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

2.7.4　臨床的安全性の概要

Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社

Property of the SOBI group - strictly confidential

目次

2.7.4 臨床的安全性の概要 8
2.7.4.1 医薬品への曝露 8
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 8
2.7.4.1.1.1 安全性評価計画 8
2.7.4.1.1.2 IL-1 受容体アンタゴニストの薬理学的クラス効果 13
2.7.4.1.1.3 安全性評価の概要 13
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 22
2.7.4.1.2.1 Sobi.ANAKIN-303 試験（国内第 3 相試験） 22
2.7.4.1.2.2 Sobi.ANAKIN-301 試験（海外第 3 相試験） 25
2.7.4.1.2.3 Sobi.ANAKIN-302 試験（市販後非介入長期安全性試験） 25
2.7.4.1.2.4 990758/990779 試験［海外第 2/3 相試験（小児を対象とした 28 週間試験及び 12 ヵ月間の非盲検継続試験）］ 26
2.7.4.1.3 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性 28
2.7.4.1.3.1 Sobi.ANAKIN-303 試験（国内第 3 相試験） 28
2.7.4.1.3.2 Sobi.ANAKIN-301 試験（海外第 3 相試験） 30
2.7.4.1.3.3 Sobi.ANAKIN-302 試験（市販後非介入長期安全性試験） 32
2.7.4.1.3.4 990758/990779 試験［海外第 2/3 相試験（小児を対象とした 28 週間試験及び 12 ヵ月間の非盲検継続試験）］ 34
2.7.4.1.4 曝露状況及び人口統計学的特性に関する結論 35
2.7.4.2 有害事象 35
2.7.4.2.1 有害事象の解析 35
2.7.4.2.1.1 有害事象の概要 35
2.7.4.2.1.2 比較的よく見られる有害事象 41
2.7.4.2.1.3 死亡 54
2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象 54
2.7.4.2.1.5 治験薬の投与中止に至った有害事象 58
2.7.4.2.1.6 器官別又は症候群別有害事象（注目すべき有害事象を含む）の解析 60
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 68
2.7.4.2.3 sJIA 及び AOSD 患者を対象とした公表文献で報告された有害事象 68
2.7.4.2.4 sJIA 及び AOSD 以外の疾患を対象とした臨床試験で報告された有害事象 70
2.7.4.2.4.1 関節リウマチ患者における有害事象 70
2.7.4.2.4.2 CAPS 患者における有害事象 72
2.7.4.3 臨床検査値の評価 73
2.7.4.3.1 血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査 73
2.7.4.3.1.1 Sobi.ANAKIN-303 試験（国内第 3 相試験） 73

2.7.4.3.1.2 Sobi.ANAKIN-301 試験（海外第 3 相試験）....74
2.7.4.3.1.3 Sobi.ANAKIN-302 試験（市販後非介入長期安全性試験）....74
2.7.4.3.1.4 990758/990779 試験［海外第 2/3 相試験（小児を対象とした 28 週間試験及び 12 ヵ月間の非盲検継続試験）］....74
2.7.4.3.2 免疫原性....75
2.7.4.3.2.1 Sobi.ANAKIN-303 試験（国内第 3 相試験）....75
2.7.4.3.2.2 Sobi.ANAKIN-301 試験（海外第 3 相試験）....77
2.7.4.3.2.3 990758/990779 試験［海外第 2/3 相試験（小児を対象とした 28 週間試験及び 12 ヵ月間の非盲検継続試験）］....78
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目....78
2.7.4.4.1 Sobi.ANAKIN-303 試験（国内第 3 相試験）....78
2.7.4.4.2 Sobi.ANAKIN-301 試験（海外第 3 相試験）....78
2.7.4.4.3 990758/990779 試験［海外第 2/3 相試験（小児を対象とした 28 週間試験及び 12 ヵ月間の非盲検継続試験）］....78
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性....79
2.7.4.5.1 内因性要因....79
2.7.4.5.1.1 発症年齢....79
2.7.4.5.1.2 組入れ時のグルココルチコイドの使用の有無....80
2.7.4.5.1.3 体重....81
2.7.4.5.1.4 性別....82
2.7.4.5.1.5 肝機能障害....83
2.7.4.5.1.6 腎機能障害....83
2.7.4.5.2 外因性要因....84
2.7.4.5.3 薬物相互作用....84
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用....84
2.7.4.5.5 過量投与....85
2.7.4.5.6 薬物乱用....85
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象....85
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害....86
2.7.4.6 市販後データ....86
2.7.4.7 付録....88

表目次

表 2.7.4-1 アナキンラの安全性評価に用いた臨床試験の概要....10
表 2.7.4-2 アナキンラの曝露期間（日）－コア期（Week 26 来院まで）［Sobi.ANAKIN-303 試験（安全性解析対象集団）］....22

表 2.7.4-3 アナキンラの 1 日用量（mg）－コア期（Week 26 来院まで）［Sobi.ANAKIN-303 試験（安全性解析対象集団）］ 23
表 2.7.4-4 アナキンラの曝露期間（日）－コア期（Week 54 来院まで）［Sobi.ANAKIN-303 試験（安全性解析対象集団）］ 24
表 2.7.4-5 アナキンラの 1 日用量（mg）－コア期（Week 54 来院まで）［Sobi.ANAKIN-303 試験（安全性解析対象集団）］ 24
表 2.7.4-6 治験薬の曝露状況［Sobi.ANAKIN-301 試験（安全性解析対象集団）］ 25
表 2.7.4-7 試験期間別の sJIA 被験者数（990758/990779 試験） 26
表 2.7.4-8 投与期間別の曝露［990758/990779 試験 sJIA 被験者（安全性解析対象集団）］ 27
表 2.7.4-9 投与開始時の年齢別の曝露量［990758/990779 試験 sJIA 被験者（安全性解析対象集団）］ 28
表 2.7.4-10 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性－コア期［Sobi.ANAKIN-303 試験（FAS）］ 29
表 2.7.4-11 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性［Sobi.ANAKIN-301 試験（安全性解析対象集団）］ 30
表 2.7.4-12 スチル病（sJIA 及び AOSD）の疾患特性［Sobi.ANAKIN-301 試験（安全性解析対象集団）］ 31
表 2.7.4-13 ベースライン時（投与開始時）の人口統計学的特性及びその他の基準値の特性（Sobi.ANAKIN-302 試験） 32
表 2.7.4-14 人口統計学的特性及びその他の特性（990758/990779 試験 sJIA 被験者） 34
表 2.7.4-15 TEAE 発現例数の概要－無作為化二重盲検期間［Sobi.ANAKIN-303 試験（安全性解析対象集団）］ 36
表 2.7.4-16 TEAE 発現例数の概要－非盲検投与期間（Week 26 来院まで）［Sobi.ANAKIN-303 試験（安全性解析対象集団）］ 36
表 2.7.4-17 TEAE 発現例数の概要－コア期［Sobi.ANAKIN-303 試験（安全性解析対象集団）］ 38
表 2.7.4-18 TEAE の概要［Sobi.ANAKIN-301 試験（安全性解析対象集団）］ 39
表 2.7.4-19 TEAE の概要［990758/990779 試験 sJIA 被験者（安全性解析対象集団）］ 40
表 2.7.4-20 SOC 及び PT 別の TEAE－無作為化二重盲検期間［Sobi.ANAKIN-303 試験（安全性解析対象集団）］ 41
表 2.7.4-21 SOC 及び PT 別の TEAE－非盲検投与期間（Week 26 来院まで）［Sobi.ANAKIN-303 試験（安全性解析対象集団）］ 42
表 2.7.4-22 SOC 及び PT 別の TEAE－コア期［Sobi.ANAKIN-303 試験（安全性解析対象集団）］ 44
表 2.7.4-23 12 週間試験の SOC 及び PT 別の人年あたりの TEAE 発現件数、発現割合及び発現率［Sobi.ANAKIN-301 試験（安全性解析対象集団）］ 47

表 2.7.4-24 1 つの期間で 2 例以上又は 2 つ以上の期間で発現した TEAE（990758/990779 試験 sJIA 被験者）.....49
表 2.7.4-25 SOC 及び PT 別の重篤な TEAE－非盲検投与期間（Week 26 来院まで）［Sobi.ANAKIN-303 試験（安全性解析対象集団）］.....55
表 2.7.4-26 SOC 及び PT 別の重篤な TEAE－コア期［Sobi.ANAKIN-303 試験（安全性解析対象集団）］.....56
表 2.7.4-27 SOC 及び PT 別の重篤な TEAE［Sobi.ANAKIN-301 試験（安全性解析対象集団）］.....57
表 2.7.4-28 PT 及び器官別の重篤な TEAE が 1 件以上認められた被験者数（%）及び発現率（990758/990779 試験 sJIA 被験者）.....58
表 2.7.4-29 アナキンラ投与期間中の器官分類「投与部位の状態」の TEAE の発現率［990758/990779 試験 sJIA 被験者（安全性解析対象集団）、連続曝露］.....61
表 2.7.4-30 アナキンラ投与期間中の感染症に分類された TEAE の発現率［990758/990779 試験 sJIA 被験者（安全性解析対象集団）、連続曝露］.....64
表 2.7.4-31 アナキンラの投与中止から MAS の初回発現までの期間ごとの要約［Sobi.ANAKIN-302 試験（MAS-1 集団）］.....67
表 2.7.4-32 アナキンラ 100 mg/日を最大 36 ヵ月投与した後の有害事象の概要（最初の 6 ヵ月間プラセボを投与した後、30 ヵ月アナキンラを投与した被験者を含む）［長期安全性試験（990757 試験）］.....70
表 2.7.4-33 MTX とアナキンラ 100 mg/日又はプラセボを 52 週間併用投与した際の有害事象の概要（990145 試験）.....71
表 2.7.4-34 CAPS 患者を対象とした長期試験の有害事象の概要（03-AR-0298）.....72
表 2.7.4-35 妊娠報告書の結果（PSUR）.....84

図目次

図 2.7.4-1 試験デザイン（Sobi.ANAKIN-303 試験）.....14
図 2.7.4-2 試験デザイン（Sobi.ANAKIN-301 試験）.....16
図 2.7.4-3 長期非盲検継続期を含む 16 週間のプラセボ対照試験の試験デザイン（990758/990779 試験）.....19

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
ADA	Antidrug antibody	抗薬物抗体
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AOSD	Adult onset Still's disease	成人発症スチル病
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CAPS	Cryopyrin-associated periodic syndromes	クリオピリン関連周期熱症候群
CARRA	Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance	-
CDS	Core data sheet	企業中核データシート
CI	Confidence interval	信頼区間
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CRP	C-reactive protein	C 反応性タンパク
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
CTC	Common Toxicity Criteria	共通毒性規準
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
DIRA	Deficiency of interleukin-1 receptor antagonist	インターロイキン 1 受容体拮抗分子欠損症
DMARD	Disease-modifying antirheumatic drug	疾患修飾性抗リウマチ薬
DRESS	Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms	好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
ESR	Erythrocyte sedimentation rate	赤血球沈降速度
EU	European Union	欧州連合
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FMF	Familial Mediterranean fever	家族性地中海熱
GVP	Good Pharmacovigilance Practices	-
ICH	International Council for Harmonization	医薬品規制調和国際会議
IL-1	Interleukin-1	インターロイキン-1
IL-6	Interleukin-6	インターロイキン-6
IL-1Ra	Interleukin-1 receptor antagonist	インターロイキン-1 受容体アンタゴニスト
ILAR	International League for Associations	国際リウマチ学会

