 (22.8)
中央値	0.0	-57.0	1.0	-48.0	0.0	-57.0
最小値、最大値	0, 15	-90, -17	0, 15	-68, -25	0, 15	-90, -17
Week 16						
例数	7	7	6	6	13	13
平均値（SD）	1.0 (1.4)	-55.9 (26.5)	7.8 (11.0)	-44.0 (18.7)	4.2 (8.0)	-50.4 (23.1)
中央値	1.0	-62.0	2.5	-41.0	1.0	-56.0
最小値、最大値	0, 4	-90, -17	0, 27	-69, -25	0, 27	-90, -17
Week 20						
例数	7	7	6	6	13	13
平均値（SD）	4.6 (6.1)	-52.3 (25.3)	6.0 (6.3)	-45.8 (15.9)	5.2 (6.0)	-49.3 (20.9)
中央値	1.0	-55.0	3.0	-42.5	3.0	-49.0
最小値、最大値	0, 14	-90, -17	0, 15	-67, -27	0, 15	-90, -17
Week 26						
例数	6	6	6	6	12	12

	アナキンラ (N = 8)		プラセボ/アナキンラ (N = 6)[a]		合計 (N = 14)	
	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量
平均値（SD）	2.2 (3.5)	-53.7 (28.0)	7.3 (10.2)	-44.5 (14.6)	4.8 (7.7)	-49.1 (21.8)
中央値	0.5	-61.5	3.5	-41.5	1.5	-50.5
最小値、最大値	0, 9	-90, -17	0, 27	-68, -30	0, 27	-90, -17
投与群間差［90% CI］[b]	-	-14.0 [-35.0, 16.0]	-	-	-	-
P 値[c]	-	0.311	-	-	-	-
Week 34						
例数	6	6	5	5	11	11
平均値（SD）	7.7 (7.2)	-48.2 (25.1)	2.0 (2.5)	-47.8 (19.9)	5.1 (6.1)	-48.0 (21.7)
中央値	8.0	-52.5	1.0	-40.0	3.0	-45.0
最小値、最大値	0, 15	-78, -17	0, 6	-69, -27	0, 15	-78, -17
Week 44						
例数	5	5	5	5	10	10
平均値（SD）	7.0 (13.0)	-42.0 (25.1)	5.8 (11.9)	-44.0 (28.9)	6.4 (11.8)	-43.0 (25.5)
中央値	0.0	-30.0	0.0	-40.0	0.0	-37.0
最小値、最大値	0, 30	-70, -17	0, 27	-75, -3	0, 30	-75, -3
Week 54						
例数	5	5	4	4	9	9
平均値（SD）	0.8 (1.3)	-48.2 (25.7)	2.3 (3.3)	-52.5 (18.1)	1.4 (2.4)	-50.1 (21.4)
中央値	0.0	-57.0	1.0	-54.0	0.0	-57.0
最小値、最大値	0, 3	-74, -17	0, 7	-68, -34	0, 7	-74, -17
投与群間差［90% CI］[b]	-	4.5 [-34.0, 43.0]	-	-	-	-
P 値[c]	-	0.460	-	-	-	-
患者/親による全身状態の全般的評価（VAS）						
ベースライン						
例数	8	-	6	-	14	-
平均値（SD）	50.1 (32.3)	-	52.0 (18.0)	-	50.9 (26.2)	-
中央値	50.5	-	46.0	-	46.0	-
最小値、最大値	0, 99	-	32, 76	-	0, 99	-
Week 4						
例数	7	7	6	6	13	13
平均値（SD）	9.6 (15.2)	-33.6 (34.3)	7.0 (7.2)	-45.0 (18.9)	8.4 (11.8)	-38.8 (27.8)
中央値	0.0	-21.0	6.0	-43.5	5.0	-37.0
最小値、最大値	0, 40	-80, 0	0, 20	-67, -20	0, 40	-80, 0
Week 8						
例数	7	7	6	6	13	13
平均値（SD）	2.7 (7.2)	-40.4 (30.3)	9.0 (10.0)	-43.0 (19.9)	5.6 (8.8)	-41.6 (25.1)
中央値	0.0	-40.0	6.0	-44.0	0.0	-40.0
最小値、最大値	0, 19	-80, 0	0, 27	-64, -13	0, 27	-80, 0
Week 12						

	アナキンラ (N = 8)		プラセボ/アナキンラ (N = 6)[a]		合計 (N = 14)	
	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量
例数	7	7	6	6	13	13
平均値（SD）	1.7 (4.5)	-41.4 (26.3)	16.7 (9.6)	-35.3 (21.0)	8.6 (10.4)	-38.6 (23.2)
中央値	0.0	-40.0	18.0	-30.5	1.0	-40.0
最小値、最大値	0, 12	-80, 0	1, 30	-60, -12	0, 30	-80, 0
Week 16						
例数	7	7	6	6	13	13
平均値（SD）	7.0 (12.8)	-36.1 (27.0)	28.7 (34.8)	-23.3 (32.0)	17.0 (26.7)	-30.2 (28.9)
中央値	0.0	-31.0	11.0	-25.0	6.0	-31.0
最小値、最大値	0, 35	-80, 0	1, 76	-71, 20	0, 76	-80, 20
Week 20						
例数	7	7	6	6	13	13
平均値（SD）	9.1 (17.2)	-34.0 (28.6)	13.5 (17.7)	-38.5 (25.2)	11.2 (16.8)	-36.1 (26.1)
中央値	0.0	-28.0	6.5	-35.5	4.0	-33.0
最小値、最大値	0, 45	-80, 0	3, 49	-69, -1	0, 49	-80, 0
Week 26						
例数	6	6	6	6	12	12
平均値（SD）	1.8 (2.9)	-37.5 (29.2)	26.7 (24.2)	-25.3 (27.2)	14.3 (20.9)	-31.4 (27.6)
中央値	0.0	-31.5	25.0	-21.0	3.5	-22.5
最小値、最大値	0, 6	-80, 0	0, 56	-70, 2	0, 56	-80, 2
投与群間差［90% CI］[b]	-	-14.0 [-41.0, 20.0]	-	-	-	-
P 値[c]	-	0.210	-	-	-	-
Week 34						
例数	6	6	5	5	11	11
平均値（SD）	5.8 (7.1)	-33.5 (28.5)	11.4 (13.7)	-44.6 (23.4)	8.4 (10.4)	-38.5 (25.6)
中央値	3.0	-31.5	11.0	-42.0	6.0	-40.0
最小値、最大値	0, 15	-80, 0	0, 34	-71, -16	0, 34	-80, 0
Week 44						
例数	5	5	5	5	10	10
平均値（SD）	7.2 (11.3)	-32.0 (29.6)	8.4 (11.1)	-47.6 (21.6)	7.8 (10.6)	-39.8 (25.8)
中央値	3.0	-26.0	7.0	-42.0	4.5	-33.5
最小値、最大値	0, 27	-80, 0	0, 27	-72, -23	0, 27	-80, 0
Week 54						
例数	5	5	4	4	9	9
平均値（SD）	0.6 (1.3)	-38.6 (31.8)	2.5 (3.3)	-57.5 (13.7)	1.4 (2.5)	-47.0 (26.0)
中央値	0.0	-29.0	1.5	-59.5	0.0	-50.0
最小値、最大値	0, 3	-80, 0	0, 7	-69, -42	0, 7	-80, 0
投与群間差［90% CI］[b]	-	20.0 [-11.0, 46.0]	-	-	-	-
P 値[c]	-	0.183	-	-	-	-
患者/親による疾患関連疼痛の全般的評価（VAS）						

	アナキンラ (N = 8)		プラセボ/アナキンラ (N = 6)[a]		合計 (N = 14)	
	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量
ベースライン						
例数	8	-	6	-	14	-
平均値（SD）	58.1 (33.9)	-	62.7 (23.7)	-	60.1 (29.0)	-
中央値	66.0	-	66.0	-	66.0	-
最小値、最大値	0, 99	-	34, 100	-	0, 100	-
Week 4						
例数	7	7	6	6	13	13
平均値（SD）	11.1 (21.5)	-42.7 (40.7)	14.8 (24.0)	-47.8 (32.0)	12.8 (21.8)	-45.1 (35.5)
中央値	0.0	-34.0	7.5	-47.0	1.0	-34.0
最小値、最大値	0, 57	-99, 0	0, 63	-90, -4	0, 63	-99, 0
Week 8						
例数	7	7	6	6	13	13
平均値（SD）	1.4 (3.4)	-52.4 (34.0)	11.5 (11.4)	-51.2 (26.3)	6.1 (9.3)	-51.8 (29.5)
中央値	0.0	-52.0	10.0	-55.5	1.0	-52.0
最小値、最大値	0, 9	-99, 0	0, 28	-83, -12	0, 28	-99, 0
Week 12						
例数	7	7	6	6	13	13
平均値（SD）	2.7 (7.2)	-51.1 (33.4)	13.8 (9.2)	-48.8 (22.1)	7.8 (9.7)	-50.1 (27.6)
中央値	0.0	-52.0	13.5	-47.5	5.0	-52.0
最小値、最大値	0, 19	-99, 0	5, 30	-84, -25	0, 30	-99, 0
Week 16						
例数	7	7	6	6	13	13
平均値（SD）	7.1 (15.7)	-46.7 (34.0)	17.5 (22.2)	-45.2 (23.8)	11.9 (18.9)	-46.0 (28.6)
中央値	0.0	-34.0	5.5	-47.0	4.0	-34.0
最小値、最大値	0, 42	-99, 0	4, 59	-73, -11	0, 59	-99, 0
Week 20						
例数	7	7	6	6	13	13
平均値（SD）	9.4 (18.3)	-44.4 (34.5)	14.0 (17.4)	-48.7 (25.4)	11.5 (17.3)	-46.4 (29.5)
中央値	0.0	-34.0	7.5	-46.0	4.0	-34.0
最小値、最大値	0, 48	-99, 0	4, 49	-88, -21	0, 49	-99, 0
Week 26						
例数	6	6	6	6	12	12
平均値（SD）	1.2 (2.9)	-49.8 (36.3)	6.3 (8.5)	-56.3 (25.3)	3.8 (6.6)	-53.1 (30.0)
中央値	0.0	-44.0	3.5	-54.5	0.0	-51.0
最小値、最大値	0, 7	-99, 0	0, 22	-100, -31	0, 22	-100, 0
投与群間差［90% CI］[b]	-	5.5 [-34.0, 34.0]	-	-	-	-
P 値[c]	-	0.310	-	-	-	-
Week 34						
例数	6	6	5	5	11	11
平均値（SD）	9.2 (16.0)	-41.8 (27.9)	6.0 (8.5)	-56.2 (28.9)	7.7 (12.6)	-48.4 (27.9)
中央値	0.0	-39.5	0.0	-52.0	0.0	-45.0

	アナキンラ (N = 8)		プラセボ/アナキンラ (N = 6)[a]		合計 (N = 14)	
	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量
最小値、最大値	0, 39	-82, 0	0, 18	-100, -28	0, 39	-100, 0
Week 44						
例数	5	5	5	5	10	10
平均値（SD）	6.6 (12.1)	-48.6 (33.4)	4.2 (4.9)	-58.0 (23.3)	5.4 (8.8)	-53.3 (27.6)
中央値	1.0	-60.0	2.0	-58.0	1.5	-59.0
最小値、最大値	0, 28	-82, 0	0, 10	-90, -32	0, 28	-90, 0
Week 54						
例数	5	5	4	4	9	9
平均値（SD）	0.6 (1.3)	-54.6 (39.2)	2.3 (3.3)	-65.5 (26.5)	1.3 (2.4)	-59.4 (32.6)
中央値	0.0	-58.0	1.0	-65.0	0.0	-60.0
最小値、最大値	0, 3	-99, 0	0, 7	-98, -34	0, 7	-99, 0
投与群間差［90% CI］[b]	-	7.0 [-29.0, 60.0]	-	-	-	-
P 値[c]	-	0.389	-	-	-	-

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) 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
b) 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。
c) Wilcoxon 片側検定
Source: Sobi.ANAKIN-303 CSR (Final Analysis) Table 14.2.2-2

腫脹関節数及び圧痛関節数のベースラインからの変化量を表 2.7.3-13 に示す。

腫脹関節数のベースラインからの変化

非盲検投与期間でのアナキンラ投与継続群では、腫脹関節数の中央値はベースラインで 5.0 であったが、Week 4 来院（7 例）及び Week 26 来院（6 例）ではいずれも 0.0 に減少し、ベースラインからの変化量の中央値はそれぞれ−2.0 及び−3.0 であった。Week 54 来院（5 例）では腫脹関節数の中央値は 0.0 であり、ベースラインからの変化量の中央値は−2.0 であった。

非盲検投与期間でのアナキンラ投与切替え群では、腫脹関節数の中央値はベースラインで 1.5 であったが、Week 4 及び Week 26 来院（各 6 例）ではいずれも 0.0 に減少し、ベースラインからの変化量の中央値はいずれも−1.5 であった。Week 54 来院（4 例）では腫脹関節数の中央値は 0.0 であり、ベースラインからの変化量の中央値は−2.5 であった。

圧痛関節数のベースラインからの変化

非盲検投与期間でのアナキンラ投与継続群では、圧痛関節数の中央値はベースラインで 1.0 であったが、Week 4 来院（7 例）及び Week 26 来院（6 例）ではいずれも 0.0 に減少し、ベースラインからの変化量の中央値はそれぞれ−1.0 及び−1.5 であった。Week 54 来院（5 例）では圧痛関節数の中央値は 0.0 であり、ベースラインからの変化量の中央値は−1.0 であった。

非盲検投与期間でのアナキンラ投与切替え群では、圧痛関節数の中央値はベースラインで 3.0 であったが、Week 4 及び Week 26 来院（各 6 例）ではいずれも 0.0 に減少し、ベースラインからの変化量の中央値はいずれも−3.0 であった。Week 54 来院（4 例）では圧痛関節数の中央値は 0.0 であり、ベースラインからの変化量の中央値は−2.5 であった。

表 2.7.3-13 腫脹関節数及び圧痛関節数のベースラインからの変化量［Sobi.ANAKIN-303 試験（非盲検投与期間、FAS）］

	アナキンラ (N = 8)		プラセボ/アナキンラ (N = 6)[a]		合計 (N = 14)	
	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量
腫脹関節数						
ベースライン						
例数	8	-	6	-	14	-
平均値（SD）	5.1 (5.0)	-	3.8 (6.0)	-	4.6 (5.3)	-
中央値	5.0	-	1.5	-	2.5	-
最小値、最大値	0, 16	-	0, 16	-	0, 16	-
Week 4						
例数	7	7	6	6	13	13
平均値（SD）	5.1 (13.2)	0.1 (8.6)	0.2 (0.4)	-3.7 (6.2)	2.8 (9.7)	-1.6 (7.5)
中央値	0.0	-2.0	0.0	-1.5	0.0	-2.0
最小値、最大値	0, 35	-6, 19	0, 1	-16, 0	0, 35	-16, 19
Week 8						
例数	7	7	6	6	13	13
平均値（SD）	0.0 (0.0)	-5.0 (5.4)	0.5 (0.8)	-3.3 (6.4)	0.2 (0.6)	-4.2 (5.7)
中央値	0.0	-4.0	0.0	-1.5	0.0	-2.0
最小値、最大値	0, 0	-16, 0	0, 2	-16, 1	0, 2	-16, 1
Week 12						
例数	7	7	6	6	13	13
平均値（SD）	0.0 (0.0)	-5.0 (5.4)	0.7 (1.0)	-3.2 (6.4)	0.3 (0.8)	-4.2 (5.7)
中央値	0.0	-4.0	0.0	-0.5	0.0	-2.0
最小値、最大値	0, 0	-16, 0	0, 2	-16, 1	0, 2	-16, 1
Week 16						
例数	7	7	6	6	13	13
平均値（SD）	0.0 (0.0)	-5.0 (5.4)	0.3 (0.5)	-3.5 (6.2)	0.2 (0.4)	-4.3 (5.6)
中央値	0.0	-4.0	0.0	-1.0	0.0	-2.0
最小値、最大値	0, 0	-16, 0	0, 1	-16, 0	0, 1	-16, 0
Week 20						
例数	7	7	6	6	13	13
平均値（SD）	0.3 (0.8)	-4.7 (5.4)	0.2 (0.4)	-3.7 (6.2)	0.2 (0.6)	-4.2 (5.5)
中央値	0.0	-4.0	0.0	-1.5	0.0	-2.0
最小値、最大値	0, 2	-16, 0	0, 1	-16, 0	0, 2	-16, 0
Week 26						
例数	6	6	6	6	12	12

	アナキンラ (N = 8)		プラセボ/アナキンラ (N = 6)[a]		合計 (N = 14)	
	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量
平均値（SD）	0.3 (0.8)	-4.5 (5.9)	0.0 (0.0)	-3.8 (6.0)	0.2 (0.6)	-4.2 (5.7)
中央値	0.0	-3.0	0.0	-1.5	0.0	-2.0
最小値、最大値	0, 2	-16, 0	0, 0	-16, 0	0, 2	-16, 0
投与群間差［90% CI］[b]	-	-1.0 [-3.0, 2.0]	-	-	-	-
P 値[c]	-	0.303	-	-	-	-
Week 34						
例数	6	6	5	5	11	11
平均値（SD）	0.7 (1.0)	-4.2 (5.1)	0.0 (0.0)	-4.4 (6.6)	0.4 (0.8)	-4.3 (5.5)
中央値	0.0	-3.0	0.0	-2.0	0.0	-2.0
最小値、最大値	0, 2	-14, 0	0, 0	-16, 0	0, 2	-16, 0
Week 44						
例数	5	5	5	5	10	10
平均値（SD）	0.4 (0.9)	-2.2 (1.8)	0.0 (0.0)	-4.4 (6.6)	0.2 (0.6)	-3.3 (4.7)
中央値	0.0	-2.0	0.0	-2.0	0.0	-2.0
最小値、最大値	0, 2	-4, 0	0, 0	-16, 0	0, 2	-16, 0
Week 54						
例数	5	5	4	4	9	9
平均値（SD）	0.0 (0.0)	-2.6 (2.4)	0.0 (0.0)	-5.5 (7.0)	0.0 (0.0)	-3.9 (4.9)
中央値	0.0	-2.0	0.0	-2.5	0.0	-2.0
最小値、最大値	0, 0	-6, 0	0, 0	-16, -1	0, 0	-16, 0
投与群間差［90% CI］[b]	-	1.0 [-3.0, 14.0]	-	-	-	-
P 値[c]	-	0.365	-	-	-	-
圧痛関節数						
ベースライン						
例数	8	-	6	-	14	-
平均値（SD）	5.0 (8.1)	-	4.8 (6.1)	-	4.9 (7.0)	-
中央値	1.0	-	3.0	-	2.0	-
最小値、最大値	0, 19	-	0, 17	-	0, 19	-
Week 4						
例数	7	7	6	6	13	13
平均値（SD）	5.6 (13.5)	-0.1 (9.0)	0.0 (0.0)	-4.8 (6.1)	3.0 (9.9)	-2.3 (7.9)
中央値	0.0	-1.0	0.0	-3.0	0.0	-2.0
最小値、最大値	0, 36	-14, 17	0, 0	-17, 0	0, 36	-17, 17
Week 8						
例数	7	7	6	6	13	13
平均値（SD）	0.0 (0.0)	-5.7 (8.4)	0.3 (0.8)	-4.5 (6.2)	0.2 (0.6)	-5.2 (7.2)
中央値	0.0	-1.0	0.0	-2.5	0.0	-2.0
最小値、最大値	0, 0	-19, 0	0, 2	-17, 0	0, 2	-19, 0
Week 12						
例数	7	7	6	6	13	13

	アナキンラ (N = 8)		プラセボ/アナキンラ (N = 6)[a]		合計 (N = 14)	
	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量
平均値（SD）	1.1 (3.0)	-4.6 (9.6)	0.0 (0.0)	-4.8 (6.1)	0.6 (2.2)	-4.7 (7.9)
中央値	0.0	-1.0	0.0	-3.0	0.0	-2.0
最小値、最大値	0, 8	-19, 7	0, 0	-17, 0	0, 8	-19, 7
Week 16						
例数	7	7	6	6	13	13
平均値（SD）	2.3 (6.0)	-3.4 (11.5)	1.2 (2.9)	-3.7 (7.3)	1.8 (4.7)	-3.5 (9.4)
中央値	0.0	-1.0	0.0	-3.0	0.0	-2.0
最小値、最大値	0, 16	-19, 15	0, 7	-17, 5	0, 16	-19, 15
Week 20						
例数	7	7	6	6	13	13
平均値（SD）	1.7 (4.1)	-4.0 (10.1)	0.0 (0.0)	-4.8 (6.1)	0.9 (3.0)	-4.4 (8.2)
中央値	0.0	-1.0	0.0	-3.0	0.0	-2.0
最小値、最大値	0, 11	-19, 10	0, 0	-17, 0	0, 11	-19, 10
Week 26						
例数	6	6	6	6	12	12
平均値（SD）	0.0 (0.0)	-6.5 (9.0)	1.0 (2.4)	-3.8 (7.1)	0.5 (1.7)	-5.2 (7.8)
中央値	0.0	-1.5	0.0	-3.0	0.0	-2.5
最小値、最大値	0, 0	-19, 0	0, 6	-17, 4	0, 6	-19, 4
投与群間差［90% CI］[b]	-	0.0 [-14.0, 3.0]	-	-	-	-
P 値[c]	-	0.478	-	-	-	-
Week 34						
例数	6	6	5	5	11	11
平均値（SD）	0.0 (0.0)	-6.5 (9.0)	0.0 (0.0)	-5.2 (6.8)	0.0 (0.0)	-5.9 (7.7)
中央値	0.0	-1.5	0.0	-3.0	0.0	-2.0
最小値、最大値	0, 0	-19, 0	0, 0	-17, 0	0, 0	-19, 0
Week 44						
例数	5	5	5	5	10	10
平均値（SD）	1.4 (3.1)	-2.6 (8.4)	0.2 (0.4)	-5.0 (6.8)	0.8 (2.2)	-3.8 (7.3)
中央値	0.0	0.0	0.0	-3.0	0.0	-1.5
最小値、最大値	0, 7	-17, 5	0, 1	-17, 0	0, 7	-17, 5
Week 54						
例数	5	5	4	4	9	9
平均値（SD）	0.0 (0.0)	-4.0 (7.3)	0.0 (0.0)	-5.5 (7.8)	0.0 (0.0)	-4.7 (7.1)
中央値	0.0	-1.0	0.0	-2.5	0.0	-2.0
最小値、最大値	0, 0	-17, 0	0, 0	-17, 0	0, 0	-17, 0
投与群間差［90% CI］[b]	-	1.0 [-2.0, 16.0]	-	-	-	-
P 値[c]	-	0.302	-	-	-	-

略語：CI = 信頼区間、FAS = 最大の解析対象集団、SD = 標準偏差

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

b) 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。

c) Wilcoxon 片側検定
Source: Sobi.ANAKIN-303 CSR (Final Analysis) Table 14.2.2-3

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量を表 2.7.3-14 に示す。

CRP のベースラインからの変化

非盲検投与期間でのアナキンラ投与継続群では、Week 4 来院（7 例）における CRP の中央値は 1.50 mg/L であり、ベースラインからの変化量の中央値は−48.20 mg/L であった。Week 26 来院（6 例）では、CRP の中央値はさらに低下して 0.25 mg/L となり、ベースラインからの変化量の中央値は−56.63 mg/L であった。Week 54 来院（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では、Week 4 来院（6 例）における CRP の中央値は 2.00 mg/L であり、ベースラインからの変化量の中央値は−64.30 mg/L であった。Week 26 来院（6 例）では、CRP の中央値はさらに低下して 0.75 mg/L となり、ベースラインからの変化量の中央値は−77.03 mg/L であった。Week 54 来院（4 例）では、CRP の中央値は 0.25 mg/L であり、ベースラインからの変化量の中央値は−76.98 mg/L であった。

フェリチンのベースラインからの変化

非盲検投与期間でのアナキンラ投与継続群では、Week 4 来院（7 例）におけるフェリチンの中央値は 410.20 µg/L であり、ベースラインからの変化量の中央値は−1340.40 µg/L であった。Week 26 来院（6 例）では、フェリチンの中央値はさらに低下して 11.90 µg/L となり、ベースラインからの変化量の中央値は−2363.55 µg/L であった。Week 54 来院（5 例）では、フェリチンの中央値は 14.80 µg/L であり、ベースラインからの変化量の中央値は−566.80 µg/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では、Week 4 来院（6 例）におけるフェリチンの中央値は 594.60 µg/L であり、ベースラインからの変化量の中央値は−1649.35 µg/L であった。Week 26 来院（6 例）では、フェリチンの中央値はさらに低下して 79.90 µg/L となり、ベースラインからの変化量の中央値は−2176.85 µg/L であった。Week 54 来院（4 例）では、フェリチンの中央値は 43.15 µg/L であり、ベースラインからの変化量の中央値は−2989.70 µg/L であった。

ヘモグロビンのベースラインからの変化

非盲検投与期間でのアナキンラ投与継続群では、Week 4 来院（7 例）におけるヘモグロビンの中央値は 123.0 g/L であり、ベースラインからの変化量の中央値は 15.0 g/L であった。Week 26 来院（6 例）では、ヘモグロビンの中央値はさらに上昇して 138.0 g/L となり、ベースラインからの変化量の中央値は 24.0 g/L であった。Week 54 来院（5 例）では、ヘモグロビンの中央値は 139.0 g/L となり、ベースラインからの変化量の中央値は 27.0 g/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では、Week 4 来院（6 例）におけるヘモグロビンの中央値は 117.0 g/L であり、ベースラインからの変化量の中央値は 11.5 g/L であった。Week 26 来院（6 例）では、ヘモグロビンの中央値はさらに上昇して 128.5 g/L となり、ベースラインからの変化量の中央値は 22.5 g/L であった。Week 54 来院（4 例）では、ヘモグロビンの中央値はさらに上昇して 136.0 g/L となり、ベースラインからの変化量の中央値は 31.5 g/L であった。

血小板数のベースラインからの変化

非盲検投与期間でのアナキンラ投与継続群では、Week 4 来院（7 例）における血小板数の中央値は 300.0×10^9/L であり、ベースラインからの中央値は-158.00×10^9/L であった。Week 26 来院（6 例）では、血小板数の中央値は 308.5×10^9/L であり、ベースラインからの変化量の中央値は-106.0×10^9/L であった。Week 54 来院（5 例）では、血小板数の中央値は 292.0×10^9/L であり、ベースラインからの変化量の中央値は-83.0×10^9/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では、Week 4 来院（6 例）における血小板数の中央値は 289.5×10^9/L であり、ベースラインからの変化量の中央値は-104.0×10^9/L であった。Week 26 来院（6 例）では、血小板数の中央値は 250.5×10^9/L であり、ベースラインからの変化量の中央値は-110.0×10^9/L であった。Week 54 来院（4 例）では、血小板数の中央値は 217.5×10^9/L であり、ベースラインからの変化量の中央値は-113.5×10^9/L であった。