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）
	of Rheumatology	
ISR	Injection site reaction	注射部位反応
JIA	Juvenile idiopathic arthritis	若年性特発性関節炎
MAS	Macrophage activation syndrome	マクロファージ活性化症候群
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mITT	Modified intent to treat	改変 Intent to treat
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
NAb	Neutralizing antibody	中和抗体
NDA	New Drug Application	新薬承認申請
NIH	National Institutes of Health	米国国立衛生研究所
PASS	Post-authorization safety study	市販後安全性試験
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PSUR	Periodic safety update report	定期的安全性最新報告
PT	Preferred term	基本語
sJIA	Systemic juvenile idiopathic arthritis	全身型若年性特発性関節炎
SOC	System organ class	器官別大分類
SLR	Systematic literature review	文献のシステマティック・レビュー
SUSAR	Suspected unexpected serious adverse reaction	予期しない重篤な副作用の疑い
TEAE	Treatment-emergent adverse event	試験治療下で発現した有害事象
WHO-ART	World Health Organization Adverse Reactions Terminology	-

2.7.4　臨床的安全性の概要

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　安全性評価計画

本臨床的安全性の概要（以下、本概要）では、アナキンラ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安全性データの概要を示した。

アナキンラ（遺伝子組換え）は最初、成人の関節リウマチ患者の治療のために開発された。その後、クリオピリン関連周期熱症候群（CAPS）や sJIA、AOSD などの炎症性疾患に適応を拡大して開発された。

sJIA 及び AOSD は、連日のスパイク熱、典型的な一過性の皮疹、関節炎、リンパ節腫脹、肝脾腫大（肝酵素上昇を含む）及び漿膜炎（胸膜炎及び心膜炎）などの臨床症状、並びに赤血球沈降速度（ESR）、C 反応性タンパク（CRP）、血小板数及び好中球数の高値などの検査所見を特徴とする全身性の炎症性疾患であり、希少疾患である（Jamilloux et al. 2015）。この 2 疾患では、リウマチ性疾患の重篤で致死的な合併症となり得るマクロファージ活性化症候群（MAS）のリスク増加も認められる。sJIA 及び AOSD の発症にインターロイキン-1（IL-1）及びインターロイキン-6（IL-6）が重要な役割を果たすことを示すエビデンスは多数あり、IL-1 又は IL-6 の阻害は重要な治療戦略となる。IL-1 受容体アンタゴニストであるアナキンラはその 1 つであり、海外では 20 年以上にわたる臨床での使用実績がある。sJIA 及び AOSD の病態及び治療、並びに sJIA 及び AOSD を対象としたアナキンラの開発の経緯に関する詳細は 2.5.1 項に示した。

なお、現在では、sJIA（発症年齢が 16 歳未満）と AOSD（発症年齢が 16 歳以上）は、十分なエビデンスに基づき、異なる年齢層で発症する同一の疾患であると考えられている（2.5.1.4.1 項）。本申請資料では、必要に応じて、「スチル病」という用語を sJIA 及び AOSD の両方を示す包括的な名称として用いることとする。

本概要に示した安全性データに含まれる sJIA 及び AOSD 患者を対象とした臨床試験は、以下のとおりである。

- 日本人のスチル病（sJIA 及び AOSD）患者 15 例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した国内、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、第 3 相試験（Sobi.ANAKIN-303 試験）（評価資料）
- 外国人のスチル病（sJIA 及び AOSD）患者 12 例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した海外、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、第 3 相試験（Sobi.ANAKIN-301 試験）（評価資料）
- 外国人の sJIA 患者 306 例を対象としてアナキンラの長期安全性を評価した、レジストリを用いた国際共同、非介入、市販後安全性試験（PASS）（Sobi.ANAKIN-302 試験）（参考資料）

- 外国人の sJIA 患者 15 例を含む若年性特発性関節炎（JIA）患者 86 例を対象とした、前向き、多施設、無作為化、第 2 相試験（990758 試験）及びその継続試験である第 3 相、非盲検継続期（990779 試験）（公表文献：Ilowite et al. 2009）（参考資料）。

なお、日本での sJIA 及び AOSD 患者を対象としたアナキンラの臨床開発計画には、健康被験者又は特別な被験者集団を対象としてアナキンラを皮下投与又は静脈内投与した以下の臨床薬理試験 5 試験も参考資料として含めた。これらの第 1 相試験の安全性の結果は各試験の 2.7.6 項に示した。

- 0530 試験：健康被験者を対象としたバイオアベイラビリティ試験
- 0503 試験：健康被験者を対象とした単回漸増投与試験
- 0541 試験：日本人の健康被験者を対象とした単回漸増投与試験
- 0563 試験：肝機能障害を有する被験者を対象とした単回投与試験
- 20000268 試験：腎機能障害を有する被験者を対象とした単回投与試験

sJIA 及び AOSD 患者を対象にアナキンラの安全性評価に用いた臨床試験の概要を表 2.7.4-1 に示した。

また、アナキンラの安全性プロファイルは、海外での関節リウマチ、CAPS、スチル病（sJIA 及び AOSD）など多数の適応症を対象とした臨床試験及び約 20 年間にわたる市販後の臨床使用実績により確立されている（2.5.1.4.1 項）。さらに、sJIA 患者及び AOSD 患者の両方を対象としたスチル病に対するアナキンラ投与の安全性は、多くの公表文献及び症例報告に支持されている。これらのデータについて一部を下記のとおり本概要に示した。

- 海外での sJIA 及び AOSD を対象としたアナキンラの臨床研究の公表文献で報告された有害事象（2.7.4.2.3 項）
- sJIA 及び AOSD 以外の疾患を対象としたアナキンラの臨床試験で報告された有害事象（2.7.4.2.4 項）

海外での sJIA 及び AOSD を対象としたアナキンラの臨床研究の公表文献の安全性データ及び sJIA 及び AOSD 以外の疾患を対象とした安全性データの詳細を示した資料としては、Sobi 社の作成したアナキンラの最新の海外申請資料の M2.7.4（以下、international CTD for NDA M2.7.4）を 5.3.5.3.2 項に添付した。international CTD for NDA M2.7.4 には、アナキンラが 2018 年に欧州医薬品庁（EMA）により sJIA 及び AOSD の適応症の承認を受けた際に提出した安全性データ、並びに EMA への sJIA 及び AOSD の適応症の申請後に実施され、承認後に EMA に提出された Sobi.ANAKIN-301 試験及び Sobi.ANAKIN-302 試験の情報が含まれている。加えて、直近では 2024 年に中国及びトルコで sJIA 及び AOSD の適応症の承認を受けた際に international CTD for NDA M2.7.4 のデータを提出している。

表 2.7.4-1 アナキンラの安全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（添付資料番号）	開発の相 治験実施国	試験デザイン及び試験期間	試験の目的、対象被験者及び被験者数	用法・用量	試験の進行状況 報告書の種類
Sobi.ANAKIN-303 試験 評価資料 (M5.3.5.1.2-1) (M5.3.5.1.2-2)	第 3 相 日本	コア期及び継続期の 2 期で構成される無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、第 3 相検証的試験 コア期：2 週間の無作為化二重盲検プラセボ対照期間、52 週間の非盲検投与期期間及び継続期に移行しない患者を対象とした 4 週間の安全性追跡調査期間 継続期：最長 26 週間の非盲検継続投与期間及び 4 週間の安全性追跡調査期間	日本人のスチル病（sJIA 及び AOSD を含む）患者を対象にアナキンラの有効性、安全性、PK 及び免疫原性を評価すること 日本人の sJIA 及び AOSD 患者（sJIA 患者：5 例、AOSD 患者：10 例） 無作為化二重盲検期間 アナキンラ群 8 例（sJIA 患者：4 例、AOSD 患者：4 例）、プラセボ群 7 例（sJIA 患者：1 例、AOSD 患者：6 例） 非盲検投与期間 アナキンラ投与例数 14 例（sJIA 患者：5 例、AOSD 患者：9 例）	無作為化二重盲検期間 アナキンラ（皮下投与） 体重 50 kg 以上：100 mg/日 体重 50 kg 未満：2 mg/kg/日（最大 100 mg/日） プラセボ（皮下投与） 非盲検投与期間（コア期・継続期） アナキンラ（皮下投与） 体重 50 kg 以上：100 mg/日 体重 50 kg 未満：2 mg/kg/日（最大 100 mg/日） 16 歳未満かつ体重 50 kg 未満の Week 4 に全身症状が持続している被験者の用量調節：4 mg/kg/日（最大 200 mg/日まで増量可）	完了 治験総括報告書（Week 26 時点の中間解析）及び治験総括報告書（コア期の最終解析）
Sobi.ANAKIN-301 試験 評価資料 (M5.3.5.1.1)	第 3 相 米国、カナダ	2 用量のアナキンラを用いた 12 週間の投与期間及び最終投与後 4 週間の安全性追跡調査期間で構成される無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験	新たにスチル病（sJIA 及び AOSD を含む）と診断された患者を対象にアナキンラの有効性、安全性、PK 及び免疫原性を評価する。 外国人の sJIA 及び AOSD 患者（sJIA 患者：8 例、AOSD 患者：4 例 [a]）	アナキンラ（皮下投与） 2 mg/kg/日（最大 100 mg/日） 4 mg/kg/日（最大 200 mg/日） プラセボ（皮下投与）	組入れ不十分のため早期終了 完全な報告書

試験名 評価資料/参考資料 （添付資料番号）	開発の相 治験実施国	試験デザイン及び試験期間	試験の目的、対象被験者及び被験者数	用法・用量	試験の進行状況 報告書の種類
			アナキンラ群 6 例（sJIA 患者：5 例、AOSD 患者：1 例）、プラセボ群 6 例（sJIA 患者：3 例、AOSD 患者：3 例 [a)]		
990758 試験 参考資料 (M5.3.5.1.3)	第 2 相 オーストラリア、カナダ、コスタリカ、ニュージーランド、米国	12 週間の非盲検導入期と、そのレスポンダーを対象とする 16 週間の無作為化二重盲検プラセボ対照期で構成される前向き多施設共同試験	JIA 患者を対象にアナキンラの安全性 [b] を評価する。 非盲検導入期： JIA 患者 アナキンラ投与例数 86 例（sJIA 患者 15 例） 無作為化二重盲検プラセボ対照期： JIA 患者 50 例（sJIA 患者 11 例） アナキンラ群 25 例（sJIA 患者 9 例） プラセボ群 25 例（sJIA 患者 2 例）	非盲検導入期 アナキンラ（皮下投与）1 mg/kg/日（最大 100 mg/日） 無作為化二重盲検プラセボ対照期 アナキンラ（皮下投与）1 mg/kg/日（最大 100 mg/日） プラセボ（皮下投与）	完了 完全な報告書
990779 試験 参考資料 (M5.3.5.2.1)	第 3 相 オーストラリア、カナダ、コスタリカ、ニュージーランド、米国	990758 試験を完了した患者を対象とした 12 ヵ月間の非盲検継続試験	JIA 患者を対象に、アナキンラの長期安全性（12 ヵ月まで）を評価する。 盲検期（990758 試験の中止例）： JIA 患者 17 例（sJIA 患者 2 例） アナキンラ群 10 例（sJIA 患者 1 例）	アナキンラ（皮下投与） 1 mg/kg/日（最大 100 mg/日）	完了 完全な報告書

試験名 評価資料/参考資料 （添付資料番号）	開発の相 治験実施国	試験デザイン及び試験期間	試験の目的、対象被験者及び被験者数	用法・用量	試験の進行状況 報告書の種類
			プラセボ群 7 例（sJIA 患者 1 例） 非盲検期（盲検期の完了例、990758 試験の完了例）： JIA 患者 44 例[c] アナキンラ投与例数 44 例（sJIA 患者 10 例）		
Sobi.ANAKIN-302 試験 参考資料 (M5.3.5.2.2)	市販後安全性試験 フランス、ドイツ他（計 15 ヵ国）	レジストリデータに基づく非介入の市販後安全性試験。 Pharmachild の JIA レジストリでは、後向きデータ及び前向きデータが収集された。レジストリに記録されている後向きデータでは、アナキンラの初回治療は 2004 年であった。本試験では 2018 年 9 月 30 日までのデータを評価に用いた。 投与期間：0.2～109.9 ヵ月	標準的な臨床診療を受けている sJIA 患者でのアナキンラの長期安全性を、注目すべき有害事象として MAS を含めて評価すること。 sJIA 患者 アナキンラ投与例数 306 例	アナキンラは各地域の標準治療に準じて、単独又は他の抗炎症薬、sDMARD 若しくは bDMARD との併用で投与された。	完了 完全な報告書

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

a) プラセボを投与された 6 例のうち 1 例が、AOSD でなくリンパ腫（PT：びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫第 3 期）と診断され、主要な組入れ基準を満たさなかった被験者として mITT 解析対象集団から除外された。

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

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

2.7.4.1.1.2　IL-1 受容体アンタゴニストの薬理学的クラス効果

IL-1 の炎症性サイトカインとしての性質上、IL-1 阻害という機序それ自体が、感染に対する免疫応答を減弱させうるものである。したがって、サイトカイン応答に影響する他の薬剤と同様に、アナキンラでも潜在的な安全性の懸念として感染症の増加があげられる。なお、アナキンラ投与は平均好中球数をわずかに減少させるが、この減少は十分に正常範囲内である。

関節リウマチ患者を対象とした二重盲検プラセボ対照試験で、アナキンラ群の重篤な感染の発現割合の推定平均値 2%［95%信頼区間（CI）：1～2%］の CI は、プラセボ群の発現割合の推定平均値 1%（95% CI：0～2%）の CI と重複していた。アナキンラ曝露（人年）で補正した関節リウマチ及び CAPS 患者での重篤な感染の発現率は 0.06～0.08 であった［Kineret®（以降®は省略）定期的安全性最新報告（PSUR）16.4.1.3 項］。

また、リンパ腫及び白血病などの悪性腫瘍の発症率の上昇も同様に、免疫機能を抑制する治療の潜在的な懸念である。

免疫機能の抑制は、ワクチンに対する抗体反応の変化を引き起こす可能性もある。

2.7.4.1.1.3　安全性評価の概要

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

試験の標題

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

目的

日本人の小児及び成人スチル病（sJIA 及び AOSD）患者を対象としてアナキンラの有効性及び安全性を示すこと。

試験方法

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

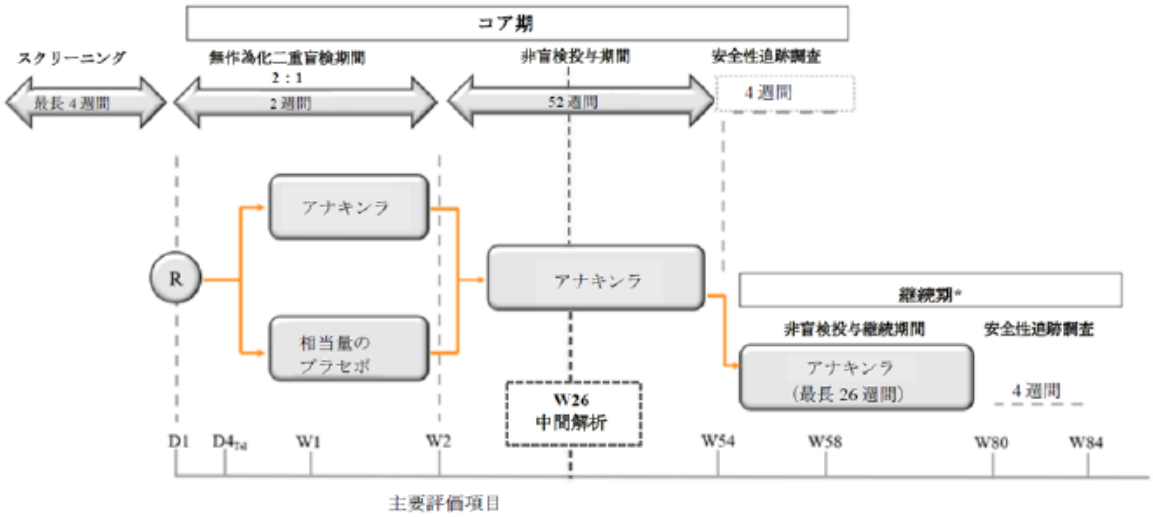
無作為化二重盲検期間では、コア期の選択基準をすべて満たし、いずれの除外基準にも抵触しなかった被験者をアナキンラ群［体重 50 kg 以上の被験者には 100 mg/日、体重 50 kg 未満の被験者には 2 mg/kg/日（最大 100 mg/日）］又はプラセボ群［アナキンラ 100 mg/日又は 2 mg/kg/日（最大 100 mg/日）に相当する量］のいずれかに 2：1（アナキンラ群：プラセボ群）の比で無作為に割り付ける計画であったが、本試験の早期に発生した割付けシステムの設定エラーにより、

割付けはほぼ 1：1 の比で実施された。この割り付けエラーについては、2.7.6.2.2.1 項を参照のこと。投与頻度及び投与経路は 1 日 1 回皮下投与とし、無作為化二重盲検期間（2 週間）は用量調節を行わないこととした。Week 2 の来院後、試験から脱落しなかったすべての組入れ被験者をコア期の非盲検投与期間（52 週間）への移行適格例とし、アナキンラの投与を継続又は開始した。コア期完了（Week 54）来院時点で、アナキンラの投与継続に適格で同意が得られた被験者は継続期に移行し、非盲検下で最長 26 週間にわたりアナキンラの投与を継続することとした。

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）とした 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）としたコア期完了時点の最終解析の結果を示した。最終解析の結果には、継続期に移行した 1 例の Week 54 来院までのデータ及びその他の被験者の Week 58 来院までのすべてのデータを含めた。

本試験の試験デザインの概要を図 2.7.4-1 に示した。

図 2.7.4-1　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

安全性の評価方法

本試験の安全性評価項目は、有害事象（2.7.4.1.1.3.5 項）、臨床検査値及びバイタルサインによる安全性評価、並びに免疫原性であった。安全性評価の詳細は Sobi.ANAKIN-303 試験の治験総括報告書（CSR）（Interim Analysis at Week 26 及び Core Phase Final Analysis）に記載した。

安全性解析対象集団は、治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者から構成された。投与群は実際に投与された治験薬に基づき決定した。

被験者の内訳

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）。

無作為化二重盲検期間では、プラセボ群の 1 例が被験者の同意撤回により治験薬の投与を中止した。また、プラセボ群の 1 例が Day 8 でレスキュー基準［米国リウマチ学会（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］に該当したため、無作為化二重盲検期間を中止して速やかに非盲検投与期間に移行した。

計 14 例が非盲検投与期間に移行した。非盲検投与期間でアナキンラを投与された 14 例のうち、Week 26 来院時点で投与を継続していた被験者は 12 例、投与を中止していた被験者は 2 例であった。投与中止の理由は、有害事象及び有効性の欠如が各 1 例であった。

Week 26 以降さらに 3 例が非盲検投与期間中に投与を中止し、中止理由は有害事象が 2 例及び有効性の欠如が 1 例であった。非盲検投与期間全体（Week 54 まで）で計 5 例が試験を中止し、9 例が非盲検投与期間を完了した。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。

2.7.4.1.1.3.2　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（海外商品名：Kineret）皮下投与の有効性及び安全性を検討する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、第 3 相試験

目的

新たにスチル病（sJIA 及び AOSD を含む）と診断された患者を対象としてアナキンラ（遺伝子組換え）の有効性を示し、アナキンラの安全性、薬物動態（PK）及び免疫原性を評価する。

試験方法

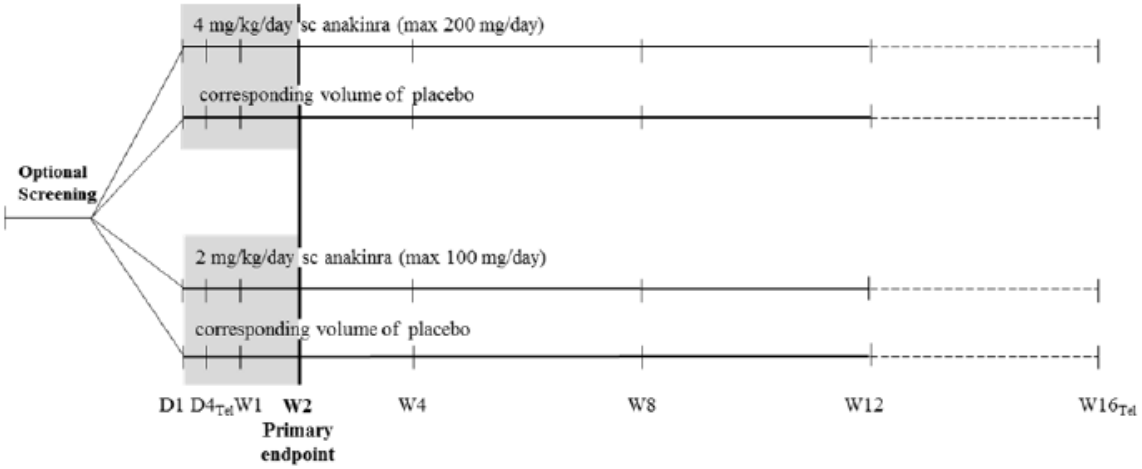
本試験は、12 週間の無作為化、二重盲検、プラセボ対照期間と治験薬の最終投与後 4 週間の安全性追跡調査から構成された。