白血球数のベースラインからの変化

非盲検投与期間でのアナキンラ投与継続群では、Week 4 来院（7 例）における白血球数の中央値は 7.360×10^9/L であり、ベースラインからの変化量の中央値は-6.110×10^9/L であった。Week 26 来院（6 例）では、白血球数の中央値は 6.520×10^9/L であり、ベースラインからの変化量の中央値は-6.770×10^9/L であった。Week 54 来院（5 例）では、白血球数の中央値は 5.910×10^9/L であり、ベースラインからの変化量の中央値は-7.040×10^9/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では、Week 4 来院（6 例）における白血球数の中央値は 5.520×10^9/L であり、ベースラインからの変化量の中央値は-8.130×10^9/L であった。Week 26 来院（6 例）では、白血球数の中央値は 6.705×10^9/L であり、ベースラインからの変化量の中央値は-9.255×10^9/L であった。Week 54 来院（4 例）では、白血球数の中央値は 7.200×10^9/L であり、ベースラインからの変化量の中央値は-9.655×10^9/L であった。

表 2.7.3-14 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量［Sobi.ANAKIN-303 試験（非盲検投与期間、FAS）］

	アナキンラ (N = 8)		プラセボ/アナキンラ (N = 6)[a]		合計 (N = 14)	
	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量
CRP（mg/L）						
ベースライン						
例数	8	-	6	-	14	-
平均値（SD）	79.19 (47.72)	-	79.70 (32.28)	-	79.41 (40.34)	-
中央値	57.20	-	77.50	-	67.10	-
最小値、最大値	28.3, 150.2	-	43.4, 120.3	-	28.3, 150.2	-
Week 4						
例数	7	7	6	6	13	13
平均値（SD）	25.61 (43.90)	-45.60 (54.70)	7.32 (10.04)	-72.38 (35.20)	17.17 (33.10)	-57.96 (46.96)
中央値	1.50	-48.20	2.00	-64.30	1.50	-50.60
最小値、最大値	0.3, 111.8	-150.0, 24.8	0.7, 25.5	-117.4, -34.0	0.3, 111.8	-150.0, 24.8
Week 8						
例数	7	7	6	6	13	13
平均値（SD）	2.03 (3.66)	-69.19 (46.87)	9.86 (21.85)	-69.84 (25.05)	5.64 (14.90)	-69.49 (36.88)
中央値	0.25	-51.65	0.58	-68.78	0.25	-62.05
最小値、最大値	0.3, 10.2	-150.0, -18.1	0.3, 54.4	-111.8, -43.2	0.3, 54.4	-150.0, -18.1
Week 12						
例数	7	7	6	6	13	13
平均値（SD）	0.49 (0.31)	-70.73 (45.57)	3.08 (4.60)	-76.62 (30.17)	1.68 (3.27)	-73.45 (37.77)
中央値	0.25	-51.65	1.35	-76.38	0.70	-61.60
最小値、最大値	0.3, 1.0	-150.0, -27.6	0.3, 12.2	-112.0, -40.3	0.3, 12.2	-150.0, -27.6
Week 16						
例数	7	7	6	6	13	13
平均値（SD）	0.51 (0.48)	-70.71 (45.53)	1.13 (0.94)	-78.57 (32.37)	0.80 (0.77)	-74.33 (38.60)
中央値	0.25	-51.65	1.10	-76.93	0.25	-61.50
最小値、最大値	0.3, 1.5	-150.0, -28.1	0.3, 2.8	-119.0, -43.2	0.3, 2.8	-150.0, -28.1
Week 20						
例数	7	7	6	6	13	13
平均値（SD）	1.14 (1.30)	-70.07 (45.03)	3.18 (2.77)	-76.53 (33.98)	2.08 (2.27)	-73.05 (38.81)
中央値	0.25	-51.65	2.60	-77.08	1.10	-62.05
最小値、最大値	0.3, 3.4	-149.1, -28.1	0.3, 6.9	-117.6, -36.5	0.3, 6.9	-149.1, -28.1
Week 26						
例数	6	6	6	6	12	12
平均値（SD）	0.40 (0.23)	-74.00 (48.80)	0.73 (0.47)	-78.97 (32.28)	0.57 (0.39)	-76.48 (39.53)
中央値	0.25	-56.63	0.75	-77.03	0.48	-66.63
最小値、最大値	[0.3, 0.7]	[-149.5, -28.1]	[0.3, 1.5]	[-119.4, -43.2]	[0.3, 1.5]	[-149.5, -28.1]

	アナキンラ (N = 8)		プラセボ/アナキンラ (N = 6)[a]		合計 (N = 14)	
	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量
投与群間差［90% CI］[b]	-	9.60 [-37.60, 54.80]	-	-	-	-
P 値[c]	-	0.350	-	-	-	-
Week 34						
例数	6	6	5	5	11	11
平均値（SD）	4.73 (7.39)	-69.68 (50.66)	1.04 (1.24)	-70.54 (27.44)	3.05 (5.62)	-70.07 (39.81)
中央値	0.63	-56.85	0.60	-71.00	0.60	-62.05
最小値、最大値	0.3, 18.4	-149.2, -17.1	0.3, 3.2	-109.5, -43.2	0.3, 18.4	-149.2, -17.1
Week 44						
例数	5	5	5	5	10	10
平均値（SD）	3.58 (7.45)	-78.60 (44.99)	0.34 (0.20)	-71.24 (28.52)	1.96 (5.25)	-74.92 (35.72)
中央値	0.25	-62.05	0.25	-71.65	0.25	-66.85
最小値、最大値	0.3, 16.9	-133.3, -28.1	0.3, 0.7	-112.5, -43.2	0.3, 16.9	-133.3, -28.1
Week 54						
例数	5	5	4	4	9	9
平均値（SD）	2.60 (5.25)	-79.58 (46.51)	0.39 (0.28)	-77.39 (28.70)	1.62 (3.90)	-78.61 (37.30)
中央値	0.25	-62.05	0.25	-76.98	0.25	-71.10
最小値、最大値	0.3, 12.0	-138.2, -28.1	0.3, 0.8	-112.5, -43.2	0.3, 12.0	-138.2, -28.1
投与群間差［90% CI］[b]	-	1.78 [-67.10, 54.80]	-	-	-	-
P 値[c]	-	0.548	-	-	-	-
フェリチン（µg/L）						
ベースライン						
例数	8	-	6	-	14	-
平均値（SD）	2094.63 (2064.96)	-	4070.47 (5548.48)	-	2941.41 (3894.39)	-
中央値	1576.45	-	2243.95	-	2243.95	-
最小値、最大値	50.4, 4474.7	-	129.0, 15128.0	-	50.4, 15128.0	-
Week 4						
例数	7	7	6	6	13	13
平均値（SD）	713.50 (1094.58)	-1673.16 (1589.04)	962.35 (1128.28)	-3108.12 (4478.70)	828.35 (1070.58)	-2335.45 (3189.78)
中央値	410.20	-1340.40	594.60	-1649.35	497.10	-1565.90
最小値、最大値	13.6, 3110.2	-3839.9, -128.7	26.4, 2993.5	-12134.5, -102.6	13.6, 3110.2	-12134.5, -102.6
Week 8						
例数	7	7	6	6	13	13
平均値（SD）	47.74 (46.57)	-2338.91 (2021.26)	745.42 (1574.95)	-3325.05 (5945.57)	369.75 (1079.66)	-2794.05 (4127.19)
中央値	29.40	-2493.10	101.25	-1662.05	33.80	-2313.50
最小値、最大値	10.2, 137.3	-4448.5, -129.6	11.0, 3954.4	-14849.9, 1891.4	10.2, 3954.4	-14849.9, 1891.4

	アナキンラ (N = 8)		プラセボ/アナキンラ (N = 6)[a]		合計 (N = 14)	
	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量
Week 12						
例数	7	7	6	6	13	13
平均値（SD）	33.36 (32.76)	-2353.30 (2031.39)	81.13 (90.51)	-3989.33 (5523.37)	55.41 (67.56)	-3108.39 (3936.42)
中央値	20.10	-2502.30	36.80	-2112.80	22.10	-2407.80
最小値、最大値	8.5, 85.9	-4462.7, -133.8	17.1, 245.2	-14999.2, -103.4	8.5, 245.2	-14999.2, -103.4
Week 16						
例数	7	7	6	6	13	13
平均値（SD）	31.77 (35.17)	-2354.89 (2034.86)	94.75 (171.08)	-3975.72 (5381.07)	60.84 (117.82)	-3102.96 (3852.61)
中央値	13.90	-2473.60	24.35	-2207.50	18.40	-2415.20
最小値、最大値	5.6, 104.1	-4465.3, -128.4	5.5, 441.4	-14686.6, -123.5	5.5, 441.4	-14686.6, -123.5
Week 20						
例数	7	7	6	6	13	13
平均値（SD）	103.61 (163.64)	-2283.04 (1965.67)	142.93 (201.39)	-3927.53 (5359.45)	121.76 (175.23)	-3042.04 (3824.69)
中央値	17.10	-2412.50	73.35	-2172.85	32.90	-2409.60
最小値、最大値	7.3, 451.3	-4467.4, -125.2	15.3, 542.5	-14585.5, -102.8	7.3, 542.5	-14585.5, -102.8
Week 26						
例数	6	6	6	6	12	12
平均値（SD）	35.33 (38.58)	-2319.48 (2211.38)	126.73 (167.11)	-3943.73 (5391.00)	81.03 (125.09)	-3131.61 (4019.05)
中央値	11.90	-2363.55	79.90	-2176.85	34.45	-2176.85
最小値、最大値	8.8, 86.1	-4465.5, -133.5	10.5, 455.9	-14672.1, -118.5	8.8, 455.9	-14672.1, -118.5
投与群間差［90% CI］[b]	-	173.25 [-2416.10, 3369.20]	-	-	-	-
P 値[c]	-	0.531	-	-	-	-
Week 34						
例数	6	6	5	5	11	11
平均値（SD）	60.23 (54.04)	-2294.58 (2186.17)	79.52 (104.44)	-4392.44 (6005.27)	69.00 (76.97)	-3248.15 (4244.44)
中央値	58.55	-2362.05	32.70	-2402.70	32.70	-2402.70
最小値、最大値	6.2, 135.1	-4359.4, -134.3	13.2, 262.8	-14865.2, -115.8	6.2, 262.8	-14865.2, -115.8
Week 44						
例数	5	5	5	5	10	10
平均値（SD）	36.83 (40.50)	-1894.01 (2184.78)	150.22 (249.13)	-4321.74 (6165.79)	93.53 (178.56)	-3107.88 (4544.78)
中央値	19.60	-572.75	42.20	-2401.20	31.45	-1486.98
最小値、最大値	2.5, 105.4	-4411.4, -124.8	14.3, 593.8	-15050.9, -114.7	2.5, 593.8	-15050.9, -114.7
Week 54						
例数	5	5	4	4	9	9
平均値（SD）	32.22 (36.95)	-1898.62 (2195.64)	68.40 (74.59)	-5262.28 (6617.34)	48.30 (55.97)	-3393.58 (4687.66)

	アナキンラ (N = 8)		プラセボ/アナキンラ (N = 6)[a]		合計 (N = 14)	
	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量
中央値	14.80	-566.80	43.15	-2989.70	26.20	-2391.20
最小値、最大値	8.4, 97.3	-4436.2, -127.5	10.1, 177.2	-14950.8, -118.9	8.4, 177.2	-14950.8, -118.9
投与群間差［90% CI］[b]	-	2002.90 [-2045.00, 14384.00]	-	-	-	-
P 値[c]	-	0.452	-	-	-	-
ヘモグロビン（g/L）						
ベースライン						
例数	8	-	6	-	14	-
平均値（SD）	106.9 (18.4)	-	104.3 (17.0)	-	105.8 (17.2)	-
中央値	99.0	-	100.5	-	99.0	-
最小値、最大値	85, 134	-	85, 126	-	85, 134	-
Week 4						
例数	7	7	6	6	13	13
平均値（SD）	122.6 (17.2)	13.3 (6.3)	115.3 (15.3)	11.0 (5.9)	119.2 (16.1)	12.2 (6.0)
中央値	123.0	15.0	117.0	11.5	123.0	13.0
最小値、最大値	100, 141	5, 23	94, 136	1, 18	94, 141	1, 23
Week 8						
例数	7	7	6	6	13	13
平均値（SD）	129.9 (17.3)	20.6 (5.6)	123.0 (3.3)	18.7 (18.1)	126.7 (13.0)	19.7 (12.4)
中央値	131.0	20.0	124.0	23.5	125.0	20.0
最小値、最大値	102, 147	13, 31	118, 126	-8, 41	102, 147	-8, 41
Week 12						
例数	7	7	6	6	13	13
平均値（SD）	131.1 (19.0)	21.9 (12.5)	127.2 (2.5)	22.8 (17.3)	129.3 (13.7)	22.3 (14.3)
中央値	140.0	25.0	126.5	24.5	128.0	25.0
最小値、最大値	94, 153	6, 40	125, 130	2, 43	94, 153	2, 43
Week 16						
例数	7	7	6	6	13	13
平均値（SD）	133.1 (20.8)	23.9 (10.5)	130.2 (8.6)	25.8 (12.8)	131.8 (15.8)	24.8 (11.2)
中央値	135.0	26.0	133.0	24.5	133.0	26.0
最小値、最大値	96, 158	8, 35	117, 141	8, 42	96, 158	8, 42
Week 20						
例数	7	7	6	6	13	13
平均値（SD）	129.9 (19.8)	20.6 (7.8)	131.5 (10.8)	27.2 (18.5)	130.6 (15.7)	23.6 (13.6)
中央値	127.0	19.0	134.5	21.5	132.0	19.0
最小値、最大値	96, 154	11, 30	111, 141	6, 53	96, 154	6, 53

	アナキンラ (N = 8)		プラセボ/アナキンラ (N = 6)[a]		合計 (N = 14)	
	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量
Week 26						
例数	6	6	6	6	12	12
平均値（SD）	136.2 (11.5)	22.8 (8.8)	128.3 (9.0)	24.0 (11.6)	132.3 (10.7)	23.4 (9.8)
中央値	138.0	24.0	128.5	22.5	133.0	24.0
最小値、最大値	122, 148	13, 37	114, 140	11, 40	114, 148	11, 40
投与群間差［90% CI］[b]	-	-1.5 [-14.0, 10.0]	-	-	-	-
P 値[c]	-	0.424	-	-	-	-
Week 34						
例数	6	6	5	5	11	11
平均値（SD）	136.3 (17.7)	23.0 (12.2)	129.4 (7.8)	29.4 (18.3)	133.2 (13.9)	25.9 (14.8)
中央値	140.0	23.0	132.0	32.0	135.0	30.0
最小値、最大値	106, 157	8, 38	118, 137	2, 47	106, 157	2, 47
Week 44						
例数	5	5	5	5	10	10
平均値（SD）	139.2 (14.5)	22.8 (12.3)	130.4 (7.7)	30.4 (16.3)	134.8 (11.9)	26.6 (14.2)
中央値	138.0	20.0	130.0	34.0	136.5	29.0
最小値、最大値	118, 157	10, 38	121, 139	7, 52	118, 157	7, 52
Week 54						
例数	5	5	4	4	9	9
平均値（SD）	140.4 (9.0)	24.0 (11.4)	134.8 (9.6)	32.5 (21.2)	137.9 (9.2)	27.8 (15.9)
中央値	139.0	27.0	136.0	31.5	139.0	27.0
最小値、最大値	127, 151	12, 39	123, 144	8, 59	123, 151	8, 59
投与群間差［90% CI］[b]	-	-8.0 [-30.0, 12.0]	-	-	-	-
P 値[c]	-	0.397	-	-	-	-
血小板数（10^9/L）						
ベースライン						
例数	8	-	6	-	14	-
平均値（SD）	483.6 (252.6)	-	403.5 (187.5)	-	449.3 (222.7)	-
中央値	434.0	-	364.5	-	399.0	-
最小値、最大値	180, 1040	-	175, 727	-	175, 1040	-
Week 4						
例数	7	7	6	6	13	13
平均値（SD）	282.6 (70.0)	-121.6 (158.1)	276.3 (115.8)	-127.2 (95.8)	279.7 (89.7)	-124.2 (127.8)
中央値	300.0	-158.0	289.5	-104.0	294.0	-128.0
最小値、最大値	172, 382	-292, 202	120, 449	-278, -24	120, 449	-292, 202
Week 8						

	アナキンラ (N = 8)		プラセボ/アナキンラ (N = 6)[a]		合計 (N = 14)	
	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量
例数	7	7	6	6	13	13
平均値（SD）	329.1 (77.8)	-75.0 (125.4)	303.8 (115.1)	-99.7 (141.7)	317.5 (93.4)	-86.4 (128.0)
中央値	316.0	-86.0	279.5	-88.0	302.0	-86.0
最小値、最大値	227, 436	-253, 155	173, 456	-299, 82	173, 456	-299, 155
Week 12						
例数	7	7	6	6	13	13
平均値（SD）	307.7 (83.6)	-96.4 (125.5)	312.3 (165.2)	-91.2 (90.7)	309.8 (121.9)	-94.0 (106.4)
中央値	286.0	-90.0	244.0	-86.0	258.0	-89.0
最小値、最大値	230, 459	-263, 106	218, 644	-225, 55	218, 644	-263, 106
Week 16						
例数	7	7	6	6	13	13
平均値（SD）	293.4 (68.8)	-110.7 (105.8)	276.8 (90.9)	-126.7 (106.0)	285.8 (76.7)	-118.1 (101.7)
中央値	274.0	-133.0	263.0	-91.5	266.0	-106.0
最小値、最大値	224, 397	-234, 94	189, 448	-279, 14	189, 448	-279, 94
Week 20						
例数	7	7	6	6	13	13
平均値（SD）	272.9 (56.9)	-131.3 (107.1)	238.8 (46.5)	-164.7 (152.7)	257.2 (53.2)	-146.7 (125.5)
中央値	289.0	-157.0	225.0	-115.5	262.0	-136.0
最小値、最大値	159, 326	-260, 82	190, 316	-411, 15	159, 326	-411, 82
Week 26						
例数	6	6	6	6	12	12
平均値（SD）	294.5 (51.8)	-101.2 (142.5)	250.3 (65.3)	-153.2 (126.0)	272.4 (60.8)	-127.2 (131.1)
中央値	308.5	-106.0	250.5	-110.0	255.5	-107.5
最小値、最大値	227, 345	-276, 133	175, 365	-362, 0	175, 365	-362, 133
投与群間差［90% CI］[b]	-	15.5 [-106.0, 238.0]	-	-	-	-
P 値[c]	-	0.294	-	-	-	-
Week 34						
例数	6	6	5	5	11	11
平均値（SD）	321.7 (71.5)	-74.0 (159.4)	254.0 (73.8)	-155.4 (141.9)	290.9 (77.3)	-111.0 (150.2)
中央値	319.5	-98.5	256.0	-119.0	259.0	-119.0
最小値、最大値	248, 411	-263, 201	188, 372	-355, 20	188, 411	-355, 201
Week 44						
例数	5	5	5	5	10	10
平均値（SD）	294.0 (67.1)	-144.8 (112.7)	253.2 (83.2)	-156.2 (135.6)	273.6 (74.4)	-150.5 (117.7)
中央値	282.0	-131.0	209.0	-146.0	262.0	-138.5

	アナキンラ (N = 8)		プラセボ/アナキンラ (N = 6)[a]		合計 (N = 14)	
	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量
最小値、最大値	231, 397	-269, 12	177, 355	-372, 2	177, 397	-372, 12
Week 54						
例数	5	5	4	4	9	9
平均値（SD）	310.6 (57.2)	-128.2 (119.5)	237.3 (70.8)	-153.8 (165.9)	278.0 (70.8)	-139.6 (132.8)
中央値	292.0	-83.0	217.5	-113.5	270.0	-93.0
最小値、最大値	260, 401	-263, 16	175, 339	-388, 0	175, 401	-388, 16
投与群間差［90% CI］[b]	-	19.5 [-170.0, 305.0]	-	-	-	-
P 値[c]	-	0.365	-	-	-	-
白血球数（10^9/L）						
ベースライン						
例数	8	-	6	-	14	-
平均値（SD）	15.756 (7.097)	-	15.393 (6.455)	-	15.601 (6.571)	-
中央値	12.565	-	15.910	-	13.190	-
最小値、最大値	9.32, 29.86	-	5.17, 22.34	-	5.17, 29.86	-
Week 4						
例数	7	7	6	6	13	13
平均値（SD）	8.461 (3.195)	-7.729 (8.097)	7.390 (3.656)	-8.003 (6.516)	7.967 (3.314)	-7.855 (7.106)
中央値	7.360	-6.110	5.520	-8.130	6.840	-6.600
最小値、最大値	5.72, 13.28	-24.13, 0.87	4.50, 12.68	-16.79, 0.73	4.50, 13.28	-24.13, 0.87
Week 8						
例数	7	7	6	6	13	13
平均値（SD）	9.110 (2.263)	-7.080 (7.529)	8.378 (4.443)	-7.015 (5.674)	8.772 (3.306)	-7.050 (6.462)
中央値	9.530	-4.850	6.080	-5.715	8.810	-5.450
最小値、最大値	5.06, 11.80	-18.72, 0.49	5.01, 16.36	-15.47, -0.16	5.01, 16.36	-18.72, 0.49
Week 12						
例数	7	7	6	6	13	13
平均値（SD）	7.283 (2.425)	-8.907 (7.383)	7.363 (4.382)	-8.030 (6.707)	7.320 (3.308)	-8.502 (6.797)
中央値	7.050	-7.780	5.680	-6.990	6.380	-7.690
最小値、最大値	4.25, 10.61	-20.40, 1.29	3.34, 14.65	-17.11, 0.74	3.34, 14.65	-20.40, 1.29
Week 16						
例数	7	7	6	6	13	13
平均値（SD）	6.767 (2.215)	-9.423 (7.545)	7.230 (3.069)	-8.163 (6.028)	6.981 (2.537)	-8.842 (6.636)
中央値	5.950	-7.500	5.790	-7.960	5.950	-7.500
最小値、最大値	4.35, 10.68	-20.93, 1.36	4.93, 12.81	-16.00, 1.06	4.35, 12.81	-20.93, 1.36
Week 20						
例数	7	7	6	6	13	13

	アナキンラ (N = 8)		プラセボ/アナキンラ (N = 6)[a]		合計 (N = 14)	
	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量
平均値（SD）	6.361 (1.577)	-9.829 (8.380)	7.122 (4.319)	-8.272 (4.921)	6.712 (3.028)	-9.110 (6.772)
中央値	6.080	-6.510	5.220	-8.015	5.820	-6.790
最小値、最大値	3.86, 8.98	-23.78, -2.21	4.37, 15.55	-13.43, -0.12	3.86, 15.55	-23.78, -0.12
Week 26						
例数	6	6	6	6	12	12
平均値（SD）	6.888 (2.030)	-9.983 (8.789)	7.145 (3.056)	-8.248 (4.776)	7.017 (2.477)	-9.116 (6.805)
中央値	6.520	-6.770	6.705	-9.255	6.520	-7.810
最小値、最大値	4.57, 10.63	-22.71, -1.78	3.84, 11.73	-12.81, -0.25	3.84, 11.73	-22.71, -0.25
投与群間差［90% CI］[b]	-	-0.020 [-10.390, 6.500]	-	-	-	-
P 値[c]	-	0.531	-	-	-	-
Week 34						
例数	6	6	5	5	11	11
平均値（SD）	7.493 (1.026)	-9.378 (7.992)	7.238 (3.321)	-6.766 (4.986)	7.377 (2.226)	-8.191 (6.614)
中央値	7.495	-5.995	5.590	-7.590	7.150	-7.500
最小値、最大値	6.16, 8.85	-21.54, -2.17	4.15, 11.93	-12.73, 0.42	4.15, 11.93	-21.54, 0.42
Week 44						
例数	5	5	5	5	10	10
平均値（SD）	6.836 (2.308)	-11.546 (8.995)	6.588 (1.822)	-7.416 (6.683)	6.712 (1.965)	-9.481 (7.781)
中央値	6.080	-7.580	6.150	-6.160	6.115	-7.330
最小値、最大値	5.25, 10.91	-23.64, -1.50	4.93, 9.64	-15.14, 1.47	4.93, 10.91	-23.64, 1.47
Week 54						
例数	5	5	4	4	9	9
平均値（SD）	6.850 (2.552)	-11.532 (9.702)	6.910 (2.149)	-9.303 (3.592)	6.877 (2.233)	-10.541 (7.300)
中央値	5.910	-7.040	7.200	-9.655	5.910	-7.250
最小値、最大値	4.65, 11.05	-25.21, -1.36	4.49, 8.75	-12.60, -5.30	4.49, 11.05	-25.21, -1.36
投与群間差［90% CI］[b]	-	-0.400 [-13.150, 6.290]	-	-	-	-
P 値[c]	-	0.548	-	-	-	-

略語：CI＝ 信頼区間、CRP＝C 反応性タンパク、FAS＝ 最大の解析対象集団、SD＝ 標準偏差
投与群間の比較は、安全性追跡調査来院を除く各被験者の最終投与を実施する最終来院まで実施した。

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

b) 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。

c) Wilcoxon 片側検定

Source: Sobi.ANAKIN-303 CSR (Final Analysis) Table 14.2.2-4

2.7.3.2.1.7.4.2 疾患活動性なしの達成

非盲検投与期間の副次評価項目として、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を評価した結果を表 2.7.3-15 に示す。

非盲検投与期間でのアナキンラ投与継続群では、疾患活動性なしを達成した被験者は Week 8 来院で 8 例中 6 例（75.0%）、Week 26 来院で 8 例中 5 例（62.5%）、Week 54 来院で 8 例中 3 例（37.5%）であった。

非盲検投与期間でのアナキンラ投与切替え群では、疾患活動性なしを達成した被験者は Week 8 来院で 6 例中 2 例（33.3%）、Week 26 来院で 6 例中 4 例（66.7%）、Week 54 来院で 6 例中 3 例（50.0%）であった。

表 2.7.3-15 疾患活動性なしの達成（Week 8～Week 54 来院）
［Sobi.ANAKIN-303 試験（非盲検投与期間、FAS）］

	アナキンラ (N = 8) 例数（%）	プラセボ/アナキンラ (N = 6)[a] 例数（%）	合計 (N = 14) 例数（%）
Week 8	6 (75.0)	2 (33.3)	8 (57.1)
Week 12	6 (75.0)	2 (33.3)	8 (57.1)
Week 16	7 (87.5)	3 (50.0)	10 (71.4)
Week 20	5 (62.5)	2 (33.3)	7 (50.0)
Week 26	5 (62.5)	4 (66.7)	9 (64.3)
Week 34	3 (37.5)	3 (50.0)	6 (42.9)
Week 44	3 (37.5)	4 (66.7)	7 (50.0)
Week 54	3 (37.5)	3 (50.0)	6 (42.9)

略語：FAS = 最大の解析対象集団
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
Source: Sobi.ANAKIN-303 CSR (Final Analysis) Table 14.2.2-5

2.7.3.2.1.7.4.3 アナキンラを投与したスチル病患者の健康状態

EQ-5D-Y 代理人版（4～7 歳）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

EQ-5D-Y 代理人版（4～7 歳）の質問票に回答した被験者は、非盲検投与期間でのアナキンラ投与継続群で 1 例、非盲検投与期間でのアナキンラ投与切替え群で 0 例であった。

非盲検投与期間でアナキンラの投与を継続した 1 例の健康状態に関する VAS スコアの中央値は、ベースラインで 100.0 であり、Week 4 から Week 26 来院で 98.0～100.0、Week 4 から Week 54 来院で 98.0～100.0 であった［Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Final Analysis）Table 14.2.2-6］。

EQ-5D-Y（8～15 歳）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

EQ-5D-Y（8～15 歳）の質問票に回答した被験者は、非盲検投与期間でのアナキンラ投与継続群で 1 例、非盲検投与期間でのアナキンラ投与切替え群で 0 例であった。

非盲検投与期間でアナキンラの投与を継続した 1 例の健康状態に関する VAS スコアの中央値は、ベースラインでは 65.0 であったが、Week 8 来院では 93.0 に上昇した。Week 12 来院では、さらに上昇して 100.0 となり、本スコアは Week 26 来院及び Week 34 来院、並びに Week 44 前の中止時来院まで維持された［Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Final Analysis）Table 14.2.2-6、Listing 16.2.6.8］。

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

EQ-5D-3L（16 歳以上）の質問票に回答した被験者は、非盲検投与期間でのアナキンラ投与継続群で 4 例、非盲検投与期間でのアナキンラ投与切替え群で 5 例であった。

非盲検投与期間でのアナキンラ投与継続群では、健康状態に関する VAS スコアの中央値（範囲）は、ベースラインで 55.0（40～75）であったが、Week 4 から Week 26 来院では 89.0～95.0（70～100）に上昇した。Week 34 から Week 54 来院では、健康状態に関する VAS スコアの中央値（範囲）は 90.0～95.0（70～100）であった［Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Final Analysis）Table 14.2.2-6］。

非盲検投与期間でのアナキンラ投与切替え群では、健康状態に関する VAS スコアの中央値（範囲）は、ベースラインで 40.0（20～45）であったが、Week 4 から Week 26 来院では 75.0～90.0（50～95）に上昇した。Week 34 から Week 54 来院では、健康状態に関する VAS スコアの中央値（範囲）は 90.0～95.0（85～98）であった［Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Final Analysis）Table 14.2.2-6］。

2.7.3.2.1.7.4.4　Week 2 来院で治験薬の効果がみられた患者におけるアナキンラの持続的な有効性

Week 2 来院で治験薬の効果がみられた被験者を対象にアナキンラの持続的な有効性を評価した。

発熱を伴わない Week 2 来院における ACR30 反応が認められた被験者は、アナキンラ群で 7 例、プラセボ群で 1 例であった（表 2.7.3-3）。

Week 2 来院でアナキンラ群の 7 例に認められた発熱を伴わない ACR30 反応は、Week 26 来院前に有害事象［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 例を除いて、いずれの被験者でも Week 26 来院まで持続した（2 例で ACR30 反応が認められなかった Week 4 時点を除く）（図 2.7.3-4）。Week 54 来院時には、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、6 例中 5 例で発熱を伴わない ACR30 反応が持続した（図 2.7.3-4）。

Week 2 来院でプラセボ群の 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 来院まで持続した（図 2.7.3-4）。

2.7.3.2.1.7.5　コア期の副次評価項目

2.7.3.2.1.7.5.1　アナキンラを投与されたスチル病患者における治験薬の投与中止

アナキンラを投与された被験者を対象に治験薬の投与中止について評価した。

コア期でアナキンラを投与された被験者は、無作為化二重盲検期間でアナキンラを投与され非盲検投与期間でアナキンラの投与を継続した 8 例、並びに無作為化二重盲検期間でプラセボを投与され非盲検投与期間でアナキンラの投与を開始した 6 例の計 14 例であった。

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

アナキンラを投与された 14 例のうち、Week 26 来院までに有効性の欠如又は疾患の進行によりアナキンラの投与を中止した被験者は、無作為化二重盲検期間からアナキンラを投与された 1 例であり、Day 22 に有効性の欠如によりアナキンラの投与を中止した。Week 54 来院までに有効性の欠如又は疾患の進行によりアナキンラの投与を中止した被験者は、非盲検投与期間でのアナキンラ投与切替え群の 1 例であり、Day 203 に有効性の欠如によりアナキンラの投与を中止した［Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Final Analysis）Table 14.2.3-1］。

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及び治験薬投与を中止した被験者数

アナキンラを投与された 14 例のうち、Week 26 来院までにアナキンラの投与を中止した被験者は、Day 22 に有効性の欠如により投与を中止した 1 例及び Day 168 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 例の計 2 例であり、いずれも無作為化二重盲検期間からアナキンラを投与された被験者であった。残りの 12 例はいずれも Week 26 来院でアナキンラの投与を継続していた［Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Interim Analysis at Week 26）Table 14.2.3-3］。Week 54 来院までに、さらに 3 例がアナキンラの投与を中止した。1 例はアナキンラ投与切替え群で Day 203 に有効性の欠如により中止した。1 例はアナキンラ投与継続群で Day 246 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。残りの 1 例はアナキンラ投与切替え群で Day 317 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［Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Final Analysis）Table 14.2.3-3］。

2.7.3.2.1.7.5.2　アナキンラを投与されたスチル病患者におけるグルココルチコイドの漸減

アナキンラを投与された被験者を対象にグルココルチコイドの漸減について評価した。本試験では、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）。

コア期でアナキンラを投与された 14 例のうちベースライン時にグルココルチコイドの投与を受けていた被験者は、無作為化二重盲検期間からアナキンラを投与された 4 例及び非盲検投与期間でアナキンラの投与を開始した 3 例の計 7 例であった。なお、ベースライン時にグルココルチコイドの投与を受けていた被験者は 8 例であったが、このうちプラセボ群の 1 例は被験者による同意撤回により無作為化二重盲検期間で治験薬の投与を中止したため、アナキンラの投与を受けなかった［表 2.7.3-2、Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Final Analysis）Listing 16.2.6.10］。

グルココルチコイドの漸減の開始時期

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%）であった。治験薬の投与を開始してからグルココルチコイドの漸減を開始するまでの期間の中央値（範囲）は 22.0 日（15.0～29.0 日）であった。Week 26 来院以降にグルココルチコイドの漸減を開始した被験者はいなかった［Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Final Analysis）Table 14.2.3-7］。

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、26、34 及び 54 来院までの減少率

グルココルチコイドの漸減を開始した被験者を対象にグルココルチコイドの漸減を評価した結果を表 2.7.3-16 に示す。

アナキンラを投与されグルココルチコイドの漸減を開始した 6 例では、グルココルチコイドの 1 日投与量の中央値（範囲）は、ベースラインで 27.50 mg（9.0～60.0 mg）であったが、Week 12 来院では 18.75 mg（7.8～21.9 mg）、Week 26 来院では 11.78 mg（4.9～16.3 mg）に減少した。ベースラインからの減少量及び減少率の中央値（範囲）は、Week 12 来院でそれぞれ 11.70 mg（1.2～39.6 mg）及び 39.84%（8.0%～66.1%）、Week 26 来院でそれぞれ 10.27 mg（3.7～38.2 mg）及び 45.68%（18.4%～76.4%）であった。その後、グルココルチコイドの 1 日投与量の中央値（範囲）は、Week 34 来院では 11.78 mg（4.2～15.9 mg）、Week 54 来院では 10.02 mg（3.6～13.2 mg）であった。ベースラインからの減少量及び減少率の中央値（範囲）は、Week 34 来院でそれぞれ 10.18 mg（4.1～38.2 mg）及び 53.17%（20.5%～76.4%）、Week 54 来院でそれぞれ 14.98 mg（5.4～16.8 mg）及び 59.93%（56.0%～60.5%）であった。

表 2.7.3-16 グルココルチコイドの漸減
［Sobi.ANAKIN-303 試験（Week 54 来院まで、FAS）］

	アナキンラ (N = 8)			プラセボ/アナキンラ (N = 7)[a]			合計 (N = 15)		
	実測値	ベースラインからの減少量	ベースラインからの減少率	実測値	ベースラインからの減少量	ベースラインからの減少率	実測値	ベースラインからの減少量	ベースラインからの減少率
グルココルチコイドの 1 日投与量（mg）									
ベースライン									
例数	3	-	-	3	-	-	6	-	-
平均値（SD）	28.00 (20.66)	-	-	36.67 (20.82)	-	-	32.33 (19.15)	-	-
平均値の 90% CI	-6.84, 62.84	-	-	1.57, 71.76	-	-	16.58, 48.09	-	-
中央値	25.00	-	-	30.00	-	-	27.50	-	-
最小値、最大値	9.0, 50.0	-	-	20.0, 60.0	-	-	9.0, 60.0	-	-
Week 12									
例数	3	3	3	3	3	3	6	6	6
平均値（SD）	16.28 (7.49)	11.72 (14.34)	31.01 (22.32)	17.09 (4.09)	19.58 (19.11)	44.14 (31.53)	16.68 (5.41)	15.65 (15.71)	37.58 (25.47)
平均値の 90% CI	3.66, 28.90	-12.46, 35.89	-6.61, 68.64	10.19, 23.98	-12.63, 51.79	-9.01, 97.29	12.23, 21.14	2.72, 28.57	16.63, 58.53
中央値	19.11	5.89	23.57	18.40	17.50	58.33	18.75	11.70	39.84
最小値、最大値	7.8, 21.9	1.2, 28.1	13.4, 56.1	12.5, 20.4	1.6, 39.6	8.0, 66.1	7.8, 21.9	1.2, 39.6	8.0, 66.1
Week 26									
例数	3	3	3	2	2	2	5	5	5
平均値（SD）	10.47 (5.05)	17.53 (18.18)	54.39 (19.23)	12.10 (5.96)	12.90 (13.04)	46.09 (39.11)	11.12 (4.74)	15.68 (14.63)	51.07 (24.25)
平均値の 90% CI	1.95, 18.99	-13.11, 48.18	21.98, 86.81	-14.53, 38.72	-45.29, 71.10	-128.50, 220.67	6.60, 15.64	1.73, 29.63	27.95, 74.19
中央値	11.78	10.27	45.68	12.10	12.90	46.09	11.78	10.27	45.68
最小値、最大値	4.9, 14.7	4.1, 38.2	41.1, 76.4	7.9, 16.3	3.7, 22.1	18.4, 73.7	4.9, 16.3	3.7, 38.2	18.4, 76.4
Week 34									
例数	3	3	3	2	2	2	5	5	5
平均値（SD）	10.27 (5.46)	17.73 (17.95)	56.78 (18.13)	12.99 (4.13)	12.01 (11.20)	43.45 (32.52)	11.36 (4.63)	15.44 (14.22)	51.45 (21.95)
平均値の 90% CI	1.06, 19.48	-12.53, 47.99	26.21, 87.34	-5.45, 31.43	-38.00, 62.02	-101.72, 188.62	6.95, 15.77	1.88, 29.00	30.52, 72.38
中央値	11.78	10.18	53.17	12.99	12.01	43.45	11.78	10.18	53.17
最小値、最大値	[4.2, 14.8]	[4.8, 38.2]	[40.7, 76.4]	[10.1, 15.9]	[4.1, 19.9]	[20.5, 66.4]	[4.2, 15.9]	[4.1, 38.2]	[20.5, 76.4]
Week 54									
例数	2	2	2	1	1	1	3	3	3

	アナキンラ (N = 8)			プラセボ/アナキンラ (N = 7)[a]			合計 (N = 15)		
	実測値	ベースラインからの減少量	ベースラインからの減少率	実測値	ベースラインからの減少量	ベースラインからの減少率	実測値	ベースラインからの減少量	ベースラインからの減少率
平均値（SD）	6.78 (4.57)	10.22 (6.74)	60.23 (0.43)	13.20 (-)	16.80 (-)	55.99 (-)	8.92 (4.92)	12.41 (6.10)	58.82 (2.47)
平均値の 90% CI	-13.63, 27.20	-19.88, 40.31	58.32, 62.15	-, -	-, -	-, -	0.63, 17.21	2.13, 22.69	54.66, 62.98
中央値	6.78	10.22	60.23	13.20	16.80	55.99	10.02	14.98	59.93
最小値、最大値	[3.6, 10.0]	[5.4, 15.0]	[59.9, 60.5]	[13.2, 13.2]	[16.8, 16.8]	[56.0, 56.0]	[3.6, 13.2]	[5.4, 16.8]	[56.0, 60.5]

略語：CI = 信頼区間、FAS = 最大の解析対象集団、SD = 標準偏差
グルココルチコイドの投与は、最短で Week 2 来院から用量漸減の開始を可能とした。
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
ベースラインからの減少量及び減少率が負の値の場合はグルココルチコイド用量の増加、正の値の場合は減少を示す。
Source: Sobi.ANAKIN-303 CSR (Interim Analysis at Week 26) Table 11-6, Sobi.ANAKIN-303 CSR (Final Analysis) Table 11-6

グルココルチコイドの投与中止

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 来院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%）であり、Day 71 にグルココルチコイドの投与を中止した。Week 26 来院から Week 54 来院までに新たにグルココルチコイドを中止した被験者はいなかった［Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Final Analysis）Table 14.2.3-10、Table 14.2.3-11］。

2.7.3.2.1.8 結論

主要目的

- 主要評価項目である Week 2 来院前の 7 日間に疾患に起因する発熱を伴わない Week 2 来院における ACR30 反応で、プラセボに対するアナキンラの臨床的に意味のある統計学的な優越性が認められた。感度分析の結果からも、プラセボに対するアナキンラの統計学的に有意な群間差が確認された。
- Week 2 来院前の 7 日間に発熱及び発疹がない被験者の割合、並びに Week 2 来院における発熱を伴わない ACR50 及び ACR70 反応率についても、プラセボと比較してアナキンラで高かった。
- Week 2 来院における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及び患者/親による疾患関連疼痛の全般的評価（VAS）］では、プラセボと比較してアナキンラで改善の程度が大きかった。

副次目的

- 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）では、プラセボと比較してアナキンラで改善の程度が大きかった。
- アナキンラの効果は Week 1 来院には認められており、効果の早期発現について、プラセボと比較してアナキンラで良好な結果が認められた。
- アナキンラの効果は、非盲検投与期間でのアナキンラ投与切替え群の被験者を含めて、ほとんどの被験者で Week 26 来院まで持続した。Week 54 時点でも半数を超える被験者でアナキンラの効果が持続していた。
- 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 来院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 例であった。また、Week 26 来院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 例であった。Week 26 来院以降、Week 54 来院までに新たにグルココルチコイドの漸減を開始した被験者又はグルココルチコイドを中止した被験者はいなかった。

2.7.3.2.2 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

2.7.3.2.2.1 試験の目的及び評価項目

本試験の有効性の目的及び評価項目を以下に示す。

目的	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。	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 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
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。	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

目的	評価項目
	• 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
有効性の副次目的	**有効性の副次評価項目**
• 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。	• 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
• 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。	• 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 [a] • Juvenile arthritis disease activity score 27 joint（JADAS27）[b] のベースラインから Week 2 及び 12 までの変化
• 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。	• 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
• 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。	• 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
• 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。	• 上述の評価項目と同じ

a) 「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。

b) 「JADAS27」は、「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」、「活動性関節炎がみられる 27 の関節」及び「CRP」の 4 項目から構成される評価項目である。JADAS27 の評価対象とする関節は、頸椎関節、肘関節、手関節、指の中手指節関節（第 1～第 3 関節）、近位指節間関節、股関節、膝関節及び足関節の計 27 の関節である。

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 反応とした。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。

(1) 医師による疾患活動性の全般的評価（VAS）

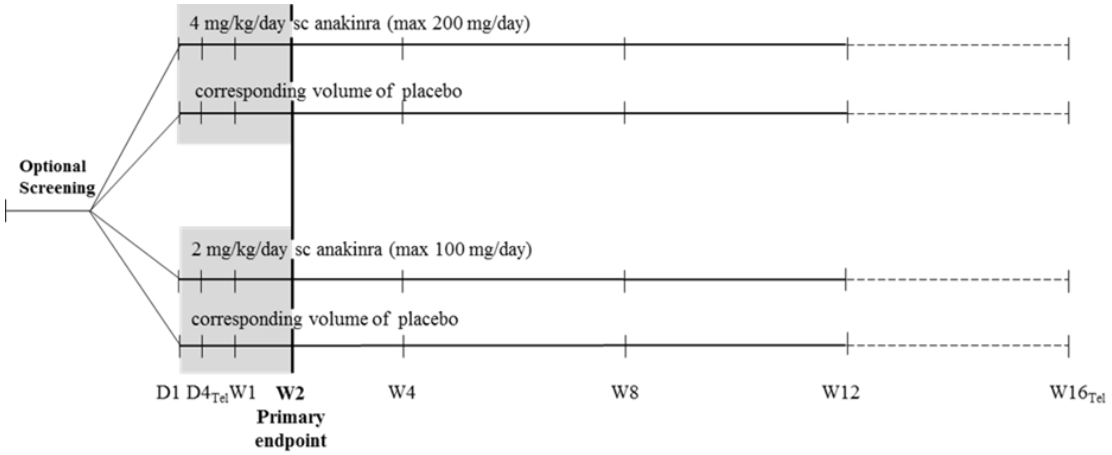
(2) 患者/親による全身状態の全般的評価（VAS）
(3) 活動性関節炎がみられる関節の数
(4) 動きが制限される関節の数
(5) 身体機能の評価（CHAQ/SHAQ）
(6) CRP（mg/L）

発熱は疾患により体温が 38.0°C（100.4°F）以上になることと定義した。

2.7.3.2.2.2 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。本試験デザインの概要を図 2.7.3-8 に示す。

図 2.7.3-8 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。

2.7.3.2.2.3 試験対象集団

本試験の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かった被験者を本試験に組み入れることとした。本項では主な選択基準及び除外基準を示す。すべての選択基準及び除外基準は 2.7.6.1.1 項に示す。

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（2.7.3.6.1.1 項）、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（2.7.3.6.1.2 項）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

2.7.3.2.2.4 有効性の統計解析

有効性の解析対象集団

アナキンラの有効性は、改変 Intent to treat（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（2.7.3.6.1.1 項）

若しくは山口の基準（2.7.3.6.1.2 項）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。

2.7.3.2.2.5 被験者の内訳

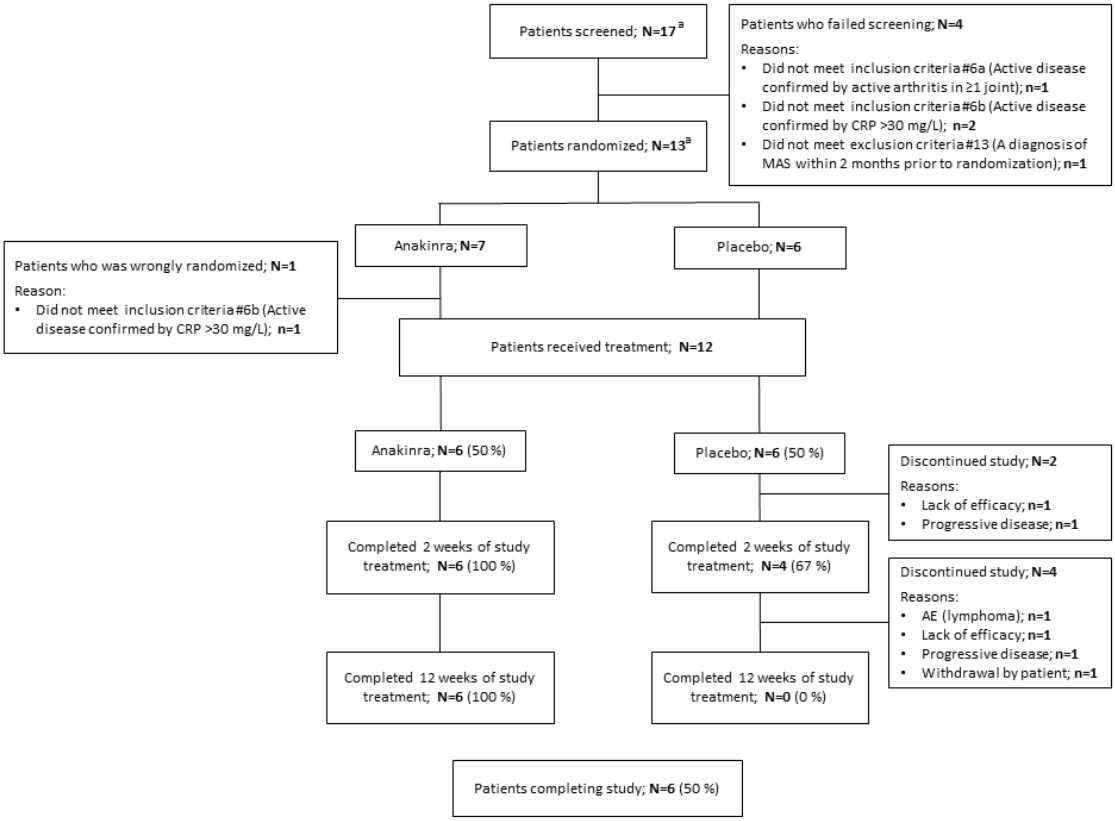
本試験の被験者の内訳を図 2.7.3-9 に示す。

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（Sobi.ANAKIN-301 試験 CSR Table 10.2、Table 14.1.1.1、Listing 16.2.1.1、Listing 16.2.3.1、Listing 16.2.7.1）。

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］。

図 2.7.3-9 被験者の内訳（Sobi.ANAKIN-301 試験）



略語：AE＝ 有害事象、CRP＝C 反応性タンパク、MAS＝ マクロファージ活性化症候群
a) この他にスクリーニングを受け無作為化された被験者が 1 例いるが、本被験者の同意書は有効ではないため、本被験者のデータを使用することはできなかった。
Source: Sobi.ANAKIN-301 CSR Figure 10.1

2.7.3.2.2.6 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

mITT 解析対象集団における人口統計学的特性を表 2.7.3-17 に示す。

mITT 解析対象集団に含まれた被験者は、男性が 6 例（54.5%）、女性が 5 例（45.5%）であった。年齢の中央値（範囲）は、アナキンラ群で 4.5 歳（1～51 歳）、プラセボ群で 7.0 歳（3～32 歳）であった。

アナキンラ群とプラセボ群で人口統計学的特性に不均衡は認められなかった。

表 2.7.3-17 人口統計学的特性［Sobi.ANAKIN-301 試験（mITT 解析対象集団）］

	アナキンラ (N = 6)	プラセボ (N = 5)	合計 (N = 11)
年齢（歳）			
例数	6	5	11
平均値（SD）	12.3 (19.3)	14.4 (13.2)	13.3 (16.0)
中央値（最小値、最大値）	4.5 (1, 51)	7.0 (3, 32)	6.0 (1, 51)
性別、例数（%）			
男性	4 (66.7)	2 (40.0)	6 (54.5)
女性	2 (33.3)	3 (60.0)	5 (45.5)
人種、例数（%）			
白人	5 (83.3)	4 (80.0)	9 (81.8)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	1 (16.7)	1 (20.0)	2 (18.2)
民族、例数（%）			
ヒスパニック又はラテン系	1 (16.7)	0	1 (9.1)
非ヒスパニック又は非ラテン系	5 (83.3)	5 (100.0)	10 (90.9)
ベースライン時の体重[a]（kg）			
16 歳未満			
例数	5	3	8
平均値（SD）	27.3 (29.1)	18.8 (2.2)	24.1 (22.5)
中央値（最小値、最大値）	12.5 (11, 79)	20.0 (16, 20)	18.1 (11, 79)
16 歳以上			
例数	1	2	3
平均値（SD）	86.2	67.3 (1.9)	73.6 (11.0)
中央値（最小値、最大値）	86.2 (86, 86)	67.3 (66, 69)	68.6 (66, 86)
ベースライン時の身長[a]（cm）			
16 歳未満			
例数	5	2	7
平均値（SD）	109.3 (36.2)	113.0 (7.8)	110.4 (29.8)
中央値（最小値、最大値）	87.6 (84, 168)	113.0 (107, 119)	107.4 (84, 168)
16 歳以上			
例数	1	2	3
平均値（SD）	168.0	165.1 (10.8)	166.1 (7.8)
中央値（最小値、最大値）	168.0 (168, 168)	165.1 (158, 173)	168.0 (158, 173)

略語：mITT = 改変 Intent to treat、SD = 標準偏差
a) 診断時の年齢別
Source: Sobi.ANAKIN-301 CSR Table 10.4

mITT 解析対象集団における主な疾患特性を表 2.7.3-18 に示す。

スチル病の診断時及び症状発現時の年齢は、アナキンラ群とプラセボ群で同程度であった。スチル病の症状が成人（16 歳以上）で発現した被験者（3 例）と比較して、小児（16 歳未満）で発現した被験者（8 例）が多かった。症状持続期間の中央値（範囲）はアナキンラ群で 84.5 日（31～222 日）、プラセボ群で 32.0 日（12～60 日）、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）であり、いずれもプラセボ群と比較してアナキンラ群で長かった。

表 2.7.3-18 主な疾患特性［Sobi.ANAKIN-301 試験（mITT 解析対象集団）］

	アナキンラ (N = 6)	プラセボ (N = 5)	合計 (N = 11)
スチル病の診断時の年齢（歳）			
例数	6	5	11
平均値（SD）	12.2 (19.4)	14.4 (13.2)	13.2 (16.1)
中央値（最小値、最大値）	4.0 (1, 51)	7.0 (3, 32)	6.0 (1, 51)
スチル病の症状発現時の年齢、例数（%）			
16 歳未満	5 (83.3)	3 (60.0)	8 (72.7)
16 歳以上	1 (16.7)	2 (40.0)	3 (27.3)
症状持続期間[a]（日）			
例数	6	5	11
平均値（SD）	109.0 (78.0)	32.4 (18.7)	74.2 (69.1)
中央値（最小値、最大値）	84.5 (31, 222)	32.0 (12, 60)	48.0 (12, 222)
罹病期間[b]（日）			
例数	6	5	11
平均値（SD）	23.3 (29.9)	2.2 (1.1)	13.7 (23.8)
中央値（最小値、最大値）	7.0 (1, 65)	2.0 (1, 4)	2.0 (1, 65)

略語：mITT = 改変 Intent to treat、SD = 標準偏差
a) スクリーニング日－疾患の症状発現日＋1。症状発現日として、年月のみの報告であった場合は該当月の「15 日」、年のみの報告であった場合は当該年の「6 月 30 日」を使用した。
b) スクリーニング日－疾患の診断日＋1
Source: Sobi.ANAKIN-301 CSR Table 10.5

人口統計学的特性及びその他のベースライン特性、既往歴、並びに併用薬は、症状持続期間及び罹病期間を除いて、投与群間で類似していた（表 2.7.3-17、表 2.7.3-18、Sobi.ANAKIN-301 試験 CSR Table 14.1.4.3、Table 14.1.4.6、Table 14.1.4.8）。

2.7.3.2.2.7 有効性の結果

2.7.3.2.2.7.1 主要評価項目

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 反応を投与群間で比較した結果を表 2.7.3-19 に示す。