すべての選択基準を満たし、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 2：1（アナキンラ群：プラセボ群）の比で無作為に割り付けることとした。用法は 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試験期間で一定とした。試験期間は 16 週間（12 週間の投与期間及び 4 週間の安全性追跡調査）とした。

本試験の試験デザインを図 2.7.4-2 に示した。

図 2.7.4-2 試験デザイン（Sobi.ANAKIN-301 試験）



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

安全性の評価方法

本試験の安全性評価項目は、有害事象（2.7.4.1.1.3.5 項）並びに臨床検査値、バイタルサイン及び免疫原性による安全性評価であった。安全性評価の詳細は Sobi.ANAKIN-301 試験 CSR に記載した。

安全性解析対象集団は、治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者から構成された。投与群は実際に投与された治験薬に基づき決定した。

被験者の内訳

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、患者の組入れが進行しなかったため、本試験は早期に終了した。患者の募集開始から 1 年 8 ヵ月後、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。このうち 1 例は誤って無作為化された被験者であり、治験薬を投与されなかった。12 例が治験薬を投与され（アナキンラ群 6 例、プラセボ群 6 例）、安全性解析対象集団に含まれた。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。なお、プラセボ群 6 例のうち 1 例は、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、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、有効性の解析に使用される改変 Intent to treat（mITT）解析対象集団から除外されたが、本被験者は安全性解析対象集団には含まれた。

治験薬を投与された 12 例（アナキンラ群 6 例、プラセボ群 6 例）のうち、アナキンラ群ではすべての被験者が 12 週間の投与を完了し、プラセボ群では投与を完了した被験者はいなかった。プラセボ群の投与中止理由は、有害事象 1 例、有効性の欠如 2 例、疾患の進行 2 例及び被験者による同意撤回 1 例であった。

2.7.4.1.1.3.3 Sobi.ANAKIN-302 試験（市販後非介入長期安全性試験）

試験の標題

全身型若年性特発性関節炎患者を対象としたアナキンラ（Kineret）の長期安全性を評価する非介入の市販後安全性試験（PASS）

目的

本試験の主要な目的は、標準的な臨床診療を受けている sJIA 患者でのアナキンラの長期安全性を、注目すべき有害事象として MAS を含めて評価することであった。

試験方法

Pharmachild の JIA レジストリから入手可能なデータを利用した、長期安全性に関する国際共同、非介入、単群、安全性監視レジストリ試験。このレジストリは、European Network of Centers for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance によって認定されている。

本試験は、2011 年 12 月に立ち上げられた Pharmachild の JIA レジストリのデータの二次使用に基づき行われた。レジストリ内では後ろ向きデータ及び前向きデータが収集された。レジストリに記録されている後向きデータでは、アナキンラの初回治療は 2004 年であった。本試験では、2018 年 9 月 30 日までにレジストリに収集されたデータを用いた。国際リウマチ学会（ILAR）分類基準（Petty et al. 1998 及び Petty et al. 2004）に従い sJIA と診断され、疾患発症後に 1 回以上アナキンラを投与された男性及び女性の患者が組み入れられた。

安全性の評価方法

本試験の評価項目は、注目すべき有害事象として MAS を含む中等度以上の非重篤な有害事象及び重篤な有害事象、並びにアナキンラの投与期間及びアナキンラの投与中止理由であった。安全性評価の詳細は Sobi.ANAKIN-302 試験 CSR に記載した。

被験者の内訳

本試験には 306 例が組み入れられた。306 例中 233 例（76.1%）はアナキンラの 30 日超の中止を少なくとも 1 回行っていた。全体で 268 件の投与中止が報告され、281 件の中止理由（複数の理由による中止があるため、中止件数と中止理由数は一致しない）が記録された。アナキンラの中止理由で最も多かったのは有効性の欠如であり、全 281 件の理由のうち 121 件（43.1%）を占めたが、全体の中止理由の 30.6%は寛解によるものであった。有害事象による投与中止は全体の 10.0%であった（中等度以上の有害事象による中止が 8.2%、軽度の有害事象による中止が 1.8%）。不耐容による投与中止は全体の 5.0%であった。有害事象又は不耐容による投与中止は、

投与期間の後半よりも、投与開始から最初の 6 ヵ月間での報告が多かった。寛解による投与中止の割合は、18 ヵ月まで経時的に上昇した。

2.7.4.1.1.3.4 990758/990779 試験［海外第 2/3 相試験（小児を対象とした 28 週間試験及び 12 ヵ月間の非盲検継続試験）］

試験の標題

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

試験方法

990758/990779 試験は、12 週間のアナキンラ投与による非盲検導入期及びレスポンダーに対する 16 週間の無作為化二重盲検プラセボ対照期（以下、盲検期）を含む、前向き多施設共同試験（990758 試験）であり、その後に 12 ヵ月間の非盲検継続期（990779 試験）を実施した。Week 12 にレスポンダーの定義を満たさなかった被験者はアナキンラの投与を中止した。継続投与試験（990779 試験）には、28 週間の投与を完了した被験者及び盲検期に疾患の再燃の定義を満たした被験者が参加可能であった。

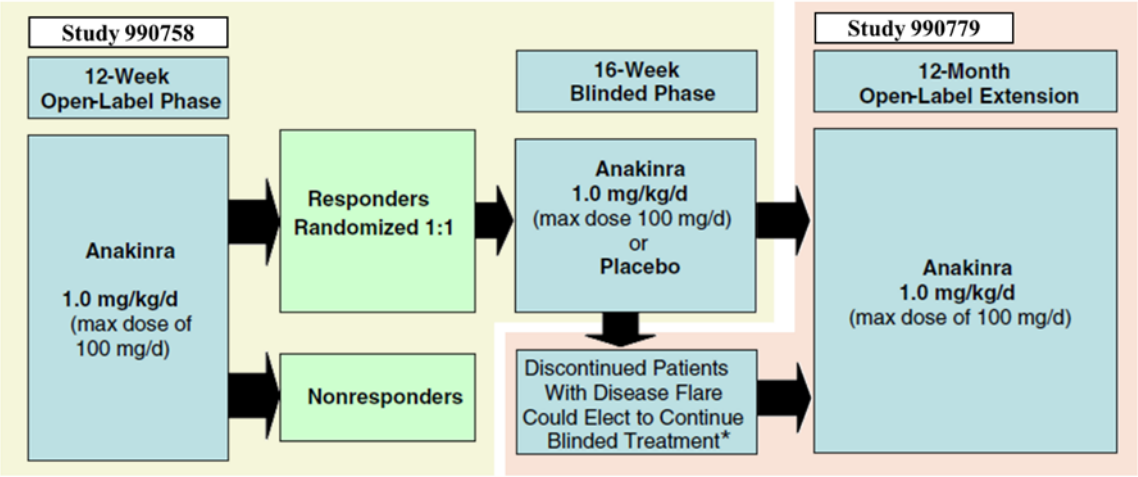
本試験は当初、少関節型、多関節型又は sJIA と診断された JIA 患者の約 200 例を登録し、アナキンラの有効性を評価するようデザインされた。登録被験者数が不十分のため、試験を中止して治験実施計画書を改訂し、主要評価項目を有効性から安全性に変更した。組入れ例数は JIA 被験者 86 例（全 JIA 被験者）であり、このうち 15 例が sJIA と診断された（sJIA 被験者）。全 JIA 被験者 86 例及び sJIA 被験者 15 例の安全性の結果を本概要に示した。

990758 試験の 16 週間の盲検期を完了した被験者は、長期継続投与試験（990779 試験）に参加可能とし、990779 試験の非盲検継続期でさらに 12 ヵ月間アナキンラ投与を受けた。990758 試験の盲検期に疾患の再燃により投与中止した被験者は、990779 試験の盲検期に移行して盲検下の治験薬投与を継続可能であった（990758 試験の無作為化で割り付けられた治験薬又は盲検下でもう一方の治験薬への切替えのいずれか）。そのため、990758/990779 試験のすべての試験期間を含む有害事象の表示では、盲検下で実薬又はプラセボが投与された被験者数は、2.7.3.2.3 項に記載された数とは異なる。

本試験は、米国、カナダ、オーストラリア、ニュージーランド及びコスタリカで実施した。

試験デザインを図 2.7.4-3 に示した。

図 2.7.4-3　長期非盲検継続期を含む 16 週間のプラセボ対照試験の試験デザイン（990758/990779 試験）



Abbreviation: d = Day.
*Patients could switch treatment arm if they chose to continue.
Source: Ilowite et al. 2009 Fig. 1 (modified)

安全性の評価方法

990758 試験及び 990779 試験の安全性評価項目は、有害事象（2.7.4.1.1.3.5 項）、臨床検査及び免疫原性による安全性評価であった。各試験の安全性評価の詳細は 990758 試験 CSR 及び 990779 試験 CSR にそれぞれ記載した。

安全性解析対象集団には治験薬を 1 回以上投与された全被験者を含み、被験者は投与された試験治療に従い解析された。本概要に示した 990758/990779 試験の有害事象は以下のとおり要約した。

- 990758 試験の非盲検導入期のデータ（全 JIA 被験者 86 例、sJIA 被験者 15 例）
- 990758/990779 試験の盲検下の投与期間の併合データ（全 JIA 被験者 61 例：アナキンラ群 33 例、プラセボ群 28 例、sJIA 被験者 13 例：アナキンラ群 10 例、プラセボ群 3 例）
- 990779 試験の非盲検継続期のデータ（全 JIA 被験者 44 例、sJIA 被験者 10 例）

被験者の内訳

全 JIA 被験者

990758 試験に組み入れた全 JIA 被験者の 86 例中 50 例（58%）が非盲検導入期を完了し、盲検期に移行した。非盲検導入期の中止例の主な中止理由は、試験治療下で発現した有害事象（TEAE）［4 例（5%）］及び被験者の同意の撤回［3 例（3%）］であった。被験者の 50 例中 31 例（62%）が盲検期を完了した［アナキンラ群 19 例（76%）、プラセボ群 12 例（48%）］。盲検期の中止例の主な中止理由は疾患の再燃であった［アナキンラ群 6 例（24%）、プラセボ群 12 例（48%）］。