Week 2 時点では、発熱を伴わない ACR30 反応は、プラセボ群で認められなかったのに対し、アナキンラ群のすべての被験者で認められた。ACR30 反応率の投与群間差（1.00）は統計学的に有意であり（95% CI：0.42～1.00、P=0.0022）、本試験の主要評価項目が達成された。

表 2.7.3-19 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

主要評価項目の解析で示されたスチル病に対するアナキンラの有効性における優越性を確認するために感度分析を実施した（表 2.7.3-20）。主要評価項目の結果は、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プラセボ群 1 例の反応データを含む）の結果からも裏付けられ、頑健性が確認された。

表 2.7.3-20 発熱を伴わない Week 2 時点の ACR30 反応の感度分析
（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

2.7.3.2.2.7.2　主要目的を裏付ける副次評価項目

2.7.3.2.2.7.2.1　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 反応率は、プラセボ群と比較してアナキンラ群で数値的に高く、その差は 0.23 であった（表 2.7.3-21）。

表 2.7.3-21　発熱を伴わない Week 1 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	5 (83.3)	0.23	-0.39, 0.74	0.5455
プラセボ	5	3 (60.0)			

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 1 前の 24 時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 11.3

2.7.3.2.2.7.2.2　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 2 時点では、発熱を伴わない ACR50、ACR70 及び ACR90 反応率は、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（ACR50 反応率の投与群間差：1.00、95% CI：0.42～1.00、P=0.0022；ACR70 反応率の投与群間差：1.00、95% CI：0.42～1.00、P=0.0022；ACR90 反応率の投与群間差：0.83、95% CI：0.24～1.00、P=0.0152）。アナキンラ群 6 例のうち、全 6 例に ACR50 及び ACR70 反応、5 例に ACR90 反応が認められた。プラセボ群では ACR コアセット基準に基づく 30%以上の改善が認められた被験者はいなかった（表 2.7.3-19、表 2.7.3-22、表 2.7.3-23、表 2.7.3-24）。

表 2.7.3-22　発熱を伴わない Week 2 時点の ACR50 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) ACR50 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 50%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 14.2.1.2

表 2.7.3-23 発熱を伴わない Week 2 時点の ACR70 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) ACR70 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 70%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 14.2.1.3

表 2.7.3-24 発熱を伴わない Week 2 時点の ACR90 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	5 (83.3)	0.83	0.24, 1.00	0.0152
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) ACR90 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 90%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 14.2.1.4

Week 1 時点では、発熱を伴わない ACR70 反応は、アナキンラ群で 6 例中 5 例に認められたが、プラセボ群では認められなかった。Week 1 時点の発熱を伴わない ACR70 反応率は、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（ACR70 反応率の投与群間差：0.83、95% CI：0.24～1.00、P=0.0152）（表 2.7.3-26）。発熱を伴わない ACR50 及び ACR90 反応率は、プラセボ群と比較してアナキンラ群で数値的に高く、ACR50 反応率の投与群間差は 0.43、ACR90 反応率の投与群間差は 0.67 であった（表 2.7.3-25、表 2.7.3-27）。

表 2.7.3-25 発熱を伴わない Week 1 時点の ACR50 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	5 (83.3)	0.43	-0.21, 0.86	0.2424
プラセボ	5	2 (40.0)			

略語：ACR = 米国リウマチ学会、CI = 信頼区間、mITT = 改変 Intent to treat
a) ACR50 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 50%以上の改善が認められ、Week 1 前の 24 時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 14.2.1.5

表 2.7.3-26 発熱を伴わない Week 1 時点の ACR70 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	5 (83.3)	0.83	0.24, 1.00	0.0152
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) ACR70 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 70%以上の改善が認められ、Week 1 前の 24 時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 14.2.1.6

表 2.7.3-27 発熱を伴わない Week 1 時点の ACR90 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	4 (66.7)	0.67	0.07, 0.96	0.0606
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) ACR90 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 90%以上の改善が認められ、Week 1 前の 24 時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 14.2.1.7

2.7.3.2.2.7.2.3 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（表 2.7.3-28、Sobi.ANAKIN-301 試験 CSR Table 14.2.1.8、Table 14.2.1.9、Table 14.2.1.10、Table 14.2.1.11、Table 14.2.1.12、Table 14.2.1.13、Table 14.2.1.14）。

Week 2 時点の ACR30 の 6 つのコア要素の結果を表 2.7.3-28 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、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 2.7.3-28 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

2.7.3.2.2.7.2.4 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）（表 2.7.3-29）。

表 2.7.3-29 Week 2 前の 7 日間に発熱がないこと
［Sobi.ANAKIN-301 試験（mITT 解析対象集団）］

投与群	例数	発熱が認められなかった被験者数（%）	投与群間での比較		
			反応率の差 [a]	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：CI = 信頼区間、mITT = 改変 Intent to treat
a) 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 11.5

2.7.3.2.2.7.3 主要な副次評価項目

2.7.3.2.2.7.3.1 スチル病に対するアナキンラの有効性の早期発現（プラセボとの比較結果）

スチル病に対するアナキンラの有効性の早期発現をプラセボと比較した。

Week 1 前の 24 時間に発熱がないこと

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%）であり、アナキンラ群とプラセボ群で統計学的な有意差は認められなかった（95% CI：−0.39～0.72、P=0.4545）（表 2.7.3-30）。

表 2.7.3-30 Week 1 前の 24 時間に発熱がないこと
［Sobi.ANAKIN-301 試験（mITT 解析対象集団）］

投与群	例数	発熱が認められなかった被験者数（%）	投与群間での比較		
			反応率の差 [a]	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)	0.20	-0.39, 0.72	0.4545
プラセボ	5	4 (80.0)			

略語：CI = 信頼区間、mITT = 改変 Intent to treat
a) 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 11.6

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

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 1 までの変化量の平均値は、プラセボ群（−30.0）と比較してアナキンラ群（−46.3）で数値的に高かった［投与群間差（Hodges-Lehmann 推定量）：−14.3、95% CI：−59.9～24.0、P=0.3290］（Sobi.ANAKIN-301 試験 CSR Table 14.2.1.15）。

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

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 1 までの変化量の平均値は、プラセボ群（−25.0）と比較してアナキンラ群（−53.7）で数値的に高かった［投与群間差（Hodges-Lehmann 推定量）：−33.4、95% CI：−76.0～20.0、P=0.1714］（Sobi.ANAKIN-301 試験 CSR Table 14.2.1.16）。

CRP 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 までの変化量の平均値は、プラセボ群（−22.7 mg/L）と比較してアナキンラ群（−109.6 mg/L）で統計学的に有意に大きかった［投与群間差（Hodges-Lehmann 推定量）：−68.3 mg/L、95% CI：−175.0～−2.2 mg/L、P=0.0303］（Sobi.ANAKIN-301 試験 CSR Table 14.2.1.17）。

2.7.3.2.2.7.4 その他の副次評価項目

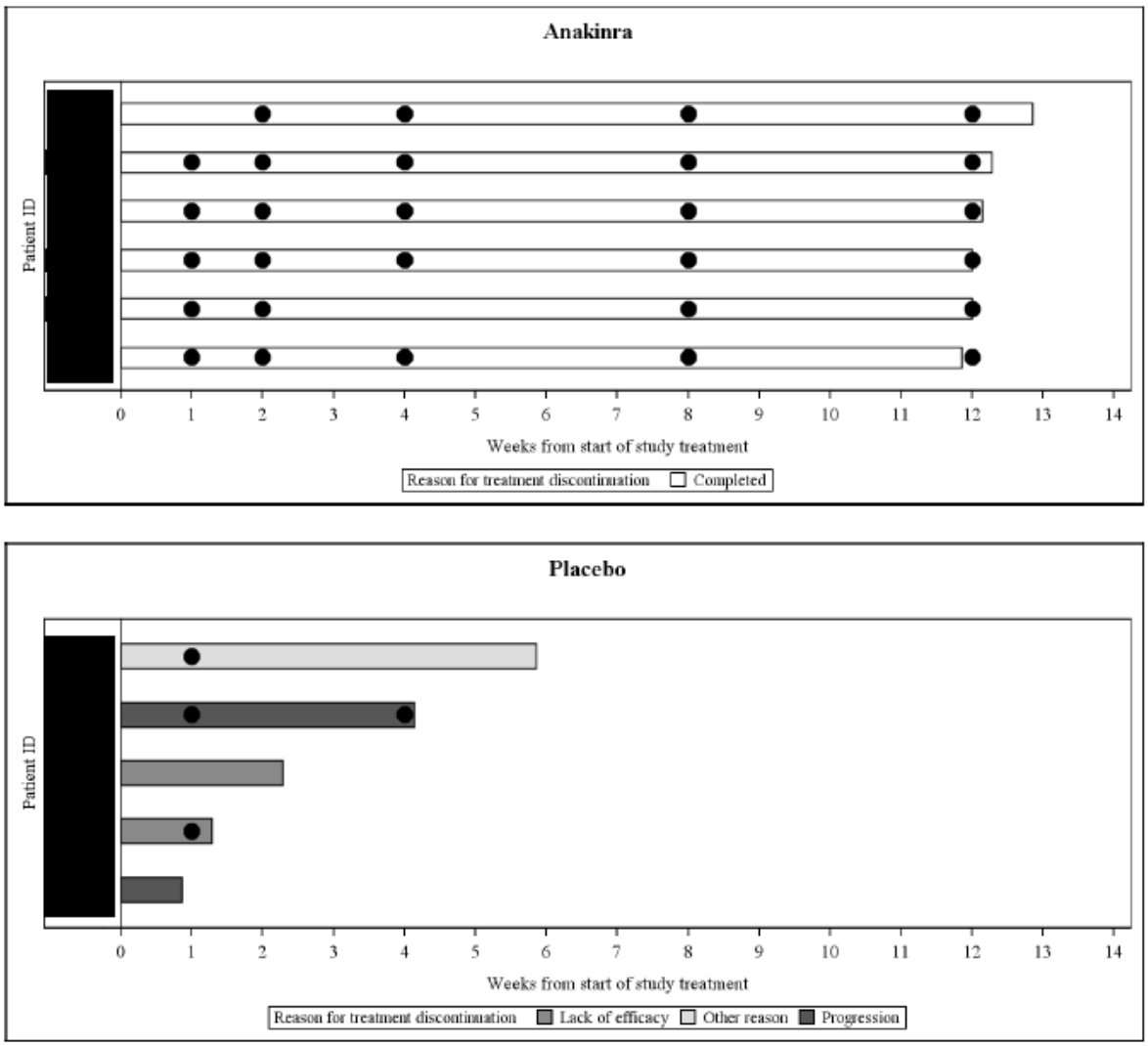
2.7.3.2.2.7.4.1 Week 2 時点で ACR コアセット基準に基づく 30%以上の改善を達成した被験者を対象としたアナキンラの持続的な有効性（プラセボとの比較結果）

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 反応の持続性をアナキンラ群とプラセボ群で比較し評価した。被験者ごとの経時的な発熱を伴わない ACR30、ACR50、ACR70 及び ACR90 反応及び投与期間を投与群ごとにそれぞれ図 2.7.3-10、図 2.7.3-11、図 2.7.3-12 及び図 2.7.3-13 に示す。

Week 2 時点でアナキンラ群のすべての被験者に認められた発熱を伴わない ACR30 反応は、発熱により ACR30 反応を達成しなかった 1 例の Week 4 時点を除き、いずれの被験者でも Week 12 まで持続した。また、発熱を伴わない ACR50、ACR70 及び ACR90 反応でも同様の持続が認められた。

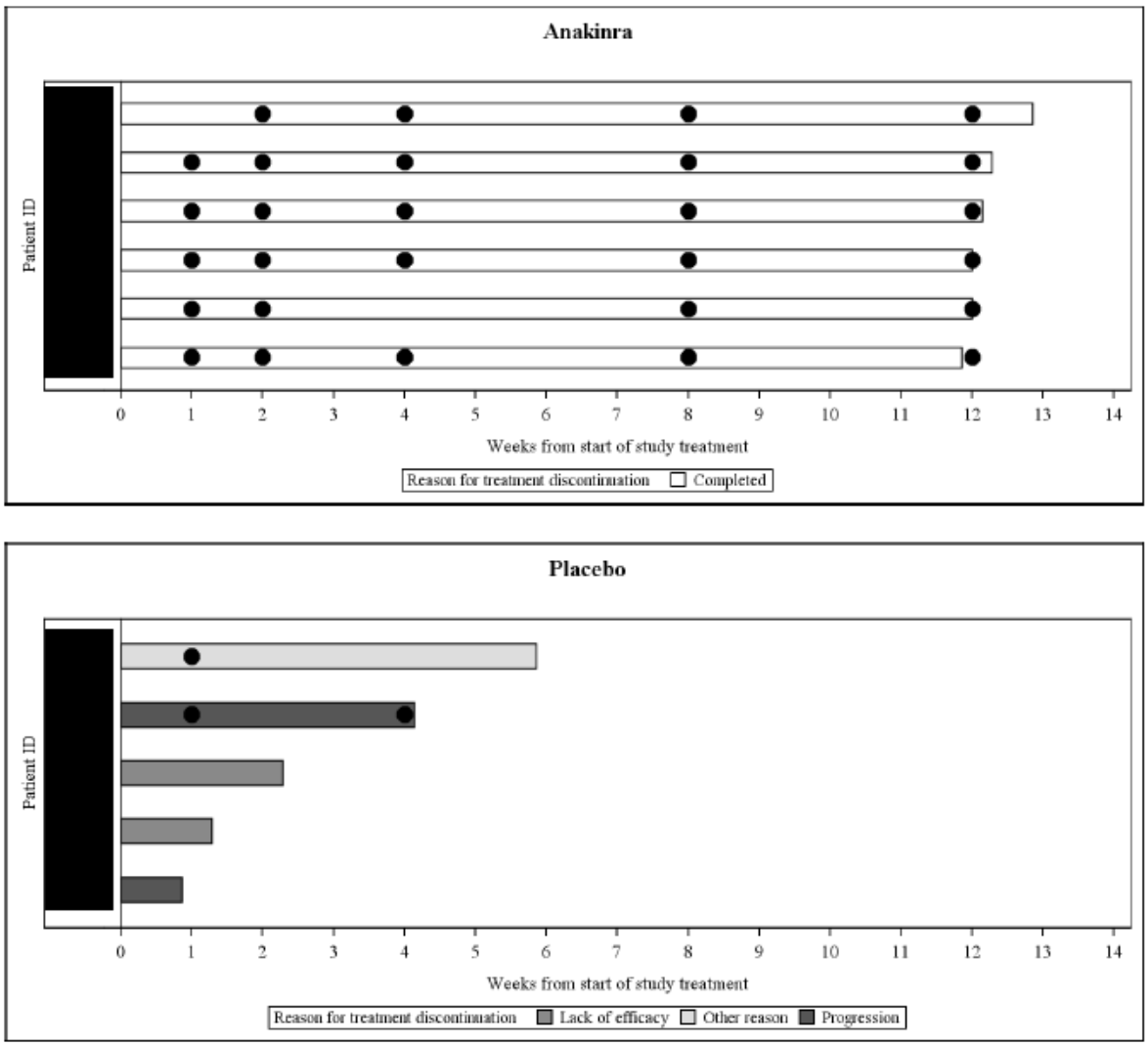
プラセボ群では、Week 2 時点で発熱を伴わない ACR30 反応が認められた被験者はいなかった。1 例で Week 1 及び 4 時点に ACR30 及び ACR50 の反応が認められたが（Week 2 時点では発熱のため ACR の達成なし）、Week 2 と比較して Week 4 時点で ACR の複数の要素（活動性関節炎がみられる関節の数の増加、動きが制限される関節の数の増加及び CRP の上昇を含む）に悪化が認められたため、医師の判断により試験中止となった（治験薬の投与中止理由：疾患の進行）（Sobi.ANAKIN-301 試験 CSR Listing 16.2.1.1）。すべての被験者が Week 6 前に治験薬の投与を中止した。プラセボ群では、ACR 反応の持続は認められなかった。

図 2.7.3-10 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
［Sobi.ANAKIN-301 試験（mITT 解析対象集団）］



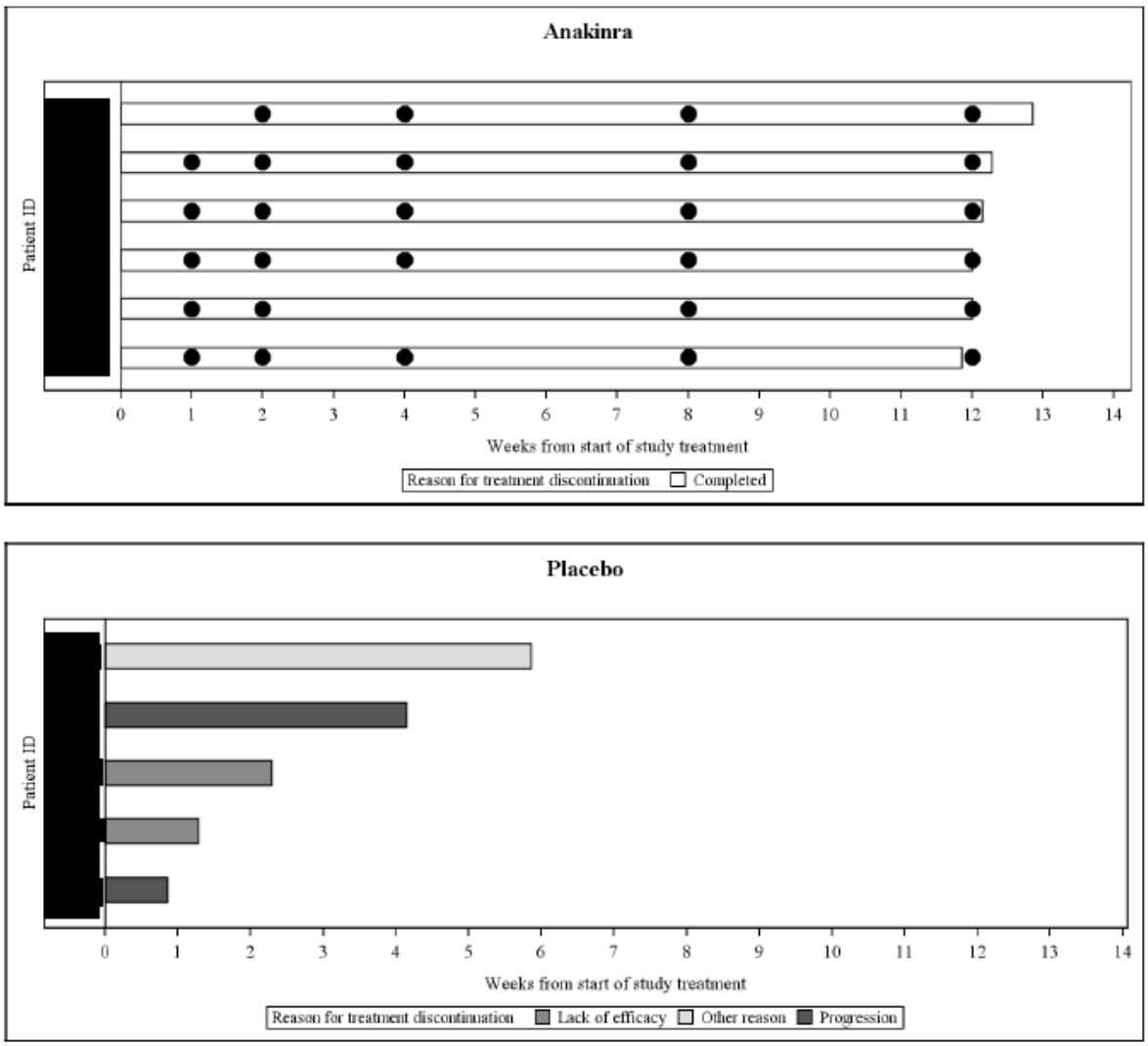
略語：ACR＝ 米国リウマチ学会、mITT＝ 改変 Intent to treat
ACR30 反応は、治験実施計画書で規定した 6 項目のうち 3 項目以上で、ベースラインから 30%以上の改善が認められ、Week 1 前の 24 時間又はその他の来院前の 7 日間に疾患に起因する発熱を伴わず、30%を超える増悪が認められる項目が 1 項目以下であることと定義した。
各評価時点で認められた ACR30 反応を黒丸、治験薬の投与期間を横棒の長さ、治験薬の投与中止理由を横棒の色で示した。
Source: Sobi.ANAKIN-301 CSR Figure 11.1

図 2.7.3-11 被験者ごとの経時的な発熱を伴わない ACR50 反応及び投与期間
［Sobi.ANAKIN-301 試験（mITT 解析対象集団）］



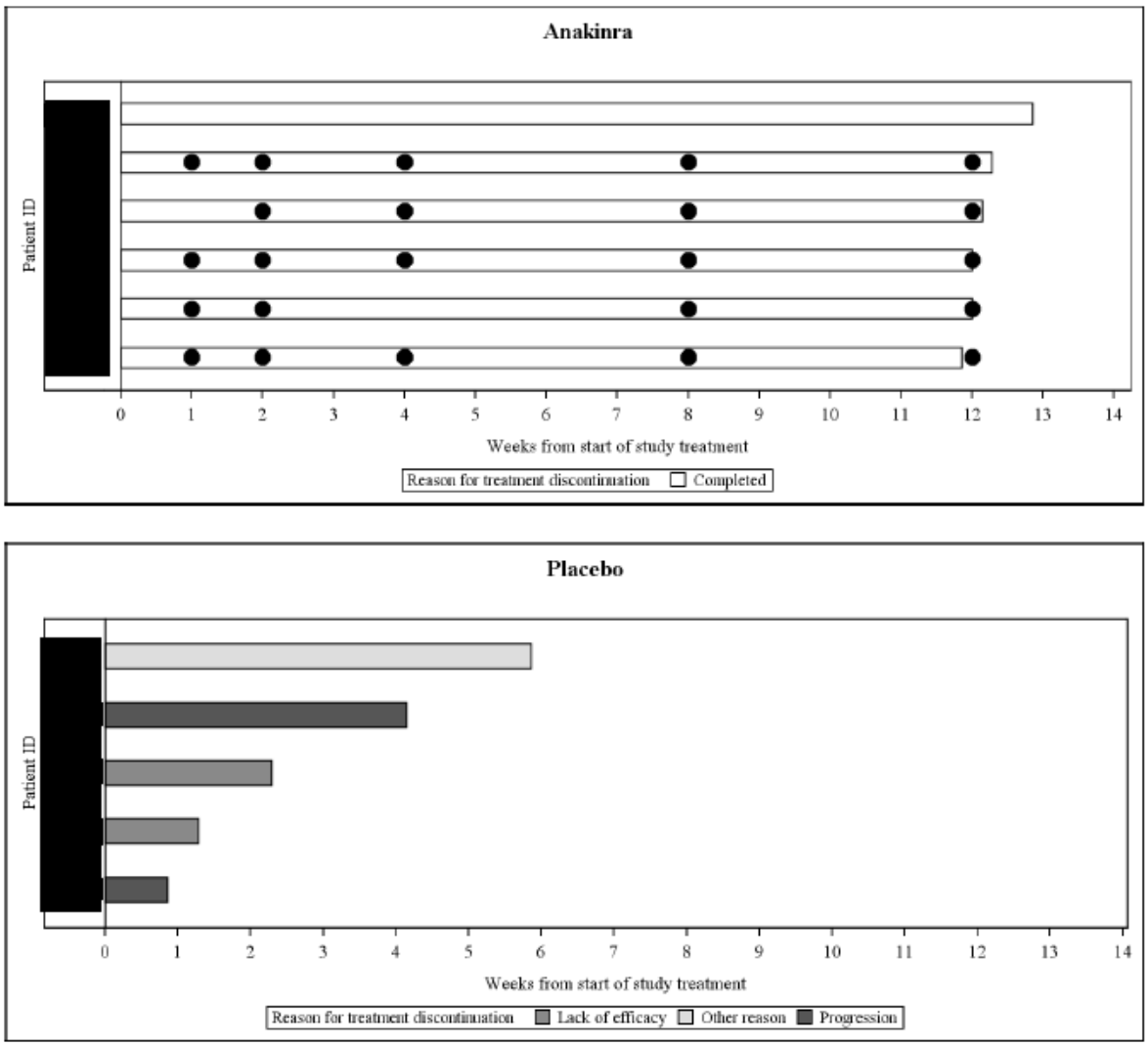
略語：ACR＝ 米国リウマチ学会、mITT＝ 改変 Intent to treat
ACR50 反応は、治験実施計画書で規定した 6 項目のうち 3 項目以上で、ベースラインから 50%以上の改善が認められ、Week 1 前の 24 時間又はその他の来院前の 7 日間に疾患に起因する発熱を伴わず、30%を超える増悪が認められる項目が 1 項目以下であることと定義した。
各評価時点で認められた ACR50 反応を黒丸、治験薬の投与期間を横棒の長さ、治験薬の投与中止理由を横棒の色で示した。
Source: Sobi.ANAKIN-301 CSR Figure 11.2

図 2.7.3-12 被験者ごとの経時的な発熱を伴わない ACR70 反応及び投与期間 ［Sobi.ANAKIN-301 試験（mITT 解析対象集団）］



略語：ACR＝ 米国リウマチ学会、mITT＝ 改変 Intent to treat
ACR70 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 70%以上の改善が認められ、Week 1 前の 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。
各評価時点で認められた ACR70 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-301 CSR Figure 11.3

図 2.7.3-13 被験者ごとの経時的な発熱を伴わない ACR90 反応及び投与期間
［Sobi.ANAKIN-301 試験（mITT 解析対象集団）］



略語：ACR＝ 米国リウマチ学会、mITT＝ 改変 Intent to treat
ACR90 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 90%以上の改善が認められ、Week 1 前の 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。
各評価時点で認められた ACR90 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-301 CSR Figure 11.4

2.7.3.2.2.7.4.2 12 週間の投与期間でのアナキンラの有効性（プラセボとの比較結果）

12 週間の投与期間におけるアナキンラの有効性をプラセボと比較した。

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

アナキンラ群とプラセボ群での発熱を伴わない ACR30、ACR50、ACR70 及び ACR90 反応の経時的な結果は、それぞれ図 2.7.3-10、図 2.7.3-11、図 2.7.3-12 及び図 2.7.3-13 に示した。

Week 1 及び Week 2 時点の ACR 反応率は、プラセボ群と比較してアナキンラ群で良好であった。アナキンラ群では、本試験期間中、1 例に認められなかった ACR90 反応を除き、ほとんどの評価時点で ACR 反応の持続が認められた。プラセボ群では、Week 2 前に疾患の進行及び有効性の欠如により（各 1 例）並びに Week 6 前に疾患の進行、有効性の欠如及びその他の理由により（各 1 例）、すべての被験者が治験薬の投与を中止した。

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

Week 1 時点で、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。Week 2 及び 4 時点では、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（Sobi.ANAKIN-301 試験 CSR Table 14.2.1.19）。

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

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量（Week 1～Week 12）を表 2.7.3-31 に示す。

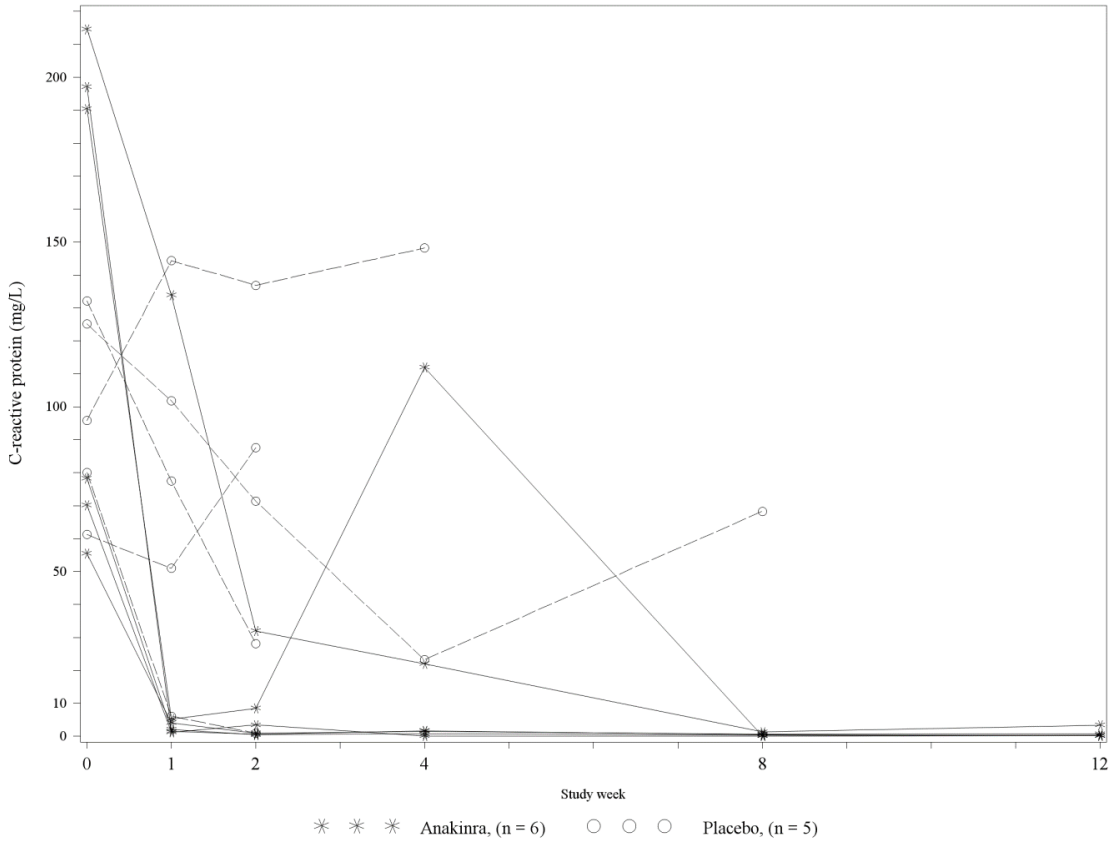
アナキンラ群では、ベースライン時に高値であった CRP 値（中央値：134.3 mg/L）が Week 1 時点で 6 例中 5 例で速やかに正常値（中央値：3.1 mg/L）まで低下し、その後の投与期間中、正常値は維持された（Week 4 時点で一時的に CRP 値が上昇した 1 例を除く）。プラセボ群ではこのような傾向は認められなかった（図 2.7.3-14）。

アナキンラ群では、ベースラインで低値であったヘモグロビン値（平均値：9.85 g/dL）が Week 8 までわずかではあるが上昇した（平均値：12.28 g/dL）。プラセボ群では、ベースラインで低値であったヘモグロビン値（平均値：10.53 g/dL）が Week 1 及び 2 時点でわずかに低下した（Week 2 時点の平均値：9.42 g/dL）。Week 4 以降のプラセボ群では、1 例のデータのみが利用可能であった。

アナキンラ群では、ベースラインでわずかに高値（平均値：487.5×10^9/L）であった血小板数が Week 2 時点で減少し（平均値：339.3×10^9/L）、その後の投与期間中、減少した血小板数が持続した。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 以降のプラセボ群では、1 例のデータのみが利用可能であった。

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（変化量の平均値：−238.1 µg/L）。フェリチン値の低下は Week 4 まで続き、その後の投与期間中、低下した値が持続した。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（変化量の平均値：−31.0 µg/L）。Week 4 以降のプラセボ群の変化量は、1 例のデータのみが利用可能であった。

図 2.7.3-14　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

表 2.7.3-31　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量（Week 1～Week 12）［Sobi.ANAKIN-301 試験（mITT 解析対象集団）］

	アナキンラ (N = 6)	プラセボ (N = 5)
CRP（mg/L）		
ベースライン		
例数	6	5
平均値（SD）	134.305 (73.511)	98.868 (29.918)

	アナキンラ (N = 6)	プラセボ (N = 5)
中央値（Q1, Q3）	134.305 (70.110, 197.050)	95.900 (80.000, 125.090)
最小値、最大値	55.46, 214.60	61.19, 132.16
Week 1		
例数	6	5
平均値（SD）	24.662 (53.518)	76.134 (52.091)
中央値（Q1, Q3）	3.055 (1.550, 5.190)	77.410 (51.000, 101.840)
最小値、最大値	1.26, 133.86	6.08, 144.34
ベースラインから Week 1 までの変化量		
例数	6	5
平均値（SD）	-109.643 (63.402)	-22.734 (47.086)
中央値（Q1, Q3）	-78.440 (-185.230, -68.850)	-23.250 (-54.750, -10.190)
最小値、最大値	-195.50, -51.40	-73.92, 48.44
Week 2		
例数	6	5
平均値（SD）	7.635 (12.297)	64.964 (52.844)
中央値（Q1, Q3）	2.155 (0.630, 8.480)	71.290 (28.140, 87.570)
最小値、最大値	0.44, 31.95	0.97, 136.85
ベースラインから Week 2 までの変化量		
例数	6	5
平均値（SD）	-126.670 (66.697)	-33.904 (64.393)
中央値（Q1, Q3）	-129.845 (-182.650, -66.690)	-53.800 (-79.030, 26.380)
最小値、最大値	-196.42, -54.57	-104.02, 40.95
Week 4		
例数	6	2
平均値（SD）	22.992 (44.393)	85.705 (88.353)
中央値（Q1, Q3）	1.590 (0.730, 21.970)	85.705 (23.230, 148.180)
最小値、最大値	0.10, 111.97	23.23, 148.18
ベースラインから Week 4 までの変化量		
例数	6	2
平均値（SD）	-111.313 (64.674)	-24.790 (108.993)
中央値（Q1, Q3）	-77.955 (-192.630, -70.010)	-24.790 (-101.860, 52.280)
最小値、最大値	-195.42, -53.91	-101.86, 52.28
Week 8		
例数	6	1
平均値（SD）	0.492 (0.439)	68.280
中央値（Q1, Q3）	0.410 (0.120, 0.630)	68.280 (68.280, 68.280)
最小値、最大値	0.10, 1.28	68.28, 68.28
ベースラインから Week 8 までの変化量		
例数	6	1
平均値（SD）	-133.813 (73.331)	-56.810
中央値（Q1, Q3）	-134.085 (-196.550, -70.010)	-56.810 (-56.810, -56.810)

	アナキンラ (N = 6)	プラセボ (N = 5)
最小値、最大値	-213.32, -54.83	-56.81, -56.81
Week 12		
例数	6	0
平均値（SD）	0.828 (1.242)	
中央値（Q1, Q3）	0.280 (0.230, 0.710)	
最小値、最大値	0.14, 3.33	
ベースラインから Week 12 までの変化量		
例数	6	0
平均値（SD）	-133.477 (72.970)	
中央値（Q1, Q3）	-134.120 (-196.800, -69.800)	
最小値、最大値	-211.27, -54.75	
ヘモグロビン（g/dL）		
ベースライン		
例数	6	3
平均値（SD）	9.85 (1.45)	10.53 (1.00)
中央値（Q1, Q3）	9.95 (9.00, 10.70)	10.90 (9.40, 11.30)
最小値、最大値	7.7, 11.8	9.4, 11.3
Week 1		
例数	4	5
平均値（SD）	11.10 (1.11)	9.62 (1.05)
中央値（Q1, Q3）	11.10 (10.25, 11.95)	9.80 (9.60, 10.10)
最小値、最大値	9.8, 12.4	7.9, 10.7
ベースラインから Week 1 までの変化量		
例数	4	3
平均値（SD）	0.93 (0.30)	-0.70 (1.05)
中央値（Q1, Q3）	0.90 (0.70, 1.15)	-0.80 (-1.70, 0.40)
最小値、最大値	0.6, 1.3	-1.7, 0.4
Week 2		
例数	6	5
平均値（SD）	11.42 (1.21)	9.42 (1.38)
中央値（Q1, Q3）	11.40 (10.30, 12.30)	9.70 (9.60, 9.90)
最小値、最大値	10.0, 13.1	7.1, 10.8
ベースラインから Week 2 までの変化量		
例数	6	3
平均値（SD）	1.57 (0.86)	-0.80 (1.01)
中央値（Q1, Q3）	1.35 (1.00, 2.60)	-1.00 (-1.70, 0.30)
最小値、最大値	0.5, 2.6	-1.7, 0.3
Week 4		
例数	6	1
平均値（SD）	11.73 (1.02)	10.70
中央値（Q1, Q3）	12.05 (10.50, 12.40)	10.70 (10.70, 10.70)

	アナキンラ (N = 6)	プラセボ (N = 5)
最小値、最大値	10.5, 12.9	10.7, 10.7
ベースラインから Week 4 までの変化量		
例数	6	1
平均値（SD）	1.88 (0.81)	1.30
中央値（Q1, Q3）	1.70 (1.10, 2.80)	1.30 (1.30, 1.30)
最小値、最大値	1.1, 2.9	1.3, 1.3
Week 8		
例数	6	1
平均値（SD）	12.28 (0.79)	10.50
中央値（Q1, Q3）	12.65 (11.30, 12.90)	10.50 (10.50, 10.50)
最小値、最大値	11.3, 12.9	10.5, 10.5
ベースラインから Week 8 までの変化量		
例数	6	1
平均値（SD）	2.43 (0.84)	1.10
中央値（Q1, Q3）	2.35 (2.20, 3.00)	1.10 (1.10, 1.10)
最小値、最大値	1.1, 3.6	1.1, 1.1
Week 12		
例数	4	0
平均値（SD）	12.63 (1.28)	
中央値（Q1, Q3）	12.75 (11.55, 13.70)	
最小値、最大値	11.2, 13.8	
ベースラインから Week 12 までの変化量		
例数	4	0
平均値（SD）	2.13 (0.78)	
中央値（Q1, Q3）	2.10 (1.60, 2.65)	
最小値、最大値	1.2, 3.1	
血小板数（10^9/L）		
ベースライン		
例数	6	3
平均値（SD）	487.5 (120.4)	556.7 (126.6)
中央値（Q1, Q3）	489.5 (370.0, 544.0)	551.0 (433.0, 686.0)
最小値、最大値	352, 680	433, 686
Week 1		
例数	4	5
平均値（SD）	457.5 (79.0)	515.0 (229.3)
中央値（Q1, Q3）	477.5 (411.0, 504.0)	600.0 (371.0, 632.0)
最小値、最大値	345, 530	197, 775
ベースラインから Week 1 までの変化量		
例数	4	3
平均値（SD）	-11.3 (46.4)	-80.3 (144.3)
中央値（Q1, Q3）	-13.0 (-42.5, 20.0)	-54.0 (-236.0, 49.0)

	アナキンラ (N = 6)	プラセボ (N = 5)
最小値、最大値	-66, 47	-236, 49
Week 2		
例数	6	5
平均値（SD）	339.3 (94.9)	477.4 (112.8)
中央値（Q1, Q3）	316.0 (266.0, 401.0)	475.0 (452.0, 503.0)
最小値、最大値	245, 492	321, 636
ベースラインから Week 2 までの変化量		
例数	6	3
平均値（SD）	-148.2 (52.3)	-26.3 (139.6)
中央値（Q1, Q3）	-137.0 (-188.0, -107.0)	19.0 (-183.0, 85.0)
最小値、最大値	-230, -90	-183, 85
Week 4		
例数	6	1
平均値（SD）	339.5 (70.9)	346.0
中央値（Q1, Q3）	339.0 (301.0, 383.0)	346.0 (346.0, 346.0)
最小値、最大値	234, 441	346, 346
ベースラインから Week 4 までの変化量		
例数	6	1
平均値（SD）	-148.0 (101.4)	-340.0
中央値（Q1, Q3）	-139.5 (-170.0, -69.0)	-340.0 (-340.0, -340.0)
最小値、最大値	-328, -42	-340, -340
Week 8		
例数	6	1
平均値（SD）	308.0 (56.9)	482.0
中央値（Q1, Q3）	328.5 (280.0, 345.0)	482.0 (482.0, 482.0)
最小値、最大値	206, 360	482, 482
ベースラインから Week 8 までの変化量		
例数	6	1
平均値（SD）	-179.5 (117.9)	-204.0
中央値（Q1, Q3）	-173.0 (-290.0, -72.0)	-204.0 (-204.0, -204.0)
最小値、最大値	-335, -34	-204, -204
Week 12		
例数	4	0
平均値（SD）	257.0 (46.5)	
中央値（Q1, Q3）	275.0 (227.0, 287.0)	
最小値、最大値	189, 289	
ベースラインから Week 12 までの変化量		
例数	4	0
平均値（SD）	-183.5 (116.6)	
中央値（Q1, Q3）	-173.0 (-283.0, -84.0)	
最小値、最大値	-307, -81	

	アナキンラ (N = 6)	プラセボ (N = 5)
フェリチン（μg/L）		
ベースライン		
例数	5	3
平均値（SD）	507.326 (464.837)	711.970 (683.869)
中央値（Q1, Q3）	326.380 (139.630, 785.590)	361.930 (273.980, 1500.000)
最小値、最大値	102.90, 1182.13	273.98, 1500.00
Week 1		
例数	6	5
平均値（SD）	299.818 (331.544)	1008.564 (673.474)
中央値（Q1, Q3）	151.190 (98.600, 452.870)	1500.000 (309.820, 1500.000)
最小値、最大値	35.59, 909.47	233.00, 1500.00
ベースラインから Week 1 までの変化量		
例数	5	3
平均値（SD）	-238.118 (238.348)	-31.030 (27.443)
中央値（Q1, Q3）	-178.450 (-272.660, -67.310)	-40.980 (-52.110, 0.000)
最小値、最大値	-631.14, -41.03	-52.11, 0.00
Week 2		
例数	6	5
平均値（SD）	139.672 (97.026)	839.372 (632.354)
中央値（Q1, Q3）	105.235 (60.910, 253.220)	709.100 (258.670, 1500.000)
最小値、最大値	45.07, 268.36	229.09, 1500.00
ベースラインから Week 2 までの変化量		
例数	5	3
平均値（SD）	-390.364 (387.521)	-49.383 (51.776)
中央値（Q1, Q3）	-214.380 (-687.120, -78.720)	-44.890 (-103.260, 0.000)
最小値、最大値	-913.77, -57.83	-103.26, 0.00
Week 4		
例数	5	2
平均値（SD）	90.980 (51.018)	742.085 (875.575)
中央値（Q1, Q3）	69.900 (61.540, 135.350)	742.085 (122.960, 1361.210)
最小値、最大値	34.42, 153.69	122.96, 1361.21
ベースラインから Week 4 までの変化量		
例数	4	1
平均値（SD）	-533.130 (432.025)	-238.970
中央値（Q1, Q3）	-490.265 (-885.415, -180.845)	-238.970 (-238.970, -238.970)
最小値、最大値	-1046.78, -105.21	-238.97, -238.97
Week 8		
例数	6	1
平均値（SD）	31.018 (10.750)	96.980
中央値（Q1, Q3）	32.115 (28.170, 38.630)	96.980 (96.980, 96.980)
最小値、最大値	12.11, 42.97	96.98, 96.98

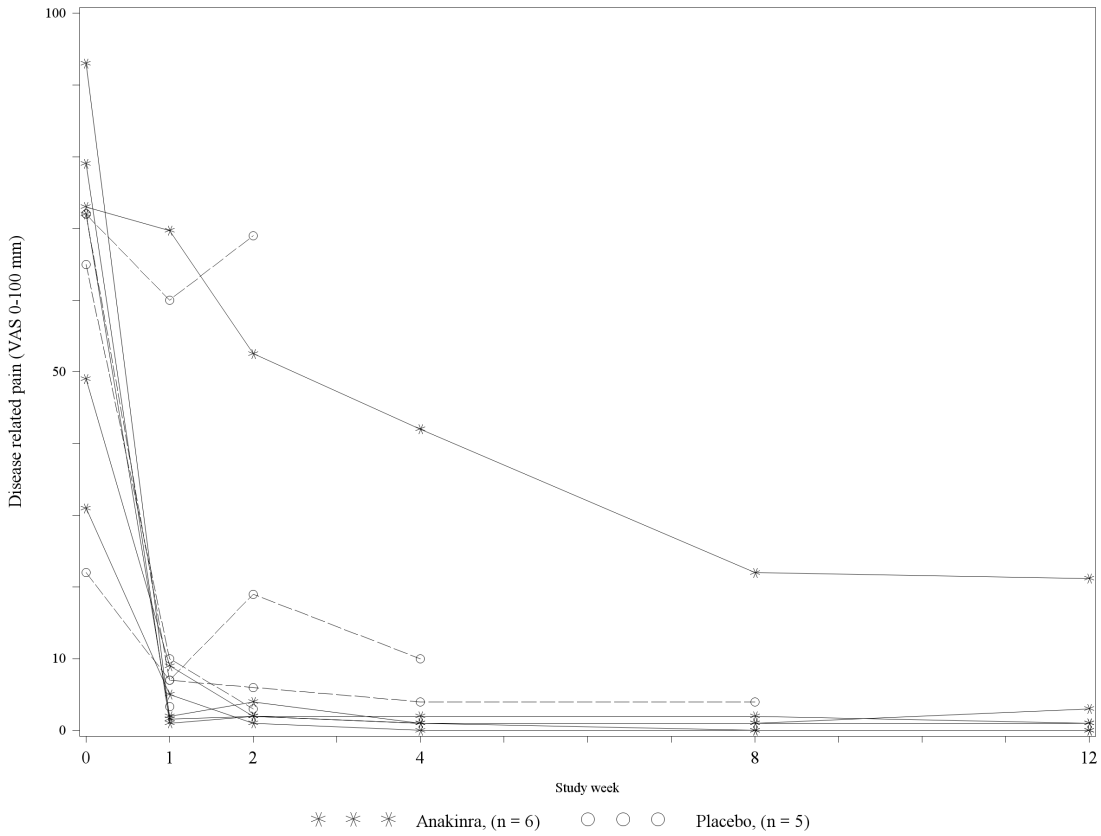
	アナキンラ (N = 6)	プラセボ (N = 5)
ベースラインから Week 8 までの変化量		
例数	5	1
平均値（SD）	-476.102 (460.321)	-264.950
中央値（Q1, Q3）	-283.410 (-757.420, -105.390)	-264.950 (-264.950, -264.950)
最小値、最大値	-1143.50, -90.79	-264.95, -264.95
Week 12		
例数	6	0
平均値（SD）	25.642 (6.841)	
中央値（Q1, Q3）	27.550 (22.190, 30.120)	
最小値、最大値	14.00, 32.44	
ベースラインから Week 12 までの変化量		
例数	5	0
平均値（SD）	-482.580 (460.516)	
中央値（Q1, Q3）	-304.190 (-760.590, -109.530)	
最小値、最大値	-1149.69, -88.90	

略語：CRP = C 反応性タンパク、mITT = 改変 Intent to treat、Q1 = 第 1 四分位数、Q3 = 第 3 四分位数、SD = 標準偏差
測定値が定量範囲外の場合は定量限界値を用いた。
Source: Sobi.ANAKIN-301 CSR Table 14.2.1.20

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

アナキンラ群では、Week 1 時点で患者/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、本試験の投与期間中、持続した。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）及び持続は 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（図 2.7.3-15）。

図 2.7.3-15　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）の経時的推移［Sobi.ANAKIN-301 試験（mITT 解析対象集団）］



略語：mITT = 改変 Intent to treat、VAS = 視覚的アナログ尺度
Source: Sobi.ANAKIN-301 CSR Figure 14.2.1.13

Week 12 時点の疾患活動性なし

アナキンラ群では、Week 12 時点で 6 例中 3 例（50%）が疾患活動性なしを達成した。プラセボ群では、治験薬の投与中止時点で疾患活動性なしを達成した被験者はいなかった（Sobi.ANAKIN-301 試験 CSR Table 14.2.1.21）。

JADAS27 のベースラインから Week 2 及び 12 までの変化

JADAS27 スコアのベースラインからの変化量（Week 1～Week 12）を表 2.7.3-32 に示す。

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 時点で持続していた（Sobi.ANAKIN-301 試験 CSR Figure 14.2.1.15）。

表 2.7.3-32 JADAS27 スコアのベースラインからの変化量（Week 1～Week 12）［Sobi.ANAKIN-301 試験（mITT 解析対象集団）］

	アナキンラ (N = 6)	プラセボ (N = 5)
ベースライン		
例数	6	4
平均値（SD）	24.42 (3.92)	23.67 (5.03)
中央値（Q1, Q3）	24.52 (23.10, 25.19)	24.75 (19.70, 27.65)
最小値、最大値	18.5, 30.7	17.2, 28.0
Week 1		
例数	6	5
平均値（SD）	5.69 (10.54)	12.92 (4.95)
中央値（Q1, Q3）	1.05 (0.70, 3.60)	12.58 (11.40, 14.90)
最小値、最大値	0.6, 27.1	6.1, 19.6
ベースラインから Week 1 までの変化量		
例数	6	4
平均値（SD）	-18.73 (8.23)	-10.37 (4.97)
中央値（Q1, Q3）	-22.55 (-24.29, -14.91)	-10.37 (-14.25, -6.49)
最小値、最大値	-24.5, -3.6	-16.1, -4.6
Week 2		
例数	6	4
平均値（SD）	2.99 (5.48)	7.86 (5.16)
中央値（Q1, Q3）	0.65 (0.20, 2.30)	8.67 (4.11, 11.61)
最小値、最大値	0.1, 14.0	1.0, 13.1
ベースラインから Week 2 までの変化量		
例数	6	4
平均値（SD）	-21.42 (3.93)	-15.81 (4.83)
中央値（Q1, Q3）	-23.35 (-24.49, -16.60)	-16.04 (-19.54, -12.08)
最小値、最大値	-24.5, -16.2	-21.2, -10.0
Week 4		
例数	6	2
平均値（SD）	4.28 (5.47)	11.31 (13.42)
中央値（Q1, Q3）	1.70 (0.10, 9.60)	11.31 (1.82, 20.80)
最小値、最大値	0.0, 12.6	1.8, 20.8
ベースラインから Week 4 までの変化量		
例数	6	2
平均値（SD）	-20.13 (5.53)	-10.93 (6.28)
中央値（Q1, Q3）	-22.08 (-24.65, -15.61)	-10.93 (-15.38, -6.49)
最小値、最大値	-25.1, -11.3	-15.4, -6.5
Week 8		
例数	6	1
平均値（SD）	1.30 (0.99)	6.23
中央値（Q1, Q3）	1.20 (0.90, 1.30)	6.23 (6.23, 6.23)
最小値、最大値	0.1, 3.1	6.2, 6.2
ベースラインから Week 8 までの変化量		

	アナキンラ (N = 6)	プラセボ (N = 5)
例数	6	1
平均値（SD）	-23.12 (3.50)	-10.97
中央値（Q1, Q3）	-23.47 (-25.09, -21.90)	-10.97 (-10.97, -10.97)
最小値、最大値	-27.6, -17.2	-11.0, -11.0
Week 12		
例数	5	0
平均値（SD）	1.38 (2.55)	
中央値（Q1, Q3）	0.20 (0.10, 0.70)	
最小値、最大値	0.0, 5.9	
ベースラインから Week 12 までの変化量		
例数	5	0
平均値（SD）	-22.89 (2.58)	
中央値（Q1, Q3）	-23.70 (-24.49, -23.10)	
最小値、最大値	-24.7, -18.4	

略語：JADAS27 = Juvenile arthritis disease activity score 27 joint、mITT = 改変 Intent to treat、Q1 = 第 1 四分位数、Q3 = 第 3 四分位数、SD = 標準偏差
Source: Sobi.ANAKIN-301 CSR Table 14.2.1.22

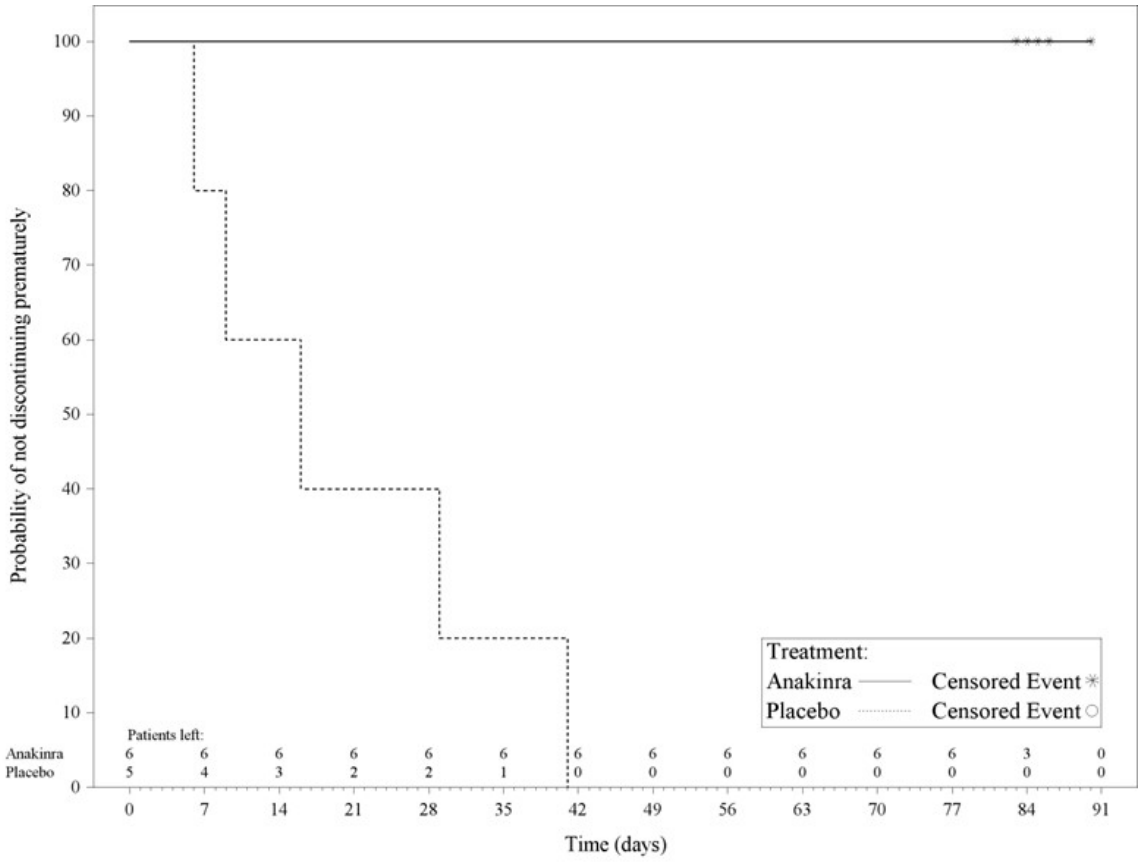
2.7.3.2.2.7.4.3 アナキンラ投与を中止するまでの期間（プラセボとの比較結果）