990779 試験に移行した被験者は 47 例であった。47 例中 17 例は 990758 試験の盲検期中の中止例であり、継続して 990779 試験の盲検期に移行した。このうち 3 例が 990779 試験の盲検期に投与中止し、非盲検継続期に移行しなかった。これら 3 例の中止理由は、1 例が疾患の再燃による試験中止、1 例が股関節痛の悪化による同意撤回、1 例が炎症性腸疾患（治験責任医師の判断により治験薬との関連なし）に関連する管理上の判断であった。他の全被験者は盲検期を完了し、非盲検継続期に移行した。30 例は 990758 試験の盲検期の完了例であり、990779 試験の非盲検継続期に直接移行した。44 例が 990779 試験の非盲検継続期に移行し、44 例中 29 例（66%）が試験を完了した。主な中止理由は、その他（5 例、11%）、TEAE（3 例、7%）及び同意撤回（3 例、7%）であった。2 例が追跡不能となった。

sJIA 被験者（全 JIA 被験者 86 例中 15 例）

990758 試験に組み入れた sJIA 被験者の 15 例中 11 例（73%）（アナキンラ群 9 例、プラセボ群 2 例）が非盲検導入期を完了し、盲検期に移行した。11 例中 9 例（82%）が盲検期を完了した（アナキンラ群 8 例、プラセボ群 1 例）。

990779 試験に移行した被験者は 11 例であった。11 例中 2 例は 990758 試験の盲検期中の中止例であり、継続して 990779 試験の盲検期に移行した。このうち 990758 試験の盲検期にプラセボを投与された 1 例は、990779 試験の盲検期開始時にアナキンラ投与に切り替え、990779 試験の盲検期を完了した。990758 試験の盲検期にアナキンラを投与された 1 例は、90779 試験の盲検期開始時にプラセボ投与に切り替え、990779 試験の盲検期を中止した。990758 試験の盲検期の完了例の 9 例は、990779 試験の非盲検継続期に直接移行した。990779 試験の非盲検継続期に移行した 10 例中 9 例が試験を完了した。

2.7.4.1.1.3.5 有害事象の評価方法

主に医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）を用いて有害事象をコーディングした。Sobi.ANAKIN-303 試験、Sobi.ANAKIN-301 試験及び Sobi.ANAKIN-302 試験では、それぞれ MedDRA version 27.1、20.1 及び 21.1 を用いた。本概要では、同一バージョンの MedDRA/J を用いてそれぞれの試験の器官別大分類（SOC）及び PT の日本語に訳した。なお、990758/990779 試験では、有害事象は World Health Organization Adverse Reactions Terminology（WHO-ART）を用いてコーディングした。WHO-ART には感染症に関する独立した SOC が含まれないため、990758/990779 試験では、報告された有害事象が感染症の有害事象に該当するかを治験責任医師が評価した。990758/990779 試験の有害事象名の日本語訳には参考として MedDRA/J version 27.1 を用いた。

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

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

990758/990779 試験では、治験薬の初回投与から試験手順の完了までに発現した有害事象を TEAE として評価した。TEAE の解析は、2.7.4.1.1.3.4 項に記載したグループに分類して実施した。ただし、注射部位反応（ISR）（2.7.4.2.1.6.3.4 項）及び感染症（2.7.4.2.1.6.4.4 項）に分類される TEAE は、連続曝露を用いて年間発現率を算出した。なお、アナキンラの半減期は短いため、治験薬をアナキンラからプラセボに切り替えた際の持ち越し効果のリスクは小さいと考えられる。各期の TEAE 発現までの時間は、各期の治験薬投与開始日から TEAE 発現日までの時間として算出した。

注目すべき有害事象

海外での使用実績に基づき確立されたアナキンラの安全性プロファイルでは、比較的よくみられる既知のリスクとして ISR が報告されている。本概要で安全性評価の対象とした臨床試験で報告された ISR については、2.7.4.2.1.6.3 項に示す。

感染症もアナキンラの既知のリスクである（2.7.4.1.1.2 項）。本概要で安全性評価の対象とした臨床試験で報告された感染症の有害事象については 2.7.4.2.1.6.4 項に示す。

また、MAS はスチル病（特に sJIA）の重篤な合併症として知られている（Ravelli et al. 2015）。Sobi.ANAKIN-301 試験及び Sobi.ANAKIN-302 試験では MAS を注目すべき有害事象として規定した。なお、301 試験ではアナキンラの投与中に発現した MAS は重篤な有害事象として記録された。本概要に含まれる安全性データの MAS の結果については 2.7.4.2.1.6.5 項に示す。

Sobi.ANAKIN-303 試験の治験実施計画書第 [redacted] 版（被験者組入れ開始時の版）までは、MAS の他に、市販後の使用で IL-1 阻害薬を投与された sJIA 患者に報告された事象として、治験責任医師の診断に基づき、肺に関連する事象（間質性肺疾患、肺高血圧症及び肺胞蛋白症）及び好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）を注目すべき有害事象としていた。なお、その後、MAS が欧州連合（EU）の RMP で重要な潜在的リスクから除外されたため、Sobi.ANAKIN-303 試験では、治験実施計画書第 [redacted] 版以降 MAS を注目すべき有害事象から除外し、DRESS 及び肺に関連する事象を注目すべき有害事象として評価した。Sobi.ANAKIN-303 試験での DRESS の結果を 2.7.4.2.1.6.1 項、肺に関連する事象の結果を 2.7.4.2.1.6.2 項に示す。

2.7.4.1.1.3.6 部分集団解析

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

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

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

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

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

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

スチル病（sJIA 及び AOSD）患者の 15 例が無作為化され、治験薬を投与された（安全性解析対象集団）。無作為化二重盲検期間中、8 例がアナキンラ［体重 50 kg 以上の被験者には 100 mg/日、体重 50 kg 未満の被験者には 2 mg/kg/日（最大 100 mg/日）］、7 例がプラセボを投与された。無作為化二重盲検期間中は、投与量の調節は不可とした。15 例のうち、無作為化二重盲検期間中にレスキュー基準を満たした 1 例を含む 14 例が非盲検投与期間を開始し、アナキンラを投与された。非盲検投与期間中は、実際の体重に基づいて投与量が調節された。

コア期（Week 26 来院まで）

アナキンラの曝露期間の中央値は、無作為化二重盲検期間でアナキンラを投与された 8 例で 14.0 日、Week 26 来院までの非盲検投与期間でアナキンラを投与された 14 例で 167.0 日であった（表 2.7.4-2）。Week 26 来院までのアナキンラの 1 日用量の中央値は、無作為化二重盲検期間で 95.0 mg、非盲検投与期間で 98.5 mg であった（表 2.7.4-3）。

表 2.7.4-2 アナキンラの曝露期間（日）ーコア期（Week 26 来院まで）［Sobi.ANAKIN-303 試験（安全性解析対象集団）］

期間	統計量	アナキンラ (N = 8)	プラセボ/アナキンラ (N = 7)[a]	合計 (N = 15)
無作為化二重盲検期間	例数	8	-	8
	曝露期間（日）			
	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
	曝露期間（日）			
	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
	曝露期間（日）			
	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－各期間での治験薬の初回投与日）＋1

a) 無作為化二重盲検期間でプラセボ投与に割り付けられ、Week 2 来院後の非盲検投与期間でアナキンラ投与を開始した被験者
Source: Sobi.ANAKIN-303 CSR (Interim Analysis at Week 26) Table 10-4

表 2.7.4-3 アナキンラの 1 日用量（mg）ーコア期（Week 26 来院まで）［Sobi.ANAKIN-303 試験（安全性解析対象集団）］

期間	統計量	アナキンラ (N = 8)	プラセボ/アナキンラ (N = 7)[a]	合計 (N = 15)
無作為化二重盲検期間	例数	8	-	8
	1 日用量（mg）			
	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
	1 日用量（mg）			
	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
	1 日用量（mg）			
	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 日用量（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］
a) 無作為化二重盲検期間でプラセボ投与に割り付けられ、Week 2 来院後の非盲検投与期間でアナキンラ投与を開始した被験者
Source: Sobi.ANAKIN-303 CSR (Interim Analysis at Week 26) Table 10-5

コア期（Week 54 来院まで）

アナキンラの曝露期間の中央値は、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、全期間（無作為化二重盲検期間＋非盲検投与期間）でアナキンラを投与された 14 例で 365.0 日であった（表 2.7.4-4）。アナキンラの 1 日用量の中央値は、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、コア期の全投与期間（無作為化二重盲検期間＋非盲検投与期間）でアナキンラを投与された 14 例で 98.8 mg であった（表 2.7.4-5）。

表 2.7.4-4 アナキンラの曝露期間（日）ーコア期（Week 54 来院まで）［Sobi.ANAKIN-303 試験（安全性解析対象集団）］

期間	統計量	アナキンラ (N = 8)	プラセボ/アナキンラ (N = 7)[a]	合計 (N = 15)
非盲検投与期間	例数	8	6	14
	曝露期間（日）			
	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
	曝露期間（日）			
	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
a) 無作為化二重盲検期間でプラセボ投与に割り付けられ、Week 2 来院後の非盲検投与期間でアナキンラ投与を開始した被験者
Source: Sobi.ANAKIN-303 CSR (Final Analysis) Table 10-4

表 2.7.4-5 アナキンラの 1 日用量（mg）ーコア期（Week 54 来院まで）［Sobi.ANAKIN-303 試験（安全性解析対象集団）］

期間	統計量	アナキンラ (N = 8)	プラセボ/アナキンラ (N = 7)[a]	合計 (N = 15)
非盲検投与期間	例数	8	6	14
	1 日用量（mg）			
	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
	1 日用量（mg）			
	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 日用量（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］
a) 無作為化二重盲検期間でプラセボ投与に割り付けられ、Week 2 来院後の非盲検投与期間でアナキンラ投与を開始した被験者
Source: Sobi.ANAKIN-303 CSR (Final Analysis) Table 10-5

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

Sobi.ANAKIN-301 試験では、スチル病（sJIA 及び AOSD）患者 13 例が無作為化され、そのうち 12 例に治験薬が投与された（安全性解析対象集団）。後に、プラセボ群の 1 例が AOSD 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）と診断された。アナキンラが 6 例［2 mg/kg/日（最大 100 mg/日）：2 例、4 mg/kg/日（最大 200 mg/日）：4 例］に、プラセボが 6 例に 12 週間投与された。投与量は体重に合わせて調節し、試験期間中は同じ用量を維持した。

アナキンラ群の投与量の平均値（標準偏差）は 80.2（63.0）mg/日であり、投与量の中央値は 50.0 mg/日（範囲：40～200 mg/日）であった。曝露期間の平均値（標準偏差）は 85.3（2.5）日、曝露期間の中央値は 84.5 日（範囲：83～90 日）であった（表 2.7.4-6）。

表 2.7.4-6 治験薬の曝露状況［Sobi.ANAKIN-301 試験（安全性解析対象集団）］

	アナキンラ			プラセボ (N = 6)
	アナキンラ 2 mg/kg (N = 2)	アナキンラ 4 mg/kg (N = 4)	アナキンラの合計 (N = 6)	
処方された 1 日用量（mg）				
平均値（SD）	70.0 (42.4)	85.0 (76.8)	80.0 (62.9)	0.0 (0.0)
中央値（最小値、最大値）	70.0 (40, 100)	50.0 (40, 200)	50.0 (40, 200)	0.0 (0, 0)
実際に投与された 1 日用量（mg）				
平均値（SD）	70.6 (43.3)	85.0 (76.8)	80.2 (63.0)	0.0 (0.0)
中央値（最小値、最大値）	70.6 (40, 101)	50.0 (40, 200)	50.0 (40, 200)	0.0 (0, 0)
曝露期間（日）				
平均値（SD）	84.5 (2.1)	85.8 (2.9)	85.3 (2.5)	20.5 (13.1)
中央値（最小値、最大値）	84.5 (83, 86)	84.5 (84, 90)	84.5 (83, 90)	19.0 (6, 41)

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 日用量は 2 mg/kg/日で 100 mg、4 mg/kg/日で 200 mg
Source: Sobi.ANAKIN-301 CSR Table 10.6

2.7.4.1.2.3 Sobi.ANAKIN-302 試験（市販後非介入長期安全性試験）

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

全体として、306 例の被験者が計 360 コースのアナキンラ投与を受け、1 コースの投与期間の平均値（標準偏差）は 17.0（21.1）ヵ月であり、投与期間の中央値は 8.9 ヵ月（第一四分位数：3.1 ヵ月、第三四分位数：23.5 ヵ月）であった［Sobi.ANAKIN-302 試験 CSR Table 19］。投与期間の最小値は 0.2 ヵ月、最大値は 109.9 ヵ月であった。

本試験ではアナキンラの投与量でなく曝露期間が記録されたが、処方された用量は一般的にChildhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance（CARRA）（DeWitt et al. 2012、Kimura et al. 2014）などの海外の治療ガイドラインに記載された用法・用量や海外のスチル病の公表文献に記載された用法・用量に従ったと考えられる。

2.7.4.1.2.4 990758/990779 試験［海外第 2/3 相試験（小児を対象とした 28 週間試験及び 12 ヵ月間の非盲検継続試験）］

990758/990779 試験では、1 つ以上の試験期間で全被験者にアナキンラ 1 mg/kg/日（最大 100 mg）が皮下投与された。試験期間中の用量調節は不可とした。

sJIA 被験者

990758/990779 試験の試験期間別の sJIA 被験者数を表 2.7.4-7 に示した。試験に組み入れた 15 例中 11 例が 990758 試験の非盲検導入期を完了し、盲検期に無作為化された。盲検期にプラセボ群に 2 例が、アナキンラ群に 9 例が組み入れられた。15 例中 9 例（60%）が 990758/990779 試験をすべて完了した。

表 2.7.4-7 試験期間別の sJIA 被験者数（990758/990779 試験）

	990758 Open label anakinra	990758+990779 Blinded anakinra	990758+990779 Blinded Placebo	990779 Open label anakinra
Number of patients	15	9	2	10

Abbreviation: sJIA = Systemic juvenile idiopathic arthritis.
Source: international CTD for NDA M2.7.4 Table 2.7.4-46

990758/990779 試験では、sJIA 被験者のアナキンラ曝露の合計は 15.55 人年であった。990758 試験の盲検期では 9 例がアナキンラ投与、2 例がプラセボ投与を受けた。このうち 2 例（アナキンラ投与 1 例、プラセボ投与 1 例）は 990758 試験の盲検期を中止したために 990779 試験の盲検期に移行した。その際、2 例のいずれも投与する治験薬を切り替えたため、990758/990779 試験の盲検期全体では、アナキンラ投与を受けた被験者は 10 例、プラセボ投与を受けた被験者は 3 例となった。990758/990779 試験の盲検期全体でのアナキンラ群及びプラセボ群の曝露量は、それぞれ 2.77 人年及び 0.51 人年であり、これは sJIA 被験者で 990758 試験の盲検期開始時の割付けに投与群間で偏りが認められたためと考えられる（表 2.7.4-8）。

表 2.7.4-8 投与期間別の曝露［990758/990779 試験 sJIA 被験者（安全性解析対象集団）］

	Total exposure [a]			Continuous exposure [b]			Blinded phase [c]			
Duration of treatment (weeks)	N	%	Patient-years	N	%	Patient-years	Anakinra		Placebo	
							N	Patient-years	N	Patient-years
>0 - 12 weeks	15	100.0	3.07	15	100.0	3.07	10	2.11	3	0.43
>12 - 28 weeks	13	86.67	3.12	12	80.00	2.54	8	0.66	1	0.08
>28 - 56 weeks	10	66.67	5.31	8	53.33	4.29	-	-	-	-
>56 weeks	9	60.00	4.04	8	53.33	3.88	-	-	-	-
TOTAL	15	100.0	15.55	15	100.0	13.78	10	2.77	3	0.51

Abbreviations: N = Number of patients; sJIA = Systemic juvenile idiopathic arthritis.
a) TOTAL exposure (to anakinra) is calculated by summing all days under anakinra from the 3 study phases (Open Phase 990758, Blinded Phase 990758/990779 and Open Phase 990779).
b) Continuous exposure (to anakinra) includes days on anakinra without interruption. Patients who were on Placebo at any point during the Blinded phase only contributed with the days prior to Placebo treatment.
c) Combines the exposure to the same treatment from Blinded Phase 990758 and Blinded Phase 990779.
% patients for the TOTAL exposure and for the CONTINUOUS exposure are calculated with respect to the number of patients that started Open Phase 990758.
Source: international CTD for NDA M2.7.4 Table 2.7.4-47

全 JIA 被験者

本試験には全 JIA 被験者として 86 例が組み入れられ、50 例が 990758 試験の非盲検導入期を完了した。盲検期では、50 例中 25 例がアナキンラ群に、25 例がプラセボ群に組み入れられた。盲検期終了時に、盲検下でアナキンラ及びプラセボを投与された被験者は、それぞれ 33 例及び 28 例であった。44 例が 990779 試験に参加し、29 例が非盲検期を完了した。990758/990779 試験のアナキンラの合計曝露量は 62.8 人年であった。

年齢及び性別ごとの曝露

sJIA 被験者

sJIA 集団の性別及びベースライン時の年齢区分別の曝露量を表 2.7.4-9 に示した。投与開始時の年齢が 12 歳未満の被験者が 9 例、12 歳以上の被験者が 6 例であった。投与期間の平均値は 12 歳未満の群で 55.79 週間及び 12 歳以上の群で 51.55 週間であり同程度であったが、各群の被験者数から予測できるとおり曝露量の合計は 12 歳未満の群で高かった（12 歳未満 9.62 人年、12 歳以上 5.93 人年）。性別は女性 7 例、男性 8 例であり、人年及びアナキンラの平均投与週数として測定した曝露量は男女で同程度であった。

表 2.7.4-9 投与開始時の年齢別の曝露量［990758/990779 試験 sJIA 被験者（安全性解析対象集団）］

				Duration of treatment (weeks)		
Age at 1st dose	Gender	No. of pts exposed to anakinra	Patient-years	Min	Max	Mean
2 - <12 years	Female	5	5.20	12.86	84.71	54.23
	Male	4	4.43	4.14	81.57	57.75
	All subjects	9	9.62	4.14	84.71	55.79
12 - 18 years	Female	2	1.60	0.29	83.14	41.71
	Male	4	4.33	12.14	80.43	56.46
	All subjects	6	5.93	0.29	83.14	51.55
All ages	Female	7	6.80	0.29	84.71	50.65
	Male	8	8.76	4.14	81.57	57.11
	All subjects	15	15.55	0.29	84.71	54.10

Abbreviation: sJIA = Systemic juvenile idiopathic arthritis.
Note: Duration of treatment is calculated by summing up all anakinra exposure (in studies 990758 and 990779); patients who were randomized to Placebo or switched from anakinra treatment to Placebo during the blinded phase, contribute with the initial period on open label in study 990758, in addition to the days on active treatment in the blinded phase (if any) and the period on open label in study 990779.
Source: international CTD for NDA M2.7.4 Table 2.7.4-48

全 JIA 被験者

JIA の全試験対象集団では、組入れ時の年齢が 12 歳未満の被験者が 43 例、12 歳以上の被験者が 43 例であった。投与期間の平均値は 12 歳未満の群（42.19 週間）と比較して 12 歳以上の群（33.96 週間）で短かった。被験者の大部分（73%）は女性であった。その結果、人年で示した曝露量は男性（18.78 週）より女性（43.98 週）で大きかったが、投与期間の平均値は女性（36.43 週間）より男性（42.60 週間）で長かった（international CTD for NDA M2.7.4 Table 2.7.4 - 127）。

2.7.4.1.3 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

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

被験者 15 例のうち男性は 2 例、女性は 13 例であった。発症時の年齢は 5 例（33.3%）が 16 歳未満（sJIA）であり、10 例（66.7%）が 16 歳以上（AOSD）であった。sJIA 患者はプラセボ群（1 例）と比較して、アナキンラ群（4 例）に多く割り付けられた。体重の中央値は、アナキンラ群で 48.50 kg（範囲：10.3～94.4 kg）、プラセボ群で 53.30 kg（範囲：12.5～89.2 kg）であった。登録時にグルココルチコイドを投与されていた被験者は、アナキンラ群の 4 例（50.0%）及びプラセボ群の 4 例（57.1%）の計 8 例（53.3%）であった（表 2.7.4-10）。

表 2.7.4-10　人口統計学的特性及びその他の基準値の特性－コア期［Sobi.ANAKIN-303 試験（FAS）］

	アナキンラ (N = 8)	プラセボ/アナキンラ (N = 7)[e]	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, 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)
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)

	アナキンラ (N = 8)	プラセボ/アナキンラ (N = 7)[e]	合計 (N = 15)
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/日）			
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。
e) 無作為化二重盲検期間でプラセボ投与に割り付けられ、Week 2 来院後の非盲検投与期間でアナキンラ投与を開始した被験者
Source: Sobi.ANAKIN-303 CSR (Final Analysis) Table 10-3

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

ベースライン時、アナキンラ群の年齢の平均値（標準偏差）は 12.3（19.3）歳であり、中央値は 4.5 歳（範囲：1～51 歳）であった。アナキンラ群の 6 例中 4 例（66.7%）が男性であった（表 2.7.4-11）。

表 2.7.4-11 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性［Sobi.ANAKIN-301 試験（安全性解析対象集団）］

	アナキンラ (N = 6)	プラセボ (N = 6)	合計 (N = 12)
年齢（歳）			
例数	6	6	12
平均値（SD）	12.3 (19.3)	23.8 (25.9)	18.1 (22.6)
中央値（最小値、最大値）	4.5 (1, 51)	16.0 (3, 71)	6.5 (1, 71)
性別、例数（%）			
男性	4 (66.7)	2 (33.3)	6 (50.0)

女性	2 (33.3)	4 (66.7)	6 (50.0)
人種、例数（%）			
白人	5 (83.3)	4 (66.7)	9 (75.0)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (25.0)
民族、例数（%）			
ヒスパニック又はラテン系	1 (16.7)	0	1 (8.3)
非ヒスパニック又は非ラテン系	5 (83.3)	6 (100.0)	11 (91.7)
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	3	4
平均値（SD）	86.2	65.3 (3.6)	70.5 (10.9)
中央値（最小値、最大値）	86.2 (86, 86)	65.9 (61, 69)	67.3 (61, 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	3	4
平均値（SD）	168.0	165.1 (7.6)	165.8 (6.4)
中央値（最小値、最大値）	168.0 (168, 168)	165.1 (158, 173)	166.6 (158, 173)