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

治験薬の投与中止までの期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3-16 に示した。

アナキンラ群では、Week 12 前に治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。すべての被験者に良好な治療成績が認められ、いずれの被験者も 12 週間の投与期間を完了した。プラセボ群では、すべての被験者が Week 6 前に、疾患の進行、有効性の欠如及びその他の理由により治験薬の投与を中止した（Sobi.ANAKIN-301 試験 CSR Listing 16.2.1.1）。

図 2.7.3-16 治験薬の投与中止までの期間［Sobi.ANAKIN-301 試験（mITT 解析対象集団）］



略語：mITT＝ 改変 Intent to treat
Source: Sobi.ANAKIN-301 CSR Figure 11.5

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

アナキンラ群では、12 週間の投与期間中、治験薬投与を中止した被験者はいなかった。プラセボ群では、2 例がそれぞれ Day 10（Week 1）及び Day 17（Week 2）に有効性の欠如、別の 2 例が Day 6（Week 1 前）及び Day 30（Week 4）に疾患の進行によって治験薬投与を中止した（Sobi.ANAKIN-301 試験 CSR Listing 16.2.1.1）。

2.7.3.2.2.7.4.4 アナキンラ及びプラセボを投与した被験者におけるグルココルチコイドの漸減

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を目的に以下の 3 つの評価項目を設定したが、mITT 解析対象集団では、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、これらの評価項目の解析は実施しなかった（Sobi.ANAKIN-301 試験 CSR Table 14.2.1.23）。

(1) 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
(2) 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

(3)　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

2.7.3.2.2.7.4.5　アナキンラの用量別（アナキンラ 2 及び 4 mg/kg/日）の有効性

アナキンラ群には、2 mg/kg/日（最大 100 mg/日）投与 2 例、4 mg/kg/日（最大 200 mg/日）投与 4 例の合計 6 例が含まれた（Sobi.ANAKIN-301 試験 CSR Table 14.2.2.1）。組入れ例数が少なかったため、アナキンラの用量別の解析は実施しなかった。

Week 2 及び 12 時点で、アナキンラ群のいずれの被験者でも、投与された用量に関わらず、発熱を伴わない ACR70 反応が認められた（図 2.7.3-12）。発熱を伴わない ACR90 反応は、アナキンラ 4 mg/kg/日を投与された 1 例（被験者番号 [redacted]）を除く、6 例中 5 例（アナキンラ 2 mg/kg/日投与 2 例、4 mg/kg/日投与 3 例）に認められた（図 2.7.3-13）。

2.7.3.2.2.8　結論

主要目的

- 主要評価項目である発熱を伴わない Week 2 時点の ACR30 反応で、プラセボに対するアナキンラの優越性が認められ、アナキンラがスチル病の治療に有効であることが示された。本結果の頑健性は感度分析で確認された。また、発熱を伴わない Week 2 時点の ACR50、ACR70 及び ACR90 反応でも、プラセボに対するアナキンラの優越性が認められ、アナキンラの有効性が裏付けられた。

主要な副次目的

- 発熱を伴わない Week 1 時点の ACR 反応率は、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ことから、アナキンラの有効性は早期に認められることが示された。プラセボ群と比較したアナキンラ群での発熱を伴わない Week 1 時点の ACR70 反応率に有意差が認められた。
- CRP 値の正常化を達成するまでの期間は、プラセボ群と比較してアナキンラ群で短かった。
- 医師による疾患活動性の全般的評価及び患者/親による全身状態の全般的評価では、Week 1 時点にはプラセボ群と比較してアナキンラ群で数値的な改善が認められた。

有効性の副次目的

- 発熱を伴わない Week 2 時点の ACR30、ACR50、ACR70 及び ACR90 反応で示されたアナキンラの有効性は、1 例の Week 4 時点を除き、Week 4、8 及び 12 時点で持続していた。
- 投与期間中にスチル病に起因する発熱又は発疹が認められた被験者の割合は、プラセボ群と比較してアナキンラ群で低かった。
- アナキンラ群では、Week 1 時点には CRP 値が速やかに正常値まで低下し、その後の投与期間中、正常値は維持された。プラセボ群ではこのような傾向は認められなかった。
- CRP 値に加えて疾患に関連するその他の臨床検査値（ヘモグロビン値、血小板数、フェリチン値など）でも、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。

- アナキンラ群では、Week 12 時点で 50%の被験者に疾患活動性が認められなかった。プラセボ群では、治験薬の投与中止時点で疾患活動性なしであった被験者はいなかった。
- アナキンラ群ではすべての被験者が良好な治療成績を示して治験薬の投与を完了したが、プラセボ群ではすべての被験者が、疾患の進行、有効性の欠如又はその他の理由により、Week 6 前に治験薬の投与を中止した。

2.7.3.2.3 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

990758 試験の結果は、継続試験である 990779 試験の結果も含め、公表文献（Ilowite et al. 2009）でも報告されている（Ilowite et al. 2009 の標題：Anakinra in the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: safety and preliminary efficacy results of a randomized multicenter study）。

2.7.3.2.3.1 試験の目的

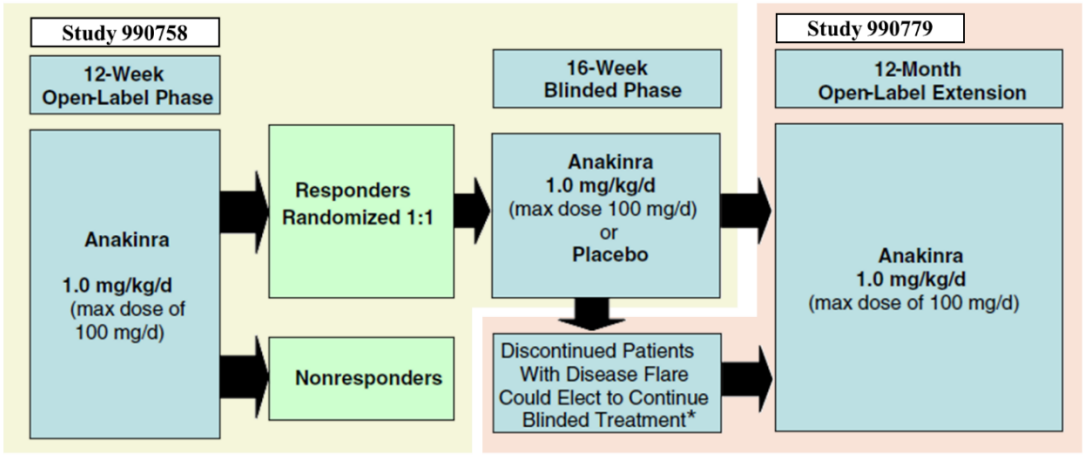
990758 試験の主要目的は、JIA［本試験が実施された頃は若年性関節リウマチ（JRA）の用語が使用されていた］患者におけるアナキンラの安全性を評価することであった。

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。

2.7.3.2.3.2 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 2.7.3-17 に示す。

図 2.7.3-17　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。JRA コアセット基準は、以下の 6 項目から構成された。

- 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
- 赤血球沈降速度（ESR）

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 項目以下である被験者をレスポンダーとした。

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。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

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。

本試験はアナキンラ開発段階の早期にデザインされた試験であり、当時は sJIA 患者で用量増量の利点があることは分かっていなかった。本試験で用いた用量 1.0 mg/kg/日は、成人の関節リウマチ患者で使用した用量に基づき設定した。

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、本概要では 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。

2.7.3.2.3.3　被験者の内訳

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（990758 試験 CSR Table 8-4、Table 8-5、Ilowite et al. 2009 Table 1、Statistical Report 990758 Table 1）。

2.7.3.2.3.4　人口統計学的特性

非盲検導入期に組み入れられた sJIA を有する 15 例の性別は、男性 8 例、女性 7 例であった。年齢の中央値（範囲）は 11.0 歳（3～17 歳）、罹病期間の平均値（標準偏差）は 5.3 年（3.34 年）であった。

2.7.3.2.3.5　有効性の結果

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レスポンダーであった sJIA 被験者は 15 例中 11 例（73%）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。16 週間の無作為化二重盲検プラセボ対照期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。

Sobi 社が実施した事後解析（Statistical Report 990758）の結果、すべての被験者がアナキンラの投与を受けた非盲検導入期で CRP 値及び ESR の経時的な低下が認められた。CRP 値の中央値はベースライン時点で 94.0 mg/L、Week 12 時点で 1.5 mg/L、ESR の中央値はベースライン時点で 50.0 mm/時、Week 12 時点で 7.5 mm/時であった（表 2.7.3-33）。

非盲検導入期で認められた CRP 値及び 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（表 2.7.3-34）。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 及び 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 CRP 値は 1.0 mg/L、ESR は 5.0 mm/時であったが、Week 28 時点では CRP 値は 227.0 mg/L、ESR は 53.0 mm/時であった（Statistical Report 990758 Table 8）。

表 2.7.3-33 ベースラインから Week 12 時点までの CRP 値及び ESR
［990758 試験（sJIA 被験者の ITT 解析対象集団、非盲検導入期）］

Inflammatory marker	Screening[a] n=13/12[b]	Day 1 (Baseline) n=13	Week 2 n=13	Week 4 n=13	Week 8 n=12	Week 12 n=12
CRP, median mg/L (range)	114.0 (41.0, 140.0)	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)
ESR, median mm/hour (range)	45.5 (21.0, 68.5)	50.0 (20.0, 70.0)	14.0 (10.0, 20.0)	7.0 (6.0, 20.0)	6.0 (4.5, 25.0)	7.5 (4.5, 32.0)

Abbreviations: CRP = C-reactive protein; ESR = Erythrocyte sedimentation rate; ITT = Intent to treat; n = Number of patients with available results; sJIA = Systemic juvenile idiopathic arthritis.
a) Screening was performed up to 4 weeks prior study enrollment.
b) CRP was measured in 13 anakinra-treated patients, and ESR was measured in 12 anakinra-treated patients.
Source: Statistical Report 990758 Table 7

表 2.7.3-34 Week 12 から Week 28 時点までの CRP 値及び ESR
［990758 試験（アナキンラ群 sJIA 被験者の ITT 解析対象集団、無作為化二重盲検プラセボ対照期）］

Inflammatory marker	Week 12 (Baseline) n=8	Week 20 n=8	Week 24 n=8	Week 28 n=8
CRP, median mg/L (Q1, Q3)	1.5 (1.0, 12.0)	1.0 (1.0, 14.5)	1.0 (1.0, 24.5)	1.0 (1.0, 5.0)
ESR, median mm/hour (Q1, Q3)	7.5 (3.5, 19.5)	9.0 (5.0, 12.0)	5.5 (2.0, 8.5)	5.0 (2.5, 8.0)

Abbreviations: CRP = C-reactive protein; ESR = Erythrocyte sedimentation rate; ITT = Intent to treat; n = Number of patients with available results; sJIA = Systemic juvenile idiopathic arthritis.
Source: Statistical Report 990758 Table 8

2.7.3.2.3.6 結論

sJIA 被験者 15 例にアナキンラ 1.0 mg/kg/日（最大 100 mg/日）を 12 週間投与した結果、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は 11 例（73%）であった。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は、アナキンラを投与された 9 例中 2 例（22.2%）に再燃が認められたのに対して、プラセボを投与された被験者では再燃が認められた被験者は 2 例中 1 例（50%）であった。アナキンラを投与した被験者の多くでアナキンラの効果が認められたが、被験者数が少なかったため結論付けることはできなかった。事後解析では、炎症マーカーに対する治療効果が示された。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、評価資料である Sobi.ANAKIN-303 試験と Sobi.ANAKIN-301 試験での比較結果を主に示す。

2.7.3.3.1　試験対象集団

被験者の人口統計学的特性及び主な疾患特性について、Sobi.ANAKIN-303 試験と Sobi.ANAKIN-301 試験で比較した結果を表 2.7.3-35 に示す。

Sobi.ANAKIN-303 試験及び Sobi.ANAKIN-301 試験は sJIA 及び AOSD を対象とした試験であった。Sobi.ANAKIN-303 試験では小児 5 例（33.3%）及び成人 10 例（66.7%）、Sobi.ANAKIN-301 試験では小児 8 例（72.7%）及び成人 3 例（27.3%）が有効性の評価に用いた解析対象集団（Sobi.ANAKIN-303 試験では FAS、Sobi.ANAKIN-301 試験では mITT 解析対象集団）に含まれた。ベースライン時の年齢の中央値（範囲）は、Sobi.ANAKIN-303 試験で 32 歳（2～76 歳）、Sobi.ANAKIN-301 試験で 6 歳（1～51 歳）であり、Sobi.ANAKIN-301 試験と比較して Sobi.ANAKIN-303 試験で高かった。

被験者の性別は、Sobi.ANAKIN-303 試験で男性 2 例（13.3%）及び女性 13 例（86.7%）、Sobi.ANAKIN-301 試験で男性が 6 例（54.5%）及び女性が 5 例（45.5%）であり、Sobi.ANAKIN-303 試験で女性の割合が高かった。

スチル病の罹病期間の中央値（範囲）は、Sobi.ANAKIN-303 試験（15 例）で 7.0 日（−5～330 日）、Sobi.ANAKIN-301 試験（11 例）で 2.0 日（1～65 日）であった。Sobi.ANAKIN-301 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。一方、Sobi.ANAKIN-303 試験では Sobi.ANAKIN-301 試験のような除外基準は設定されていなかったものの、Sobi.ANAKIN-303 試験では罹病期間が 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［Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Interim Analysis at Week 26）Listing 16.2.4.1］。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。

Sobi.ANAKIN-303 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 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。Sobi.ANAKIN-301 試験への組入れ時では、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。

表 2.7.3-35 被験者の人口統計学的特性及び主な疾患特性
［Sobi.ANAKIN-303 試験（FAS）、Sobi.ANAKIN-301 試験（mITT 解析対象集団）］

Number of patients	Disease onset Child/adult	Sex F/M	Median age at study start (range), years	Median disease duration[a] (range), days	MTX	Glucocorticoid treatment
Sobi.ANAKIN-303						
Total 15	5/10	13/2	32.0 (2 to 76)	7.0 (-5[b] to 330)	0	8
Anakinra 8	4/4	6/2	15.5 (2 to 48)	10.5 (1 to 153)		4
Placebo/Anakinra 7	1/6	7/0	54.0 (3 to 76)	7.0 (-5[b] to 330)		4
Sobi.ANAKIN-301						
Total 11	8/3	5/6	6.0 (1 to 51)	2.0 (1 to 65)	0	0
Anakinra 6	5/1[c]	2/4	4.5 (1 to 51)	7.0 (1 to 65)		
Placebo 5	3/2	3/2	7.0 (3 to 32)	2.0 (1 to 4)		

Abbreviations: F = Female; FAS = Full analysis set; M = Male; mITT = Modified intention to treat; MTX = Methotrexate.
a) Disease duration was calculated by the following formulation; date of enrollment – date of diagnosis with Still's disease + 1 for Sobi.ANAKIN-303, and date of screening date – date of diagnosis with Still's disease + 1 for Sobi.ANAKIN-301.
b) The patient with disease duration of -5 days was diagnosed with Still's disease on [redacted] 202[redacted], 1 day before randomization ([redacted] 202[redacted]), after enrollment ([redacted] 202[redacted]).
c) One child received anakinra at 2 mg/kg/day and 4 children received anakinra 4 mg/kg/day. One adult received anakinra at 2 mg/kg/day.
Source: Sobi.ANAKIN-303 CSR (Final Analysis) Table 10.3, Listing 16.2.4.4; Sobi.ANAKIN-301 CSR Table 10.4, Table 10.5, Table 14.1.4.8, Table 14.2.1.23, Listing 16.2.4.2, Listing 16.2.4.4

990758 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。これら 15 例の性別は、男性 8 例（53.3%）、女性 7 例（46.7%）であり、年齢の中央値（範囲）は、11.0 歳（3～17 歳）であった。990758 試験の sJIA 被験者の年齢（範囲：3～17 歳）は、Sobi.ANAKIN-303 試験及び Sobi.ANAKIN-301 試験の sJIA を有する小児の部分集団（範囲：それぞれ 2～12 歳及び 1～11 歳）より高かった［Ilowite et al. 2009 Table 1、Statistical Report 990758 Table 1、Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Final Analysis）Listing 16.2.4.1、Sobi.ANAKIN-301 試験 CSR Listing 16.2.4.1］。

990758 試験の 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［Meta-analysis SJIA Table 5（M5.3.5.3.1）］、Sobi.ANAKIN-303 試験及び Sobi.ANAKIN-301 試験よりも罹病期間が長い被験者が組み入れられた。

990758 試験では、Sobi.ANAKIN-303 試験及び Sobi.ANAKIN-301 試験と比較して、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%）］［Meta-analysis SJIA Table 6（M5.3.5.3.1）］。

要約

- Sobi.ANAKIN-303 試験及び Sobi.ANAKIN-301 試験のいずれでも、スチル病のすべての発症年齢を含む sJIA 患者及び AOSD 患者を対象とした試験であった（Sobi.ANAKIN-303 試験で小児 5 例及び成人 10 例、Sobi.ANAKIN-301 試験で小児 8 例及び成人 3 例）。被験者の年齢は Sobi.ANAKIN-301 試験（中央値 6 歳、範囲 1～51 歳）と比較して Sobi.ANAKIN-303 試験（中央値 32 歳、範囲 2～76 歳）で高かった。一方、990758 試験は sJIA 患者を含む JIA 患者のみを対象とした試験であった［sJIA を有する小児 15 例、年齢の中央値 11.0 歳（範囲 3～17 歳）］。
- Sobi.ANAKIN-303 試験でのスチル病の罹病期間の中央値は、無作為化の 6 ヵ月超前にスチル病と診断された患者を除外した Sobi.ANAKIN-301 試験と比較すると若干長かったものの、罹病期間が短い被験者が多かった。一方、990758 試験の被験者は罹病期間が長い被験者が組み入れられた。
- 試験開始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、Sobi.ANAKIN-303 試験で約半数の 8 例であったが、Sobi.ANAKIN-301 試験ではいなかった。MTX については、いずれの試験でも試験開始時に MTX の全身投与を受けていた被験者はいなかった。一方、990758 試験では、組入れ前の罹病期間が長かったため、ほとんどの被験者がアナキンラの投与を開始する前に複数の治療薬の使用歴があった。

2.7.3.3.2 発熱を伴わない Week 2 時点の ACR30 反応

本項では、Sobi.ANAKIN-303 試験及び Sobi.ANAKIN-301 試験の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 反応の結果を示す。990758 試験では本評価項目は設定されていなかった。

Sobi.ANAKIN-303 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 2.7.3-3）。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（表 2.7.3-4）。

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 2.7.3-19）。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 2.7.3-20）。

要約

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。

2.7.3.3.3 発熱を伴わない Week 2 時点の ACR50、ACR70 及び ACR90 反応、並びに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 までの変化

本項では、Sobi.ANAKIN-303 試験で設定された主要目的を裏付ける副次評価項目について、対応する Sobi.ANAKIN-301 試験の評価項目と比較した結果を示す。Week 2 前の 7 日間に発熱及び発疹がないことについての比較は 2.7.3.3.4 項に示す。990758 試験ではこれらの評価項目は設定されていなかった。

発熱を伴わない Week 2 時点の ACR50、ACR70 及び ACR90 反応

Sobi.ANAKIN-303 試験及び Sobi.ANAKIN-301 試験の 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 ACR50、ACR70 及び ACR90 反応の結果を以下に示す。

Sobi.ANAKIN-303 試験では、発熱を伴わない Week 2 時点の ACR50 及び ACR70 反応はいずれも、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 Week 2 時点の 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［投与群間差は 48.2%（90% CI：3.8%～80.4%）］（表 2.7.3-5）。

Sobi.ANAKIN-301 試験では、発熱を伴わない Week 2 時点の ACR50 及び ACR70 反応はいずれも、アナキンラ群のすべての被験者（6/6 例）で認められたが、プラセボ群（0/5 例）では認められなかった［投与群間差：1.00（95% CI：0.42～1.00）］。発熱を伴わない Week 2 時点の ACR90 反応は、アナキンラ群で 6 例中 5 例（83.3%）に認められたが、プラセボ群（0/5 例）では認められなかった［投与群間差：0.83（95% CI：0.24～1.00）］（表 2.7.3-22、表 2.7.3-23、表 2.7.3-24）。

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

Sobi.ANAKIN-303 試験では、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の中央値は、アナキンラ群で 64.0、プラセボ群で 62.0 であった。Week 2 時点の中央値は、アナキンラ群で 7.0、プラセボ群で 16.0 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、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）：−17.5（90% CI：−46.0～13.0）］（表 2.7.3-6）。

Sobi.ANAKIN-301 試験では、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 2 までの記述統計量は算出されなかったが、Week 2 時点の ACR30 の 6 つのコア要素の結果では、医師による疾患活動性の全般的評価に関する VAS スコアが 30%以上改善した被験者は、アナキンラ群で 6 例中 5 例（83.3%）、プラセボ群で 5 例中 3 例（60.0%）であった［投与群間差：0.23（95% CI：−0.39～0.74）］（表 2.7.3-28）。

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

Sobi.ANAKIN-303 試験では、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の中央値は、アナキンラ群で 50.5、プラセボ群で 50.0 であった。Week 2 時点の中央値は、アナキンラ群で 0.0、プラセボ群で 35.0 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、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）：−21.5（90% CI：−53.0～11.0）］（表 2.7.3-6）。

Sobi.ANAKIN-301 試験では、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 2 までの変化量の記述統計量は算出されなかったが、Week 2 時点の ACR30 の 6 つのコア要素の結果では、患者/親による全身状態の全般的評価に関する VAS スコアが 30%以上改善した被験者は、アナキンラ群で 6 例中 6 例（100.0%）、プラセボ群で 4 例中 2 例（50.0%）であった［投与群間差：0.50（95% CI：−0.17～0.93）］（表 2.7.3-28）。

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

Sobi.ANAKIN-303 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の中央値は、アナキンラ群で 66.0、プラセボ群で 65.0 であった。Week 2 時点の中央値は、アナキンラ群で 2.0、プラセボ群で 31.0 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、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）：−19.5（90% CI：−60.0～10.0）］（表 2.7.3-6）。

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 2 までの変化量の記述統計量は算出されなかったが、患者/親による疾患関連疼痛の全般的評価に関する VAS スコアの被験者ごとの経時的な変化では、アナキンラ群での Week 2 時点のベースラインからの改善は、プラセボ群と比較してアナキンラ群の 1 例を除き顕著であった（図 2.7.3-15）。

要約

- Sobi.ANAKIN-303 試験及び Sobi.ANAKIN-301 試験のいずれでも、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、プラセボ群と比較してアナキンラ群で高かった。発熱を伴わない Week 2 時点の ACR50 及び ACR70 反応を達成した投与群別の被験者の割合は、いずれの試験でも、発熱を伴わない Week 2 時点の ACR30 反応の結果と一致した。
- 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、Sobi.ANAKIN-303 試験及び Sobi.ANAKIN-301 試験のいずれでも、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。

2.7.3.3.4 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 試験と 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 2.7.3.3.6 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 試験及び Sobi.ANAKIN-301 試験での CRP のベースラインから Week 1 及び Week 2 までの変化量を表 2.7.3-36 に示す。

Sobi.ANAKIN-303 試験では、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。

Sobi.ANAKIN-301 試験では、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 2.7.3-14）。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。

表 2.7.3-36 CRP（mg/L）のベースラインから Week 1 及び Week 2 までの変化量
［Sobi.ANAKIN-303 試験（FAS）、Sobi.ANAKIN-301 試験（mITT 解析対象集団）］

	Sobi.ANAKIN-303				Sobi.ANAKIN-301			
	Anakinra (N=8)		Placebo (N=7)		Anakinra (N=6)		Placebo (N=5)	
	Measurement value	Change from baseline	Measurement value	Change from baseline	Measurement value	Change from baseline	Measurement value	Change from baseline
Baseline								
n	8	-	7	-	6	-	5	-
Mean (SD)	79.19 (47.72)	-	89.51 (39.28)	-	134.305 (73.511)	-	98.868 (29.918)	-
Median	57.20	-	83.10	-	134.305	-	95.900	-
[Min, Max]	[28.3, 150.2]	-	[43.4, 148.4]	-	[55.46, 214.60]	-	[61.19, 132.16]	-
Week 1								
n	8	8	5	5	6	6	5	5
Mean (SD)	21.84 (48.26)	-57.35 (49.07)	65.38 (51.78)	-21.58 (26.03)	24.662 (53.518)	-109.643 (63.402)	76.134 (52.091)	-22.734 (47.086)
Median	3.85	-42.30	46.90	-26.70	3.055	-78.440	77.410	-23.250
[Min, Max]	[0.9, 140.5]	[-145.2, 5.5]	[20.1, 139.9]	[-48.8, 19.6]	[1.26, 133.86]	[-195.50, -51.40]	[6.08, 144.34]	[-73.92, 48.44]
Treatment difference [CI[a]]	-	-20.70 [-78.70, 1.90]	-	-	-	-68.3 [-175.0, -2.2]	-	-
P-value[b]	-	0.078	-	-	-	0.0303	-	-
Week 2								
n	8	8	7	7	6	6	5	5
Mean (SD)	21.96 (45.73)	-57.23 (46.55)	56.93 (52.02)	-32.59 (46.55)	7.635 (12.297)	-126.670 (66.697)	64.964 (52.844)	-33.904 (64.393)
Median	1.80	-41.90	45.10	-38.00	2.155	-129.845	71.290	-53.800
[Min, Max]	[0.7, 133.4]	[-136.0, -1.6]	[6.0, 160.8]	[-77.4, 40.5]	[0.44, 31.95]	[-196.42, -54.57]	[0.97, 136.85]	[-104.02, 40.95]
Treatment difference [CI[a]]	-	-17.95 [-70.40, 31.50]	-	-	-	-	-	-
P-value[b]	-	0.433	-	-	-	-	-	-

Abbreviations: CI = Confidence interval; CRP = C-reactive protein; FAS = Full analysis set; Max = maximum; Min = minimum; mITT = Modified intention to treat; N = Number; n = Number; SD = Standard deviation.