略語：SD＝標準偏差
a) 診断時の年齢別
Source: Sobi.ANAKIN-301 CSR Table 14.1.4.1

安全性解析対象の 12 例中 8 例が sJIA 被験者であり、アナキンラ群の 6 例中 5 例が疾患発症時に 16 歳未満であった。アナキンラ群の罹患期間の平均値（標準偏差）は 23.3（29.9）日であり、中央値は 7.0 日（範囲：1～65 日）であった（表 2.7.4-12）。投与群間で既往歴に顕著な差はなかった。

表 2.7.4-12 スチル病（sJIA 及び AOSD）の疾患特性［Sobi.ANAKIN-301 試験（安全性解析対象集団）］

	アナキンラ (N = 6)	プラセボ (N = 6)	合計 (N = 12)
スチル病診断時の年齢（歳）			
被験者数	6	6	12
平均値（SD）	12.2 (19.4)	23.8 (25.9)	18.0 (22.7)
中央値（最小値、最大値）	4.0 (1, 51)	16.0 (3, 71)	6.5 (1, 71)
スチル病発症時の年齢、被験者数（%）			

	アナキンラ (N = 6)	プラセボ (N = 6)	合計 (N = 12)
16 歳未満	5 (83.3)	3 (50.0)	8 (66.7)
16 歳以上	1 (16.7)	3 (50.0)	4 (33.3)
発症期間[a]（日）			
被験者数	6	6	12
平均値（SD）	109.0 (78.0)	96.2 (157.1)	102.6 (118.4)
中央値（最小値、最大値）	84.5 (31, 222)	35.5 (12, 415)	54.0 (12, 415)
罹患期間（日）			
被験者数	6	6	12
平均値（SD）	23.3 (29.9)	11.5 (22.8)	17.4 (26.1)
中央値（最小値、最大値）	7.0 (1, 65)	2.0 (1, 58)	2.5 (1, 65)

略語：AOSD＝成人発症スチル病、SD＝標準偏差、sJIA＝全身型若年性特発性関節炎
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。
Source: Sobi.ANAKIN-301 CSR Table 14.1.4.2

2.7.4.1.3.3 Sobi.ANAKIN-302 試験（市販後非介入長期安全性試験）

Sobi.ANAKIN-302 試験では、被験者の 97.7%は欧州、2.3%はアジアの施設で登録された患者であった。大部分が白人であった（70.6%）。女性と男性の割合は同程度であり、アナキンラ初回投与時の年齢の中央値は 8.0 歳であった。アナキンラ初回投与時に MAS の既往歴を有していた被験者の割合は 3.3%（10/306 例）であった。

Sobi.ANAKIN-302 試験の人口統計学的特性及びその他の基準値の特性を表 2.7.4-13、アナキンラの投与期間及び中止に関する詳細は Sobi.ANAKIN-302 試験 CSR Table 19 及び Table 20 に示した。

表 2.7.4-13 ベースライン時（投与開始時）の人口統計学的特性及びその他の基準値の特性（Sobi.ANAKIN-302 試験）

	Complete set	Long-term treatment set-12	Long-term treatment set-18	Long-term treatment set-24
N, (%)	306	141 (46.1)	104 (34.0)	86 (28.1)
Female, n (%)	154 (50.3)	60 (42.6)	45 (43.3)	37 (43.0)
Male, n (%)	152 (49.7)	81 (57.4)	59 (56.7)	49 (57.0)
Age (years)[b], mean (sd, min, max) median (q1,q3)	8.2 (4.7, 0.8, 20.3) 8.0 (4.0, 11.8)	8.5 (4.6, 0.8, 20.3) 8.5 (4.6, 11.9)	8.6 (4.2, 0.8, 19.3) 8.5 (4.9, 11.4)	8.6 (4.1, 1.0, 19.3) 8.5 (4.9, 11.1)
Age groups, n (%)				
Infant (< 2 years)	22 (7.2)	7 (5.0)	2 (1.9)	1 (1.2)
Child (2 years - <12 years)	210 (68.6)	100 (70.9)	81 (77.9)	68 (79.1)
Adolescent (12 years - <18 years)	69 (22.6)	31 (22.0)	19 (18.3)	16 (18.6)
Adult (≥ 18 years)	5 (1.6)	3 (2.1)	2 (1.9)	1 (1.2)

	Complete set	Long-term treatment set-12	Long-term treatment set-18	Long-term treatment set-24
N, (%)	306	141 (46.1)	104 (34.0)	86 (28.1)
Time since sJIA onset (years), mean (sd, min, max) median (q1,q3)	2.0 (3.0, 0.0, 16.0) 0.6 (0.2, 2.2)	2.3 (2.8, 0.0, 15.6) 1.1 (0.4, 3.4)	2.7 (2.9, 0.0, 15.6) 1.5 (0.6, 4.3)	2.8 (3.0, 0.0, 15.6) 1.5 (0.6, 4.3)
Time since sJIA diagnosis (years), mean (sd, min, max) median (q1,q3)	1.7 (2.9, 0.0, 15.0) 0.3 (0.0, 1.9)	2.0 (2.7, 0.0, 15.0) 0.8 (0.1, 3.0)	2.4 (2.8, 0.0, 15.0) 1.1 (0.2, 3.8)	2.5 (2.9, 0.0, 15.0) 1.3 (0.2, 4.0)
Time from sJIA onset to first visit (years)[c], mean (sd, min, max) median (q1,q3)	0.9 (1.9, 0.0, 14.9) 0.2 (0.0, 0.8)	0.9 (2.0, 0.0, 14.9) 0.2 (0.1, 0.8)	1.0 (2.2, 0.0, 14.9) 0.2 (0.1, 0.9)	1.1 (2.4, 0.0, 14.9) 0.2 (0.1, 0.8)
Patients with History of MAS, n (%)	10 (3.3)	6 (4.2)	5 (4.8)	4 (4.6)
Country of clinic, n (%)				
Croatia	1 (0.3)	0	0	0
Denmark	19 (6.2)	9 (6.4)	6 (5.8)	4 (4.6)
France	49 (16.0)	18 (12.8)	11 (10.6)	9 (10.5)
Germany	1 (0.3)	1 (0.7)	1 (1.0)	1 (1.2)
Greece	11 (3.6)	3 (2.1)	3 (2.9)	3 (3.5)
Hungary	2 (0.6)	0	0	0
Israel	3 (1.0)	1 (0.7)	1 (1.0)	1 (1.2)
Italy	57 (18.6)	33 (23.4)	27 (26.0)	20 (23.3)
Latvia	1 (0.3)	1 (0.7)	1 (1.0)	1 (1.2)
Netherlands	77 (25.2)	26 (18.4)	16 (15.4)	14 (16.3)
Norway	12 (3.9)	7 (5.0)	6 (5.8)	5 (5.8)
Romania	1 (0.3)	1 (0.7)	1 (1.0)	1 (1.2)
Saudi Arabia	4 (1.3)	2 (1.4)	2 (1.9)	2 (2.3)
Spain	46 (15.0)	23 (16.3)	17 (16.3)	14 (16.3)
Switzerland	22 (7.2)	16 (11.3)	12 (11.5)	11 (12.8)
Ethnicity, n (%)				
Caucasian	216 (70.6)	97 (68.8)	75 (72.1)	60 (69.8)
Other	90 (29.4)	44 (31.2)	29 (27.9)	26 (30.2)

Abbreviations: MAS = Macrophage activation syndrome; max = maximum value; min = minimum value; N = number of patients; q1 = the first quartile; q3 = the third quartile; SD = Standard deviation; sJIA = Systemic juvenile idiopathic arthritis.
a) Baseline date may be postponed for the long-term treatment set 12, 18 and 24.
b) Age at baseline for the complete set. Age at baseline or at index date for the long-term treatment set 12,18 and 24.
c) First visit in the clinic center.
Source: Sobi.ANAKIN-302 CSR Table 1

2.7.4.1.3.4 990758/990779 試験［海外第 2/3 相試験（小児を対象とした 28 週間試験及び 12 ヵ月間の非盲検継続試験）］

sJIA 被験者

990758 試験の非盲検導入期に組み入れられた sJIA 被験者 15 例のうち、約半数（7 例）が女性であり、約半数（8 例）が白人であった。990758 試験の非盲検導入期の開始時の年齢は 3～17 歳であり、平均値は 10.6 歳であった（表 2.7.4-14）。9 例（60%）は 12 歳未満であった（表 2.7.4-9）。

表 2.7.4-14 人口統計学的特性及びその他の特性（990758/990779 試験 sJIA 被験者）

	990758 Open-label (N = 15)	990758+990779 Blind anakinra (N = 10)	990758+990779 Blind Placebo (N = 3)	990779 Open-label (N = 10)
Sex n (%)				
Male	8 (53.3)	5 (50.0)	2 (66.7)	6 (60.0)
Female	7 (46.7)	5 (50.0)	1 (33.3)	4 (40.0)
Race n (%)				
White or Caucasian	8 (53.3)	6 (60.0)	2 (66.7)	5 (50.0)
Black or African American	1 (6.7)	1 (10.0)		1 (10.0)
Hispanic or Latino	5 (33.3)	3 (30.0)	1 (33.3)	4 (40.0)
American Indian or Alaska Native	1 (6.7)			
Age (years)				
n	15	10	3	10
Mean	10.60 (4.29)	10.80 (4.64)	11.67 (2.89)	11.40 (4.62)
Median	11	11	10	12
Min, Max	3, 17	3, 17	10, 15	4, 18
Weight at baseline (kg)				
n	15	10	3	10
Mean	34.61 (17.19)	37.77 (20.22)	39.47 (27.77)	39.24 (20.68)
Median	32	39.05	26	45.55
Min, Max	12.4, 71.4	12.4, 71.4	21, 71.4	12.5, 74.9
Height at baseline (cm)				
n	14	10	3	10
Mean	132.49 (26.78)	135.64 (30.35)	137.33 (24.66)	136.66 (30.75)
Median	133.9	140.55	133.2	145.9
Min, Max	82, 170.7	82, 170.7	115, 163.8	83, 171.5

Abbreviations: Max = maximum value; Min = minimum value; N = Number of patients; sJIA = Systemic juvenile idiopathic arthritis.
Source: international CTD for NDA M2.7.4 Table 2.7.4-51

全 JIA 被験者

990758 試験の非盲検導入期に組み入れた全 JIA 被験者の 86 例のうち、約半数は白人（53%）であり、大部分が女性（73%）であった（990758 試験 CSR Table 14-1）。年齢は 3～17 歳であり、全体の平均値は 11.5 歳であった。43 例（50%）が 12 歳未満であった（international CTD for NDA M2.7.4 Table 2.7.4 - 128）。