a) For study Sobi.ANAKIN-303, the exact 90% confidence intervals based on the Wilcoxon rank statistic for the Hodges-Lehmann estimate of the treatment difference were used.
For study Sobi.ANAKIN-301 at Week 1, the exact 95% confidence intervals based on the Wilcoxon rank statistic for the Hodges-Lehmann estimate of the treatment difference were used.
b) For study Sobi.ANAKIN-303, 1-sided p-value of difference based on Wilcoxon test was used.
For study Sobi.ANAKIN-301 at Week 1, Wilcoxon-Mann-Whitney non-parametric test was used.
Source: Sobi.ANAKIN-303 CSR (Final Analysis) Table 11-4, Table 14.2.1-14; Sobi.ANAKIN-301 CSR Table 14.2.1.17, Table 14.2.1.20

Sobi.ANAKIN-303 試験及び Sobi.ANAKIN-301 試験での Week 4 以降の CRP のベースラインからの変化量（中央値）を表 2.7.3-37 に示す。

Sobi.ANAKIN-303 試験の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 を維持しており、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。

Sobi.ANAKIN-303 試験の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。

Sobi.ANAKIN-301 試験では、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 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 2.7.3-14）。

表 2.7.3-37 CRP（mg/L）のベースラインからの変化量の中央値（Week 4～Week 54 又は Week 4～Week 12）［Sobi.ANAKIN-303 試験（FAS）、Sobi.ANAKIN-301 試験（mITT 解析対象集団）］

	Sobi.ANAKIN-303						Sobi.ANAKIN-301			
	Anakinra (N=8)		Placebo/Anakinra (N=6)[a]		Total (N=14)		Anakinra (N=6)		Placebo (N=5)	
	Median [Min, Max]	Median change from baseline [Min, Max]	Median [Min, Max]	Median change from baseline [Min, Max]	Median [Min, Max]	Median change from baseline [Min, Max]	Median [Min, Max]	Median change from baseline [Min, Max]	Median [Min, Max]	Median change from baseline [Min, Max]
Baseline, n	8	-	6	-	14	-	6	-	5	-
	57.20	-	77.50	-	67.10	-	134.305	-	95.900	-
	[28.3, 150.2]	-	[43.4, 120.3]	-	[28.3, 150.2]	-	[55.46, 214.60]	-	[61.19, 132.16]	-
Week 4, n	7	7	6	6	13	13	6	6	2	2
	1.50	-48.20	2.00	-64.30	1.50	-50.60	1.590	-77.955	85.705	-24.790
	[0.3, 111.8]	[-150.0, 24.8]	[0.7, 25.5]	[-117.4, -34.0]	[0.3, 111.8]	[-150.0, 24.8]	[0.10, 111.97]	[-195.42, -53.91]	[23.23, 148.18]	[-101.86, 52.28]
Week 8, n	7	7	6	6	13	13	6	6	1	1
	0.25	-51.65	0.58	-68.78	0.25	-62.05	0.410	-134.085	68.280	-56.810
	[0.3, 10.2]	[-150.0, -18.1]	[0.3, 54.4]	[-111.8, -43.2]	[0.3, 54.4]	[-150.0, -18.1]	[0.10, 1.28]	[-213.32, -54.83]	[68.28, 68.28]	[-56.81, -56.81]
Week 12, n	7	7	6	6	13	13	6	6	0	0
	0.25	-51.65	1.35	-76.38	0.70	-61.60	0.280	-134.120	-	-
	[0.3, 1.0]	[-150.0, -27.6]	[0.3, 12.2]	[-112.0, -40.3]	[0.3, 12.2]	[-150.0, -27.6]	[0.14, 3.33]	[-211.27, -54.75]	-	-
Week 16, n	7	7	6	6	13	13	-	-	-	-
	0.25	-51.65	1.10	-76.93	0.25	-61.50	-	-	-	-
	[0.3, 1.5]	[-150.0, -28.1]	[0.3, 2.8]	[-119.0, -43.2]	[0.3, 2.8]	[-150.0, -28.1]	-	-	-	-
Week 20, n	7	7	6	6	13	13	-	-	-	-
	0.25	-51.65	2.60	-77.08	1.10	-62.05	-	-	-	-
	[0.3, 3.4]	[-149.1, -28.1]	[0.3, 6.9]	[-117.6, -36.5]	[0.3, 6.9]	[-149.1, -28.1]	-	-	-	-

	Sobi.ANAKIN-303						Sobi.ANAKIN-301			
	Anakinra (N=8)		Placebo/Anakinra (N=6)[a]		Total (N=14)		Anakinra (N=6)		Placebo (N=5)	
	Median [Min, Max]	Median change from baseline [Min, Max]	Median [Min, Max]	Median change from baseline [Min, Max]	Median [Min, Max]	Median change from baseline [Min, Max]	Median [Min, Max]	Median change from baseline [Min, Max]	Median [Min, Max]	Median change from baseline [Min, Max]
Week 26, n	6	6	6	6	12	12	-	-	-	-
	0.25	-56.63	0.75	-77.03	0.48	-66.63	-	-	-	-
	[0.3, 0.7]	[-149.5, -28.1]	[0.3, 1.5]	[-119.4, -43.2]	[0.3, 1.5]	[-149.5, -28.1]	-	-	-	-
Week 34, n	6	6	5	5	11	11	-	-	-	-
	0.63	-56.85	0.60	-71.00	0.60	-62.05	-	-	-	-
	[0.3, 18.4]	[-149.2, -17.1]	[0.3, 3.2]	[-109.5, -43.2]	[0.3, 18.4]	[-149.2, -17.1]	-	-	-	-
Week 44, n	5	5	5	5	10	10	-	-	-	-
	0.25	-62.05	0.25	-71.65	0.25	-66.85	-	-	-	-
	[0.3, 16.9]	[-133.3, -28.1]	[0.3, 0.7]	[-112.5, -43.2]	[0.3, 16.9]	[-133.3, -28.1]	-	-	-	-
Week 54, n	5	5	4	4	9	9	-	-	-	-
	0.25	-62.05	0.25	-76.98	0.25	-71.10	-	-	-	-
	[0.3, 12.0]	[-138.2, -28.1]	[0.3, 0.8]	[-112.5, -43.2]	[0.3, 12.0]	[-138.2, -28.1]	-	-	-	-

Abbreviations: CRP = C-reactive protein; FAS = Full analysis set; Max = maximum; Min = minimum; mITT = Modified intention to treat; N = Number; n = Number.

a) Patients who were assigned to placebo treatment during the Randomized Double-Blinded Period initiated anakinra treatment in Open-Label Treatment Period after week 2 visit.

Source: Sobi.ANAKIN-303 CSR (Final Analysis) Table 14.2.2-4; Sobi.ANAKIN-301 CSR Table 14.2.1.20

Sobi.ANAKIN-303 試験及び Sobi.ANAKIN-301 試験で認められたアナキンラ投与後の CRP 値の改善については、Sobi 社が 990758 試験を対象に実施した事後解析（Statistical Report 990758）でも同様の結果が得られた。990758 試験の非盲検導入期ではすべての被験者にアナキンラが投与された。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（表 2.7.3-33）。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（表 2.7.3-34）。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（2.7.3.2.3.5 項）。

フェリチン、ヘモグロビン、血小板数及び白血球数

Sobi.ANAKIN-303 試験では、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（表 2.7.3-7、表 2.7.3-10）。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、アナキンラ投与継続群及びアナキンラ投与切替え群のいずれでも、ベースラインからの改善が認められた（表 2.7.3-14）。

Sobi.ANAKIN-301 試験では、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（表 2.7.3-31）。

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（表 2.7.3-33）。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（表 2.7.3-34）。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（2.7.3.2.3.5 項）。

発熱がないこと

Sobi.ANAKIN-303 試験では、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%）］（表 2.7.3-5）。

Sobi.ANAKIN-303 試験の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、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。Week 54 時点では、発熱が認められなかった被験者は 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、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（表 2.7.3-11）。

Sobi.ANAKIN-301 試験では、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）（表 2.7.3-29）。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（図 2.7.3-10、Sobi.ANAKIN-301 試験 CSR Table 14.2.1.18）。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。

発疹がないこと

Sobi.ANAKIN-303 試験では、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%）］（表 2.7.3-5）。

Sobi.ANAKIN-303 試験の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、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、Week 4 時点で 4 例（66.7%）、Week 12 時点で 5 例（83.3%）であり、その後の Week 26 までのいずれの来院時点でも、来院前の 7 日間に発疹が認められなかった被験者は 5 例（83.3%）であった。Week 54 時点では、発疹が認められなかった被験者は 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、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（表 2.7.3-11）。

Sobi.ANAKIN-301 試験では、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（Sobi.ANAKIN-301 試験 CSR Table 14.2.1.19）。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）（表 2.7.3-44）。
- Nordström et al. 2012（実薬対照試験、AOSD 患者）：寛解を達成した被験者の割合は、Week 4 時点でアナキンラ群 50%、疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）群 30%、Week 8 時点でアナキンラ群 58%、DMARD 群 50%、Week 24 時点でアナキンラ群 50%、DMARD 群 20%であった。寛解の定義［評価前の 24 時間に非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）非投与下で発熱がないこと（体温 37ºC 以下）並びに CRP 値及びフェリチン値が基準値に低下し、腫脹関節数及び圧痛関節数が正常となること］には、発熱及び炎症マーカーの正常化が含まれていた。CRP 値の測定結果については Hong et al. 2014 で報告されている。
- 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（表 2.7.3-45）。
- 表 2.7.3-44 及び表 2.7.3-45 で示した公表文献（上述した Quartier et al. 2011 及び Colafrancesco et al. 2017 を含む）：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で認められた（表 2.7.3-46）。

要約

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 26 及び 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。また、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。同様に、多くの公表文献でもアナキンラによるこれらの効果が報告されている。

2.7.3.3.5 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両試験間で比較した。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 2.7.3.3.6 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 試験では、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 及び Week 54（4 例）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、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（表 2.7.3-13）。

圧痛関節数

Sobi.ANAKIN-303 試験では、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（表 2.7.3-13）。

JADAS27 スコア

Sobi.ANAKIN-301 試験では、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 時点で持続していた（表 2.7.3-32）。

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（2.7.3.3.2 項、2.7.3.2.3.5 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、Pascual et al. 2005 及び Kearsley-Fleet et al. 2019（sJIA 患者）：これらの公表文献で ACR コアセット基準に基づく良好な結果が報告された。これらの結果は、ACR コアセット基準のコア要素の 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。

- 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、関節炎症状（腫脹関節数及び圧痛関節数を含む）に対するアナキンラの効果が報告されており、アナキンラ投与開始時点と比較して、最終観察時点で臨床パラメータに顕著な改善が複数の臨床試験で認められた（表 2.7.3-47）。

要約

Sobi.ANAKIN-303 試験での腫脹関節数及び圧痛関節数並びに Sobi.ANAKIN-301 試験での JADAS27 スコアの結果のいずれでも、関節炎に対するアナキンラの効果が示された。さらに、Sobi.ANAKIN-303 試験、Sobi.ANAKIN-301 試験及び 990758 試験のいずれでも、ACR 又は JRA コアセット基準に基づく良好な結果が得られており、これらの結果は ACR 又は JRA コアセット基準のコア要素の 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。同様に、多くの公表文献でも関節炎に対するアナキンラの効果が報告されている。

2.7.3.3.6　効果の早期発現（Week 1 時点のデータ）

本項では、Sobi.ANAKIN-303 試験及び Sobi.ANAKIN-301 試験の Week 1 時点の ACR30、ACR50、ACR70 及び ACR90 反応、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、並びに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。CRP のベースラインから Week 1 までの変化の結果は 2.7.3.3.4 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。

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

Sobi.ANAKIN-303 試験の 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%）］（表 2.7.3-8）。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 試験の 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［投与群間差：0.23（95% CI：−0.39～0.74）］（表 2.7.3-21）。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［投与群間差：0.43（95% CI：−0.21～0.86）］（表 2.7.3-25）。発熱を伴わない ACR70 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 0 例（0%）に認められた［投与群間差：0.83（95% CI：0.24～1.00）］（表 2.7.3-26）。発熱を伴わない ACR90 反応は、アナキンラ群で 6 例中 4 例（66.7%）、プラセボ群で 5 例中 0 例（0%）に認められた［投与群間差：0.67（95% CI：0.07～0.96）］（表 2.7.3-27）。

Week 1 前の 24 時間に発熱がないこと

Sobi.ANAKIN-303 試験では、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%）］（表 2.7.3-8）。

Sobi.ANAKIN-301 試験では、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）］（表 2.7.3-30）。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。

Week 1 前の 24 時間に発疹がないこと

Sobi.ANAKIN-303 試験では、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%）］（表 2.7.3-8）。

Sobi.ANAKIN-301 試験では、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（Sobi.ANAKIN-301 試験 CSR Table 14.2.1.19）。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。

Week 1 時点の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並びに Sobi.ANAKIN-301 試験の JADAS27 スコアの結果を示し、Week 1 時点の関節炎に対するアナキンラの効果を両試験間で比較した。

Sobi.ANAKIN-303 試験では、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）］（表 2.7.3-9）。

Sobi.ANAKIN-301 試験では、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）］（表 2.7.3-32）。

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 2.7.3.3.4 項に示した。

フェリチンのベースラインから Week 1 までの変化

Sobi.ANAKIN-303 試験では、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）］（表 2.7.3-10）。

Sobi.ANAKIN-301 試験では、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（表 2.7.3-31）。

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 試験では、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 99.0 g/L、プラセボ群で 105.0 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 109.5 g/L、プラセボ群で 106.0 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 8.0 g/L 及び 1.0 g/L であった［投与群間差（Hodges-Lehmann 推定量）：6.0 g/L（90% CI：3.0～11.0 g/L）］（表 2.7.3-10）。

Sobi.ANAKIN-301 試験では、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（表 2.7.3-31）。

血小板数のベースラインから Week 1 までの変化

Sobi.ANAKIN-303 試験では、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）］（表 2.7.3-10）。

Sobi.ANAKIN-301 試験では、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（表 2.7.3-31）。

白血球数のベースラインから Week 1 までの変化

Sobi.ANAKIN-303 試験では、ベースライン時の白血球数の中央値は、アナキンラ群で 12.565×10^9/L、プラセボ群で 14.050×10^9/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 7.035×10^9/L、プラセボ群で 11.920×10^9/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−4.525×10^9/L 及び−1.840×10^9/L であった［投与群間差（Hodges-Lehmann 推定量）：−4.755×10^9/L（90% CI：−12.090～1.620×10^9/L）］（表 2.7.3-10）。

Sobi.ANAKIN-301 試験では、白血球数の評価項目は設定されていなかった。

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 試験では、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-303 試験 CSR（Final Analysis）Table 14.2.1-12］。

Sobi.ANAKIN-301 試験では、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）］（Sobi.ANAKIN-301 試験 CSR Table 14.2.1.15、Table 14.2.1.16）。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（図 2.7.3-15）。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。

要約

- 発熱を伴わない Week 1 時点の ACR30、ACR50、ACR70 反応率は、Sobi.ANAKIN-303 試験及び Sobi.ANAKIN-301 試験のいずれでも、プラセボ群と比較してアナキンラ群で高かった。
- Week 1 前の 24 時間に発熱が認められなかった被験者の割合は、Sobi.ANAKIN-303 試験及び Sobi.ANAKIN-301 試験のいずれでも、プラセボ群と比較してアナキンラ群で高かった。
- Week 1 前の 24 時間に発疹が認められなかった被験者の割合は、Sobi.ANAKIN-303 試験ではプラセボ群と比較してアナキンラ群で高かったが、Sobi.ANAKIN-301 試験ではアナキンラ群と比較してプラセボ群で高かった。
- Week 1 時点の関節炎に関する評価では、Sobi.ANAKIN-303 試験及び Sobi.ANAKIN-301 試験のいずれでも、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。
- CRP 値は、Sobi.ANAKIN-303 試験及び Sobi.ANAKIN-301 試験のいずれでも、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、Sobi.ANAKIN-303 試験及び Sobi.ANAKIN-301 試験のいずれでも、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。

以上より、Sobi.ANAKIN-303 試験及び Sobi.ANAKIN-301 試験のいずれでも、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 Week 1 で認められており、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。

2.7.3.3.7　グルココルチコイドの減量効果

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）。また、グルココルチコイドは依存性を引き起こす可能性もある。このため、グルココルチコイドの曝露を最小限に抑える治療を開発する必要がある。AOSD 患者を対象とした臨床試験を報告した Gerfaud-Valentin et al. 2014 では、コホートのほぼ半数に疾患のグルココルチコイド依存が認められ、75%にグルココルチコイドに関連する副作用（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、精神障害、感染症など）が発現した。このため、AOSD 患者においても sJIA 患者同様、グルココルチコイドの用量を減らすことが重要である。

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）、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（2.7.3.2.2.7.4.4 項）。

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（表 2.7.3-48）。
- 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（表 2.7.3-48）。
- 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（表 2.7.3-49）。

- 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（表 2.7.3-49）。
- 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。

要約

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。Week 26 から Week 54 に漸減を開始した被験者及び投与中止した被験者はいなかった。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。

2.7.3.3.8　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における結果の比較

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 2.7.3-38 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［Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Final Analysis）Listing 16.2.4.1、Listing 16.2.6.2］。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 54 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［Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Final Analysis）Listing 16.2.4.4］。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［Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Final Analysis）Listing 16.2.6.2］。

表 2.7.3-38　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 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 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

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 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）［表 2.7.3-2、Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Final Analysis）Table 14.2.4-10］。
- 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［Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Final Analysis）Table 14.2.4-10］。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）［図 2.7.3-4、Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Final Analysis）Listing 16.2.4.1、Listing 16.2.7.1.2］。Week 26 以降には、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 Week 54 まで持続した［図 2.7.3-4、Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Final Analysis）Listing 16.2.7.1.2］。
- 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。［図 2.7.3-4、Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Final Analysis）Table 14.2.4-10、Listing 16.2.4.1］。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［図 2.7.3-4、Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Final Analysis）Table 14.2.4-10］。

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）［表 2.7.3-2、Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Final Analysis）Table 14.2.4-10］。
- 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［Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Final Analysis）Table 14.2.4-10］。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 まで持続した。Week 54 時点でもアナキンラ群の 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 反応は持続していた［図 2.7.3-4、Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Final Analysis）Listing 16.2.4.1］。
- 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［Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Final Analysis）Table 14.2.4-10］。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［図 2.7.3-4、Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Final Analysis）Listing 16.2.4.1］。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［Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Final Analysis）Listing 16.2.4.4］。Week 26 から Week 44 まで 3 例（100.0%）に認められた各来院前の 7 日間に発熱を伴わない ACR30 反応は、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 例を除く 2 例（66.7%）で Week 54 まで持続した［図 2.7.3-4、Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Final Analysis）Table 14.2.4-10、Listing 16.2.4.1、Listing 16.2.7.1.2］。

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。

- 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［Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Final Analysis）Table 14.2.4-14］。

- 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-303 試験 CSR（Final Analysis）Table 14.2.4-14］。

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（表 2.7.3-35）。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（2.7.3.2.2.7.1 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（Sobi.ANAKIN-301 試験 CSR Table 14.1.4.10）。

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［Meta-analysis SJIA Table 6（M5.3.5.3.1）］。

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 2.7.3.5 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 2.7.3.5 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。

要約

- 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 4 例（100.0%）、プラセボ群で 4 例中 1 例（25.0%）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、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%）であり、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。
- 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。

2.7.3.3.9　その他の部分集団における結果の比較

Sobi.ANAKIN-303 試験では、疾患発症時の年齢別［16 歳未満（sJIA）、16 歳以上（AOSD）］、ベースライン時の体重別（50 kg 未満、50 kg 以上）及び性別（男性、女性）の部分集団解析を実施し、発熱を伴わない Week 2 時点の ACR30 反応を評価した。

- 疾患発症時の年齢が 16 歳未満（sJIA）の被験者で、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%）］。疾患発症時の年齢が 16 歳以上（AOSD）の被験者で、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、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%）］。

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（2.7.3.3.8 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。

Sobi.ANAKIN-301 試験は、疾患発症年齢が 16 歳未満の sJIA 患者（小児）及び 16 歳以上の AOSD 患者（成人）の両集団を対象とした試験であった。本試験で有効性評価の対象とした 11 例（小児 8 例、成人 3 例）のうち、アナキンラの投与を受けた被験者は小児が 5 例、成人が 1 例であった。被験者数が少なかったため部分集団解析は実施しなかったが、個々の被験者の比較では、アナキンラを投与されたすべての被験者で年齢によらず一貫した治療効果が認められた。本試験は、全体集団を対象に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を目的としてデザインされた試験であった。

990758 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。

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1　臨床試験で用いたアナキンラの用法・用量

Sobi.ANAKIN-303 試験では、アナキンラの曝露期間の中央値（範囲）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（13～14 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（7～169 日）であった（表 2.7.3-39）。アナキンラの 1 日投与量の中央値（範囲）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 95.0 mg（20～100 mg）、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 98.5 mg（20～172 mg）であった（表 2.7.3-40）。

表 2.7.3-39 アナキンラの曝露期間（日）
［Sobi.ANAKIN-303 試験ーコア期（Week 26 来院まで）（安全性解析対象集団）］

期間	アナキンラ (N = 8)	プラセボ/アナキンラ (N = 7)	合計 (N = 15)
無作為化二重盲検期間			
例数	8	-	8
平均値（SD）	13.9 (0.4)	-	13.9 (0.4)
中央値	14.0	-	14.0
［最小値、最大値］	[13, 14]	-	[13, 14]
非盲検投与期間（Week 26 来院まで）			
例数	8	6	14
平均値（SD）	144.5 (55.8)	167.8 (0.8)	154.5 (42.7)
中央値	165.5	168.0	167.0
［最小値、最大値］	[7, 168]	[167, 169]	[7, 169]
全期間（Week 26 来院まで）			
例数	8	6	14
平均値（SD）	158.4 (55.8)	167.8 (0.8)	162.4 (41.2)
中央値	179.5	168.0	168.5
［最小値、最大値］	[21, 182]	[167, 169]	[21, 182]

略語：SD＝ 標準偏差
アナキンラの曝露期間（日）＝（各期間での最終投与日ー各期間での治験薬の初回投与日）＋1
Source: Sobi.ANAKIN-303 CSR (Interim Analysis at Week 26) Table 10-4

表 2.7.3-40 アナキンラの 1 日投与量（mg）
［Sobi.ANAKIN-303 試験ーコア期（Week 26 来院まで）（安全性解析対象集団）］

期間	アナキンラ (N = 8)	プラセボ/アナキンラ (N = 7)	合計 (N = 15)
無作為化二重盲検期間			
例数	8	-	8
平均値（SD）	71.3 (37.6)	-	71.3 (37.6)
中央値	95.0	-	95.0
［最小値、最大値］	[20, 100]	-	[20, 100]
非盲検投与期間（Week 26 来院まで）			
例数	8	6	14
平均値（SD）	80.3 (49.8)	85.5 (27.7)	82.5 (40.5)
中央値	90.8	98.5	98.5
［最小値、最大値］	[20, 172]	[30, 100]	[20, 172]
全期間（Week 26 来院まで）			
例数	8	6	14
平均値（SD）	79.0 (49.1)	85.5 (27.7)	81.8 (40.1)
中央値	91.5	98.5	98.5
［最小値、最大値］	[20, 165]	[30, 100]	[20, 165]

略語：SD＝ 標準偏差

アナキンラの 1 日投与量（mg）=各期間でのアナキンラの合計投与量（mg）/［(各期間での最終投与日－各期間での治験薬の初回投与日）＋1］
Source: Sobi.ANAKIN-303 CSR (Interim Analysis at Week 26) Table 10-5

Sobi.ANAKIN-303 試験のコア期では、アナキンラの曝露期間の中央値（範囲）は、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（7～368 日）であった（表 2.7.3-41)。アナキンラの 1 日投与量の中央値（範囲）は、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 98.8 mg（19～172 mg）であった（表 2.7.3-42)。

表 2.7.3-41　アナキンラの曝露期間（日）
［Sobi.ANAKIN-303 試験－コア期（Week 54 来院まで）（安全性解析対象集団)］

期間	アナキンラ (N = 8)	プラセボ/アナキンラ (N = 7)	合計 (N = 15)
非盲検投与期間			
例数	8	6	14
平均値（SD）	276.8 (135.7)	325.0 (71.2)	297.4 (111.7)
中央値	362.5	364.5	363.5
［最小値、最大値］	[7, 368]	[189, 365]	[7, 368]
全期間（無作為化二重盲検期間＋非盲検投与期間）			
例数	8	6	14
平均値（SD）	290.6 (135.9)	325.0 (71.2)	305.4 (110.4)
中央値	376.5	364.5	365.0
［最小値、最大値］	[21, 382]	[189, 365]	[21, 382]

略語：SD＝ 標準偏差
アナキンラの曝露期間（日）=（各期間での最終投与日－各期間での治験薬の初回投与日）＋1
Source: Sobi.ANAKIN-303 CSR (Final Analysis) Table 10-4

表 2.7.3-42　アナキンラの 1 日投与量（mg）
［Sobi.ANAKIN-303 試験－コア期（Week 54 来院まで）（安全性解析対象集団)］

期間	アナキンラ (N = 8)	プラセボ/アナキンラ (N = 7)	合計 (N = 15)
非盲検投与期間			
例数	8	6	14
平均値（SD）	82.5 (50.9)	86.1 (27.9)	84.0 (41.2)
中央値	95.3	99.2	98.8
［最小値、最大値］	[19, 177]	[30, 100]	[19, 177]
全期間（無作為化二重盲検期間＋非盲検投与期間）			
例数	8	6	14
平均値（SD）	81.2 (50.5)	86.1 (27.9)	83.3 (41.0)
中央値	95.5	99.2	98.8
［最小値、最大値］	[19, 172]	[30, 100]	[19, 172]

略語：SD＝ 標準偏差

アナキンラの 1 日投与量（mg）=各期間でのアナキンラの合計投与量（mg）/［(各期間での最終投与日－各期間での治験薬の初回投与日）＋1］
Source: Sobi.ANAKIN-303 CSR (Final Analysis) Table 10-5

Sobi.ANAKIN-301 試験では、アナキンラ 2 mg/kg/日（最大 100 mg/日）が 2 例、4 mg/kg/日（最大 200 mg/日）が 4 例に投与された。アナキンラの曝露期間の中央値（範囲）は、アナキンラ 2 mg/kg/日群で 84.5 日（83～86 日)、アナキンラ 4 mg/kg/日群で 84.5 日（84～90 日）であった。アナキンラの 1 日投与量の中央値（範囲）は、2 mg/kg/日投与で 70.6 mg（40～101 mg)、4 mg/kg/日投与で 50.0 mg（40～200 mg）であった（表 2.7.3-43)。

表 2.7.3-43 アナキンラの曝露量［Sobi.ANAKIN-301 試験（安全性解析対象集団)］

	アナキンラ		
	アナキンラ 2 mg/kg/日 (N = 2)	アナキンラ 4 mg/kg/日 (N = 4)	アナキンラの合計 (N = 6)
処方された 1 日投与量（mg）			
平均値（SD）	70.0 (42.4)	85.0 (76.8)	80.0 (62.9)
中央値（最小値、最大値）	70.0 (40, 100)	50.0 (40, 200)	50.0 (40, 200)
実際に投与された 1 日投与量（mg）			
平均値（SD）	70.6 (43.3)	85.0 (76.8)	80.2 (63.0)
中央値（最小値、最大値）	70.6 (40, 101)	50.0 (40, 200)	50.0 (40, 200)
曝露期間（日）			
平均値（SD）	84.5 (2.1)	85.8 (2.9)	85.3 (2.5)
中央値（最小値、最大値）	84.5 (83, 86)	84.5 (84, 90)	84.5 (83, 90)

略語：SD＝ 標準偏差
曝露期間（日）=（治験薬の最終投与日－治験薬の初回投与日）＋1
最大 1 日投与量は 2 mg/kg/日で 100 mg、4 mg/kg/日で 200 mg
Source: Sobi.ANAKIN-301 CSR Table 10.6

990758 試験では、治験実施計画書で規定したアナキンラの用量は 1.0 mg/kg/日（最大 100 mg/日）であった。12 週間の非盲検導入期及び 16 週間の二重盲検プラセボ対照期中のアナキンラの投与量の平均値（標準偏差）は、1.09 mg/kg/日（0.05 mg/kg/日）であった（Statistical Report 990758 Table 1)。

スチル病患者（sJIA 及び AOSD 患者）を対象とした Sobi.ANAKIN-303 試験及び Sobi.ANAKIN-301 試験では、上述した用法・用量（詳細は表 2.7.3-1 参照）でアナキンラが投与され、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（2.7.3.3.2 項)。また、Sobi.ANAKIN-303 試験で設定された主要目的を裏付ける副次評価項目及び対応する Sobi.ANAKIN-301 試験の評価項目でもアナキンラを投与した被験者で良好な結果が得られた（2.7.3.3.3 項)。さらに、炎症マーカー、発熱及び発疹に対する効果（2.7.3.3.4 項)、関節炎に対

する効果（2.7.3.3.5 項）、効果の早期発現（2.7.3.3.6 項）及びグルココルチコイドの減量効果（2.7.3.3.7 項）に対する良好な結果が得られた。

2.7.3.4.2　推奨用法・用量

Sobi.ANAKIN-301 試験の用法・用量の設定根拠

Sobi.ANAKIN-301 試験で検討したアナキンラの用法・用量は、公表文献、臨床使用経験及び治療ガイドラインに基づいて設定した。

アナキンラは、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 2 mg/kg/日（最大 100 mg/日）、最大用量 4 mg/kg/日（最大 200 mg/日）の投与を推奨している。2 及び 4 mg/kg/日の用量は公表済みの使用経験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公表文献で使用された（Zeft et al. 2009、Nigrovic et al. 2011、Quartier et al. 2011、Hedrich et al. 2012、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た（Hedrich et al. 2012）。

2014 年に Vastert らが報告した試験では、アナキンラが新規発症の sJIA 患者に対する第一選択薬として使用され、患者は sJIA に関する ILAR 基準を満たしていた（Vastert et al. 2014）。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発熱を伴わない ACRpedi90 以上の反応を達成した場合には、4 週間の漸減後に、治療を中止した。著者らは、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、投与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た。

2013 年に Urien らは、小児及び青年から得られた少数回採血時の濃度データの解析に基づく母集団薬物動態（PK）パラメータの推定値を報告した（Urien et al. 2013）。同試験には患者 87 例が登録されており、このうち 22 例は年齢中央値 7.6 歳（範囲 2.26～16.8 歳）、体重中央値 21 kg（範囲 10～83 kg）の sJIA 患者であった。PK の観点からみて、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 2.7.2-22）。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た。

AOSD に対するアナキンラの用量に関するガイドラインはない。AOSD に対す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（Nordström et al. 2012）で報告されている。Hong らにより実施された AOSD 患者を対象としたメタ解析（Hong et al. 2014）では、公表文献で報告された臨床研究 8 試験が解析の対象とされ、8 試験すべてで 100 mg/日の用量の使用が報告されていた。これら 8 試験で推定された寛解率は、80%を超えて

いた（Hong et al. 2014）。AOSD に対する高用量のアナキンラの有効性について、系統的な評価は実施されていない。したがって、AOSD 患者に対する高用量投与がさらなるベネフィットをもたらすかを評価するため、Sobi.ANAKIN-301 試験の用量に高用量の 4 mg/kg/日（最大用量 200 mg/日）を含めた。

以上より、Sobi.ANAKIN-301 試験で検討する用法・用量を以下のとおり設定した。

- 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）を 1 日 1 回皮下投与する。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。

Sobi.ANAKIN-303 試験の用法・用量の設定根拠

Sobi.ANAKIN-303 試験で検討したアナキンラの用法・用量は、先行して実施した Sobi.ANAKIN-301 試験を参考に、公表文献、臨床使用経験及び治療ガイドラインに基づいて設定した。

アナキンラは、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。体重 50 kg 未満の患者に対する開始用量の 2 mg/kg/日は公表済みの使用経験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公表文献で使用された（Vastert et al. 2014、Nigrovic et al. 2011、Quartier et al. 2011、Zeft et al. 2009）。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た（Hedrich et al. 2012）。体重 50 kg 以上の sJIA 患者に対する用量は 100 mg/日とした。また、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と考えられた。

AOSD に対するアナキンラの用量に関するガイドラインはない。AOSD に対す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（Nordström et al. 2012）で報告されている。Hong らにより実施された AOSD 患者を対象としたメタ解析（Hong et al. 2014）では、公表文献で報告された臨床研究 8 試験が解析の対象とされ、8 試験すべてで 100 mg/日の用量の使用が報告されていた。これら 8 試験で推定された寛解率は、80%を超えていた（Hong et al. 2014）。AOSD に対する高用量のアナキンラの有効性について、系統的な評価は実施されていない。したがって、AOSD に対する用量は、欧州連合の添付文書に従って 100 mg/日とした。

外国人のスチル病（sJIA 及び AOSD）患者を対象とした Sobi.ANAKIN-301 試験では、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）が 1 日 1 回皮下投与された。その結果、主要評価項目である発熱を伴わない Week 2 時点の ACR30 反応で、プラセボに

対するアナキンラの優越性が認められ、アナキンラがスチル病の治療に有効であることが示された。その他の評価項目でも、アナキンラの有効性が示された（2.7.3.2.2.7 項）。また、個々の被験者の比較では、2 mg/kg/日投与でも 4 mg/kg/日と同様の有効性が認められた（2.7.3.2.2.7.4.5 項）。

以上より、Sobi.ANAKIN-303 試験で検討する用法・用量を以下のとおり設定した。

用量は実際の体重（kg 単位の小数点以下四捨五入）に基づいて調節する。

- 体重 50 kg 以上の小児及び成人被験者には、アナキンラ 100 mg/日を 1 日 1 回皮下投与する。
- 体重 50 kg 未満の小児及び成人被験者には、開始用量をアナキンラ 2 mg/kg/日として、体重に基づく用量を皮下投与する（最大 100 mg/日）。
- 無作為割付けから 4 週間後の投与後（Week 4 来院時）にアナキンラに対する反応を評価する。全身症状（発熱、発疹、関節炎及び/又は関節痛、CRP 値の上昇）が持続している場合、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し、最大用量を 200 mg/日として 4 mg/kg/日まで増量してよい。あるいは、治験責任医師がアナキンラの投与継続を再検討する。

推奨用法・用量の設定根拠

Sobi.ANAKIN-303 試験では、主要評価項目である Week 2 来院前の 7 日間に疾患に起因する発熱を伴わない Week 2 来院における ACR30 反応で、プラセボに対するアナキンラの臨床的に意味のある統計学的な優越性が認められ、日本人のスチル病（sJIA 及び AOSD）患者に対する有効性が示された。その他の評価項目でも、アナキンラの有効性が示された（2.7.3.2.1.7 項）。これらの結果は、外国人のスチル病（sJIA 及び AOSD）患者を対象とした Sobi.ANAKIN-301 試験と同様であった（2.7.3.3 項）。さらに、Sobi.ANAKIN-303 試験の安全性の結果も Sobi.ANAKIN-301 試験と一貫しており、日本人患者に特有の安全性上の懸念は認められなかった（2.7.4 項）。

以上より、日本人の sJIA 及び AOSD 患者に対するアナキンラの用法・用量を Sobi.ANAKIN-303 試験で検討した用法・用量と同様とすることは妥当と考え、アナキンラの推奨用法・用量を以下のとおり設定した。

- 通常、成人及び生後 8 ヵ月以上かつ体重 10 kg 以上の小児にはアナキンラ（遺伝子組換え）として、体重に応じて以下を皮下投与する。
  体重 50 kg 以上：1 回 100 mg を、1 日 1 回
  体重 50 kg 未満：体重 1 kg 当たり 1 回 2 mg を 1 日 1 回、なお、16 歳未満の患者においては、効果不十分な場合は、体重 1 kg 当たり 1 回最大 4 mg まで増量できる。

効能又は効果、用量についての検討事項

アナキンラは 8 ヵ月以上の小児に投与することができる。公表文献を含む臨床試験でアナキンラを投与された sJIA 患者は 593 例であり、このうち 2 歳未満の患者は 25 例であった

［Sobi.ANAKIN-301 試験：1 例（[redacted]歳）、Sobi.ANAKIN-302 試験：22 例（年齢範囲：0.8 歳以上 2 歳未満）、Vastert et al. 2014：1 例（1.1 歳）、Gattorno et al. 2008：1 例（9 ヵ月）］。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、既知の安全性プロファイルと一致していた。

健康被験者を対象とした臨床薬理試験（0541 試験及び 0503 試験）で、日本人と外国人被験者におけるアナキンラの PK に臨床上意味のある民族差は認められていない（2.7.2.3.1 項）。また、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（2.7.2.3.6 項）。

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 2.7.2-22）。また、sJIA 患者 22 例の CRP データを含めた統合 PK/薬力学（PD）モデルに基づくと、sJIA 患者に対するアナキンラ 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。したがって、小児スチル病患者では、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（2.7.2.4.1 項）。

異なる程度の腎機能を有する外国人被験者を対象とした臨床薬理試験の結果から、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（20000268 試験、2.7.2.2.1.2.1 項、2.7.2.3.2 項）。重度の腎機能障害及び末期腎不全（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くと、重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満）又は ESRD 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）。

肝機能障害を有する外国人被験者を対象とした臨床薬理試験では、肝機能障害を有する被験者のアナキンラのクリアランスが健康被験者と比較して約 30%低下した。ただし、このクリアランスの低下は肝機能障害を有する被験者集団における腎機能低下に起因するものとして説明可能であり、それ以上のクリアランスの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（2.7.2.3.3 項、2.7.2.4.3 項）。

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

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（Week 54 まで）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。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-301 試験の Week 12 までの ACR コアセット基準に基づく効果の持続性については 2.7.3.2.2.7.4.1 項に示した。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。なお、免疫原性の結果については 2.7.2 項に示した。

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（図 2.7.3-1）。本申請には、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 2.7.3-3）。

非盲検投与期間でのアナキンラ投与継続群の 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）（2.7.3.2.1.7.4.4 項）。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 来院時には、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（図 2.7.3-4）。Week 44 来院前に有害事象により投与を中止した 1 例は、Week 4 時点を除き、Week 8 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 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（図 2.7.3-4）。
- 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（表 2.7.3-15）。

非盲検投与期間でのアナキンラ投与切替え群の 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（2.7.3.2.1.7.4.4 項）。

- 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（図 2.7.3-4）。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（図 2.7.3-4）。Week 34 来院前に有効性の欠如により投与を中止した 1 例は Week 4 から Week 26 まで、Week 54 来院前に有害事象により投与を中止した 1 例は Week 4 から Week 44 まで、それぞれ発熱を伴わない ACR30 反応が認められていた。
- 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（表 2.7.3-15）。

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（表 2.7.3-11）。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（表 2.7.3-15）。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（表 2.7.3-11）。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（表 2.7.3-15）。

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 2.7.3-17）。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（2.7.3.2.3.5 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、急性期反応物質値の正常化及び平均観察期間（範囲）1.36 年（0.3～2.59 年）後に完全な疾患コントロールの持続が認められ、全身症状及び関節症状が速やかににコントロールされた。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。

- 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。

要約

- Sobi.ANAKIN-303 試験でアナキンラを投与された被験者では、非盲検投与期間でのアナキンラ投与切替え群の被験者を含めて、ほぼすべての被験者で発熱を伴わない ACR30 反応が

Week 26 まで持続した。Week 54 時点では、半数以上の被験者で発熱を伴わない ACR30 反応が持続していた。

- 990758 試験では、非盲検導入期でレスポンダーであった被験者のうち、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なかった被験者の割合は、プラセボ投与に割り付けられた被験者と比較して、アナキンラ投与を継続した被験者で高かった。

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 26 及び 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。なお、Sobi.ANAKIN-303 試験の Week 54 までの有効性データから、耐薬性を示唆する結果は報告されていない。

2.7.3.6 付録

2.7.3.6.1 sJIA 及び AOSD の診断基準

2.7.3.6.1.1 sJIA：疾患発症時の年齢が 16 歳未満

ILAR による基準の改訂版（Petty et al. 2004）
• 1 関節以上の関節炎、以下が伴う又は先行する。 • 発熱が 2 週間以上続き（そのうち 3 日以上の連続する発熱が記録されている）、以下のうち 1 つ以上の症状を伴う。 (1) 一過性（非固定）の紅斑性発疹 (2) 全身性のリンパ節腫脹 (3) 肝腫大及び/又は脾腫 (4) 漿膜炎
除外基準 (1) 患者又は一等親血縁者における乾癬又は乾癬の病歴 (2) 6 歳の誕生日以降に始まった HLA-B27 陽性の男性における関節炎 (3) 硬直性脊椎炎、腱付着部炎関連関節炎、炎症性腸疾患を伴う仙腸骨炎、ライター症候群若しくは急性前ぶどう膜炎、又は一等親血縁者におけるこれらの疾患のうち 1 つの病歴 (4) 3 ヵ月以上の間隔で 2 回以上 IgM リウマトイド因子[a]が認められた患者

略語：HLA＝ ヒト白血球抗原、IgM＝ 免疫グロブリン M、ILAR＝ 国際リウマチ学会、RF＝ リウマトイド因子、sJIA＝ 全身型若年性特発性関節炎

a) 新規に sJIA と診断された患者については、IgM RF 抗体価が過去 1 ヵ月以内に測定されている場合には、当該測定値を診断に用いることができる。過去に診断されたスチル病については、治験責任医師が当該診断を疑い、再検査が必要と判断しない限り、診断の再確認を行う必要はない。

2.7.3.6.1.2 AOSD：疾患発症時の年齢が 16 歳以上

山口の基準（Yamaguchi et al. 1992）
AOSD の分類には、2 つ以上の大基準を含む 5 つ以上の基準を必要とする [a]。 「除外」に記載される疾患は、除外すること。 大基準 (1) 39°C 以上の発熱が 1 週間以上持続 (2) 2 週間以上持続する関節痛 (3) 定型的皮疹 [b] (4) 80%以上の顆粒球を含む白血球増加（10,000/mm^3 以上） 小基準 (1) 咽頭痛 (2) リンパ節腫脹及び/又は脾腫 [c] (3) 肝機能障害 [d] (4) RF 陰性及び ANA 陰性 [e] 除外 (1) 感染症（特に、敗血症及び伝染性単核球症） (2) 悪性腫瘍（特に、悪性リンパ腫） (3) リウマチ性疾患（特に、結節性多発動脈炎及び関節外の症状を伴うリウマトイド血管炎）

略語：ALT＝ アラニンアミノトランスフェラーゼ、ANA＝ 抗核抗体、AOSD＝ 成人発症スチル病、AST＝ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、IgM＝ 免疫グロブリン M、LDH＝ 乳酸脱水素酵素、RF＝ リウマトイド因子

a) 他に臨床的な説明がつかない場合のみ、すべての基準が該当する。
b) 発熱中に通常出現する斑状又は斑状丘疹状の、非そう痒のサーモンピンク色の発疹。
c) リンパ節症は、重大なリンパ節腫大の新たな発現として定義し、脾腫は触診又はエコーグラムによって確定する。
d) 肝機能障害は、本疾患に関連するが薬物アレルギー/毒性又はその他の原因に関連しない肝損傷に起因する、AST、ALT 及び/又は LDH 値の異常な上昇として定義する。鑑別するためには、本基準を適用する前に、肝毒性薬物の投与中止後に肝機能が正常に戻るか否かを確認することを推奨する。
e) 血清中の RF は IgM RF を検出するための定期検査で陰性となり、血清 ANA は定期的な免疫蛍光試験で陰性とならなければならない。ANA 及び RF の抗体価以外の大基準や小基準から十分に判断できる場合は、ANA 及び RF の抗体価は AOSD の診断に必要ない場合もある。

2.7.3.6.2 補助データ

2.7.3.6.2.1 炎症マーカー、発熱及び発疹の正常化

表 2.7.3-44 投与期間中の炎症マーカー、発熱及び発疹の正常化（sJIA 患者）

Study	Number of patients	Fever % (n)	Rash % (n)	Inflammatory markers % (n)
Quartier et al. 2011	12 anakinra 12 placebo	67% (8) 8% (1)	Not reported Not reported	67% (8) 8% (1) CRP, ESR, SAA
Vastert et al. 2014	20	90% (18)	Not reported	90% (18) CRP, ESR, ferritin
Ter Haar et al. 2019[a]	42[b]	76% (32)	76% (32)	76% (32) CRP, ESR,
Lequerre et al. 2008	20	70% (14)	70% (14)	Not reported
Pascual et al. 2005	9	100% (7 of 7)	Not reported	89% (8) ESR
Nigrovic et al. 2011	46[d]	97% (35 of 36)	97% (35 of 36)	84% of 31 patients, CRP 63% of 30 patients, ESR 83% of 26 patients, ferritin
Zeft et al. 2009	33	100% (7 of 7)	100% (7 of 7)	Significant decrease in mean ESR at 1 to 2 months, and 3 to 4 months
Pardeo et al. 2015[c]	25	56% (14)	56% (14)	56% (14) CRP, ESR, ferritin, neutrophils

Abbreviations: CRP = C-reactive protein; ESR = Erythrocyte sedimentation rate; n = Number of patients; SAA = Serum amyloid A; sJIA = Systemic juvenile idiopathic arthritis.

a) Results refer to ‘inactive’ disease at 1 year. At 5 years, 96% had inactive disease.
b) The overlap in patients between Vastert et al. 2014 and Ter Haar et al. 2019 is 20 patients.
c) Results based on Complete Responder results
d) 4 of the patients were previously described in Zeft et al. 2009.

表 2.7.3-45 投与期間中の炎症マーカー、発熱及び発疹の正常化（AOSD 患者）

Study	Number of patients	Fever % (n)	Rash % (n)	Inflammatory markers % (n)
Laskari et al. 2011[a]	25	84% (21)	84% (21)	84% (21) CRP, ESR, ferritin
Lequerre et al. 2008	15	81.8% (9 of 11)	81.8% (9 of 11)	81.8% (9 of 11) CRP, ESR
Naumann et al. 2010	8	Not reported	100% (7 of 7)	87.5% (7) CRP, ESR, ferritin, neutrophils
Ortiz-Sanjuan et al. 2015	41	78% (32) at Baseline to 14.6% (6) at Year 1[b]		90.2% (37) at Baseline to 46.3% (19) at Year 1 (CRP)[b] 78% (32) at Baseline to 22% (9) at Year 1 (ESR)[b]
Giampietro et al. 2013[a]	28	54% (15)	54% (15)	54% (15)
Cavalli et al. 2015[a]	20	70% (14)	70% (14)	70% (14) CRP, ESR
Dall'Ara et al. 2016[a]	13	92% (12)	92% (12)	92% (12) Systemic AOSD: 100% (8 of 8); Rheumatic AOSD: 80% (4 of 5). CRP, ESR
Iliou et al. 2013[a]	10	100% (10)	100% (10)	100% (10) CRP, ESR
Colafrancesco et al. 2017	140	Time point: (%) n/N[c] Baseline: (96.4%) 135/140 3 months: (12.7%) 15/118 6 months: (10%) 11/109 12 months: (1%) 1/97	Time point: (%) n/N[d] Baseline: (73.5%) 103/140 3 months: (9.3%) 11/118 6 months: (4.2%) 5/109 12 months: (3%) 3/97	ESR, CRP, ferritin
Riera et al. 2011[e]	5	100% (5)	100% (5)	ESR, CRP, ferritin
Sfriso et al. 2016[a]	35	77%[f] (26)	77%[f] (26)	77%[f] (26) ESR, CRP, ferritin, neutrophils
Vercruysse et al. 2019[e]	15	86.7% (13)	86.7% (13)	86.7% (13) CRP, ferritin, neutrophils

Abbreviations: AOSD = Adult onset Still's disease; CRP = C-reactive protein; ESR = Erythrocyte sedimentation rate; n = Number of patients treated with anakinra.

a) Results based on Complete Responder results
b) The percentages and patient numbers refer to the proportion with elevated inflammatory markers at Baseline and Year 1, and not to % (n) of patients with normalized systemic parameters.
c) The percentages and patient numbers refer to the proportion with presence of fever at Baseline, 3 months, 6 months and 12 months, and not to % (n) of patients with absence of fever.
d) The percentages and patient numbers refer to the proportion with presence of rash at Baseline, 3 months, 6 months and 12 months, and not to % (n) of patients with absence of rash.
e) Results based on Responder results
f) One patient could not be evaluated, due to the short period of treatment. Calculation based on 34 patients.

表 2.7.3-46 アナキンラ投与開始時点及び最終観察時点の CRP 及び ESR（AOSD 患者）

Study	At start of anakinra	At last follow-up
CRP		
Lequerre et al. 2008	91.9 (71.8) mg/L[a]	16.6 (20.6) mg/L[a]
Nordström et al. 2012	25.1 mg/L[b]	2.56 mg/L[b]
Giampietro et al. 2013	82.9 (95.7) mg/dL[a]	15.19 (15.9) mg/dL[a]
Laskari et al. 2011	111 (19 to 318) mg/dL[c]	3.5 (0.4 to 9) mg/dL[c]
ESR		
Lequerre et al. 2008	74 (33.5) mm/hour[a]	22.1 (24.6) mm/hour[a]
Giampietro et al. 2013	57.9 (25.3) mm/hour[a]	14.6 (13.1) mm/hour[a]
Laskari et al. 2011	75 (26 to 120) mm/hour[c]	4 (1 to 15) mm/hour[c]

Abbreviations: AOSD = Adult onset Still's disease; CRP = C-reactive protein; ESR = Erythrocyte sedimentation rate; SD = Standard deviation.
a) Values depict mean (SD).
b) Values depict mean.
c) Values depict mean (range).
Source: Hong et al. 2014

表 2.7.3-47 アナキンラ投与開始時点及び最終観察時点の圧痛関節数及び腫脹関節数（AOSD 患者）

Study	At start of anakinra	At last follow-up
Tender joint count		
Lequerre et al. 2008	8.5 (5.9)[a]	1.5 (2.7)[a]
Giampietro et al. 2013	3.6 (3.2)[a]	1.4 (2.9)[a]
Laskari et al. 2011	12 (0 to 38)[b]	Not applicable
Swollen joint count		
Lequerre et al. 2008	5.9 (5.8)[a]	0.9 (1.5)[a]
Giampietro et al. 2013	4.2 (4.5)[a]	1.53 (4.1)[a]
Laskari et al. 2011	1 (0 to 15)[b]	Not applicable

Abbreviations: AOSD = Adult onset Still's disease; SD = Standard deviation.
a) Values depict mean (SD).
b) Values depict mean (range).
Source: Hong et al. 2014

2.7.3.6.2.2 グルココルチコイドの減量効果

表 2.7.3-48 グルココルチコイドの減量/中止を可能とするアナキンラの効果（sJIA 患者）

Study	Number of patients	Glucocorticoid use at anakinra start % (n)	Glucocorticoid use during study
Quartier et al. 2011	12 anakinra 12 placebo	100% (12) 100% (12)	Glucocorticoid dose reduced in 12 patients. Glucocorticoid dose reduced in 3 patients.
Lequerre et al. 2008	20	100% (20)	Glucocorticoid treatment stopped in 1 patient. Glucocorticoid dose reduced in 10 patients (by 15% to 78%).
Pascual et al. 2005	9	100% (9)	Glucocorticoid treatment stopped in 1 patient. Glucocorticoid dose reduced in 6 patients.
Nigrovic et al. 2011	46[a]	67% (31)	Glucocorticoid treatment stopped in the majority of patients at Month 2.
Zeft et al. 2009	33	82% (27)	Glucocorticoid dose significantly reduced.
Pardeo et al. 2015	25	56% (14)	Glucocorticoid treatment stopped in 10 patients. Glucocorticoid dose reduced in 4 patients.
Saccomanno et al. 2019	62	92% (57)	Of the 24 patients who had a complete response, all other medications (including glucocorticoids) were stopped in 18 patients (but patients were still taking anakinra).

Abbreviations: n = Number of patients receiving glucocorticoids; sJIA = Systemic juvenile idiopathic arthritis.
a) 4 of the patients were previously described in Zeft et al. 2009.

表 2.7.3-49 グルココルチコイドの減量/中止を可能とするアナキンラの効果（AOSD 患者）

Study	Number of patients	Glucocorticoid use at anakinra start % (n)	Glucocorticoid use during study
Nordström et al. 2012	12 anakinra 10 DMARD	100 (12) 100 (10)	Glucocorticoid treatment stopped in 3 patients. Mean glucocorticoid dose reduced by Week 24[a]. All patients still on glucocorticoid treatment. Mean glucocorticoid dose reduced by Week 24[b].
Laskari et al. 2011	25	88 (22)	Glucocorticoid treatment stopped in 12 patients. Median glucocorticoid dose significantly reduced at each visit.
Lequerre et al. 2008	15	80 (12)	Glucocorticoid treatment stopped in 2 patients. Glucocorticoid dose reduced in 8 patients (by 45% to 95%).
Naumann et al. 2010	8	100 (8)	Glucocorticoid dose reduced in all patients.
Ortiz-Sanjuan et al. 2015	41	97.6 (40)	Median glucocorticoid dose significantly reduced.
Giampietro et al. 2013	28	100 (28)	Glucocorticoid dose reduced in 15 patients.
Cavalli et al. 2015	20	95 (19)	Glucocorticoid treatment stopped in 7 patients. Glucocorticoid dose reduced in 8 patients.
Dall'Ara et al. 2016	13	100 (13)	Glucocorticoid dose reduced.
Iliou et al. 2013	10	100 (10)	Glucocorticoid dose reduced in 10 patients.
Colafrancesco et al. 2017	140	98 (137)	At 12 months, only 55.6% (54) patients continued to receive steroid treatment (83 discontinued). The mean dosage was significantly reduced compared to baseline. As per Vitale et al. 2019, the percentage of the patients who were given glucocorticoids at the last follow-up was 41.1%(58) (where n=141).
Vercruysse et al. 2019	15	100 (15)	Glucocorticoids were stopped in 5 patients. Dose was tapered in 3 patients.

Abbreviations: AOSD = Adult onset Still's disease; DMARD = Disease-modifying antirheumatic drug; n = Number of patients receiving glucocorticoids.

a) Mean glucocorticoid dose reduced by 10.8 prednisolone equivalents.

b) Mean glucocorticoid dose reduced by 10.5 prednisolone equivalents.