2.7.4.1.4 曝露状況及び人口統計学的特性に関する結論

Sobi.ANAKIN-303 試験では、被験者の発症時の年齢は 5 例（33.3%）が 16 歳未満（sJIA）であり、10 例（66.7%）が 16 歳以上（AOSD）であった。アナキンラの 1 日用量の中央値は、無作為化二重盲検期間で 95.0 mg、Week 26 来院までの非盲検投与期間で 98.5 mg、Week 54 来院までの非盲検投与期間で 98.8 mg、コア期の全投与期間（無作為化二重盲検期間＋非盲検投与期間）で 98.8 mg であった。

Sobi.ANAKIN-302 試験は、JIA レジストリの入手可能なデータを用いて実施した市販後非介入長期安全性試験である。Sobi.ANAKIN-302 試験の安全性データは ILAR 分類基準に基づく sJIA 患者 306 例から得られている。本試験には、Pharmachild の JIA レジストリから抽出された、2004 年以降に登録された sJIA 診断を受けた全患者を含めた。そのため、本試験の患者集団は、治療対象となる小児患者集団を的確に反映している。

アナキンラの開始用量は、小児患者で 1～2 mg/kg/日（最大 100 mg/日）、成人患者で 100 mg/日がほとんどであった。なお、Sobi.ANAKIN-301 試験では、開始用量として 4 例に 4 mg/kg/日が投与された。990758/990779 試験では、1 つ以上の試験期間で全被験者にアナキンラ 1 mg/kg/日（最大 100 mg/日）が皮下投与された。990758 試験非盲検導入期の sJIA 被験者での開始時の年齢は 3～17 歳であり、平均値は 10.6 歳であった。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 有害事象の概要

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

無作為化二重盲検期間

無作為化二重盲検期間での TEAE の概要を表 2.7.4-15 に示した。

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

表 2.7.4-15 TEAE 発現例数の概要ー無作為化二重盲検期間［Sobi.ANAKIN-303 試験（安全性解析対象集団）］

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

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

非盲検投与期間（Week 26 来院まで）

Week 26 来院までの非盲検投与期間に発現した TEAE の概要を表 2.7.4-16 に示した。

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

表 2.7.4-16 TEAE 発現例数の概要ー非盲検投与期間（Week 26 来院まで）［Sobi.ANAKIN-303 試験（安全性解析対象集団）］

	アナキンラ (N = 8)	プラセボ/アナキンラ (N = 6)[a]	合計 (N = 14)
	被験者数（%）［件数］	被験者数（%）［件数］	被験者数（%）［件数］
すべての TEAE	6 (75.0) [30]	6 (100.0) [23]	12 (85.7) [53]
重度の TEAE	2 (25.0) [2]	0 [0]	2 (14.3) [2]

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

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

コア期

コア期（無作為化二重盲検期間、非盲検投与期間及び安全性追跡調査）での TEAE の概要を表 2.7.4-17 に示した。

コア期では、TEAE は全体で 15 例（100.0%）に 101 件発現した。治験薬と関連ありと判断された TEAE は 11 例（73.3%）に 28 件発現した。重度の TEAE は 4 例（26.7%）に 5 件、重篤な TEAE は 6 例（40.0%）に 7 件発現した。死亡に至った TEAE、治験薬と関連ありと判断された重篤な TEAE、SUSAR 及び注目すべき有害事象［DRESS 又は肺に関連する事象（間質性肺疾患、肺高血圧症及び肺胞蛋白症）］は認められなかった。治験薬の投与中止に至った TEAE は 3 例（20.0%）に 3 件発現した。MAS は、非盲検投与期間に 1 例に発現した（PT：血球貪食性リンパ組織球症）。本事象は重度かつ重篤と評価されたが、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。本事象により治験薬は投与中止となり、転帰は軽快であった（2.7.4.2.1.6.5.1 項）。医療機器の不具合による TEAE は認められなかった。

コア期のうち、無作為化二重盲検期間に発現した TEAE の概要は表 2.7.4-15 に示した。非盲検投与期間（Week 54 来院まで）に発現した TEAE の概要は、2.7.6.2.2.5.2.1 項に示した。安全性追跡調査期間では、TEAE は全体で安全性追跡調査期間に移行した 8 例中 5 例（62.5%）に 12 件

発現し、重篤な有害事象が 1 例に 1 件報告された［Sobi.ANAKIN-303 CSR (Final Analysis) Listing 16.2.7.1.1］。

表 2.7.4-17 TEAE 発現例数の概要ーコア期［Sobi.ANAKIN-303 試験（安全性解析対象集団）］

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

略語：DRESS＝好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応、SUSAR＝予期しない重篤な副作用の疑い、TEAE＝試験治療下で発現した有害事象
Week 58 来院（継続期へ移行しなかった被験者）又は Week 54 来院（継続期へ移行した被験者）までに発現したすべての有害事象のデータを示した。
各カテゴリでは 1 件以上の事象を発現した被験者数を示した。
同一のカテゴリで複数の事象を発現した被験者は、そのカテゴリで 1 回のみカウントした。
a) 死亡を含む重篤な TEAE を収集したが、死亡は報告されなかった。
b) 治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された事象。
c) 無作為化二重盲検期間でプラセボ投与に割り付けられ、Week 2 来院後の非盲検投与期間でアナキンラ投与を開始した被験者。
Source: Sobi.ANAKIN-303 CSR (Final Analysis) Table 12-3

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

Sobi.ANAKIN-301 試験で認められた TEAE の概要を表 2.7.4-18 に示した。

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

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

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

表 2.7.4-18 TEAE の概要［Sobi.ANAKIN-301 試験（安全性解析対象集団）］

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

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

2.7.4.2.1.1.3 Sobi.ANAKIN-302 試験（市販後非介入長期安全性試験）

Sobi.ANAKIN-302 試験全体で、201 件の有害事象（中等度以上の非重篤な有害事象及び重篤な有害事象を含む）が認められた。100 人年あたりの発現率は 39.5 件であった。有害事象の発現率はアナキンラ投与開始から最初の 6 ヵ月間が最も高く、その後は経時的に低下した。有害事象が最も多く報告された MedDRA SOC は、「感染症および寄生虫症」（52 件、発現率=10.2 件/100 人年）であり、次いで「皮膚および皮下組織障害」（25 件、発現率=4.9 件/100 人年）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（23 件、発現率=4.5 件/100 人年）及び「胃腸障害」（18 件、発現率=3.5 件/100 人年）であった。

2.7.4.2.1.1.4 990758/990779 試験［海外第 2/3 相試験（小児を対象とした 28 週間試験及び 12 ヵ月間の非盲検継続試験）］

sJIA 被験者

990758/990779 試験の sJIA 被験者で発現した TEAE の概要を表 2.7.4-19 に示した。

990758/990779 試験の試験期間中に死亡した被験者はいなかった。

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

盲検期の TEAE 発現率は、アナキンラ群（15.9 件/人年）よりプラセボ群（23.7 件/人年）で高かった。しかし、プラセボを投与された被験者は 3 例のみのため、明確な結論に至らなかった。なお、全 JIA 被験者での盲検期の TEAE 発現率はアナキンラ群とプラセボ群で同程度であった（international CTD for NDA M2.7.4 Table 2.7.4 - 143）。

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

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

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

表 2.7.4-19 TEAE の概要［990758/990779 試験 sJIA 被験者（安全性解析対象集団）］

	990758 Open Label (N = 15, TDUR = 3.1)		990758+990779 Blinded anakinra (N = 10, TDUR = 2.8)		990758+990779 Blinded Placebo (N = 3, TDUR = 0.5)		990779 Open Label (N = 10, TDUR = 9.7)	
Category	n (%)	F (R)	n (%)	F (R)	n (%)	F (R)	n (%)	F (R)
Any treatment-emergent AE	14 (93.3)	66 (21.3)	6 (60.0)	44 (15.9)	2 (66.7)	12 (23.7)	9 (90.0)	69 (7.1)
Severe treatment-emergent AE	0	0	1 (10.0)	1 (0.4)	0	0	1 (10.0)	3 (0.3)
Death	0	0	0	0	0	0	0	0
Other serious TEAE	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	2 (0.2)
TEAE leading to permanent discontinuation of study drug	1 (6.7)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
TEAE leading to temporary discontinuation of study drug	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: F = Number of adverse events; n = Number of patients; R = Number of events divided by total duration of treatment across all patients; sJIA = Systemic juvenile idiopathic arthritis; TDUR = Total duration of follow-up across all patients in years.
Source: international CTD for NDA M2.7.4 Table 2.7.4-94

全 JIA 被験者

sJIA 被験者と同様に、全体集団でも試験期間中に TEAE の年間発現率が低下した。TEAE の大部分は 990758 試験の非盲検導入期に報告され（80 例、541 件）、TEAE の発現率は 28.8 件/人年であった。

全体集団の盲検期の TEAE の発現率は、アナキンラ群 12.7 件/人年及びプラセボ群 15.1 件/人年と投与群間で同程度であり、990779 試験の非盲検継続期では 5.7 件（30 例、204 件）に減少した。

重篤な TEAE は 990758 試験の非盲検導入期に 3 例で 3 件、盲検期に 1 例で 1 件、990779 試験の非盲検継続期に 2 例で 3 件の計 7 件が認められ、すべてアナキンラを投与された被験者であった。

990758/990779 試験の全 JIA 被験者の有害事象の概要を international CTD for NDA M2.7.4 Table 2.7.4 - 143 に示した。

2.7.4.2.1.1.5 まとめ

Sobi.ANAKIN-303 試験は日本人患者を対象とした試験であった。日本人集団（Sobi.ANAKIN-303 試験）で認められた TEAE、重篤な TEAE、注目すべき有害事象の TEAE 及び中止に至った TEAE の発現割合は、外国人患者を対象とした Sobi.ANAKIN-301 試験と一貫していた。日本人集団に特有の安全性上の懸念は認められなかった。

2.7.4.2.1.2 比較的よく見られる有害事象

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

無作為化二重盲検期間

無作為化二重盲検期間に発現した TEAE を SOC 及び PT 別に表 2.7.4-20 に示した。

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

表 2.7.4-20 SOC 及び PT 別の TEAE－無作為化二重盲検期間［Sobi.ANAKIN-303 試験（安全性解析対象集団）］

SOC PT MedDRA	アナキンラ (N = 8) 被験者数（%） ［件数］	プラセボ (N = 7) 被験者数（%） ［件数］	合計 (N = 15) 被験者数（%） ［件数］
すべての TEAE	6 (75.0) [11]	3 (42.9) [3]	9 (60.0) [14]
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (62.5) [8]	0 [0]	5 (33.3) [8]
適用部位紅斑	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (6.7) [1]
注射部位反応	4 (50.0) [7]	0 [0]	4 (26.7) [7]
感染症および寄生虫症	1 (12.5) [1]	1 (14.3) [1]	2 (13.3) [2]
COVID-19	0 [0]	1 (14.3) [1]	1 (6.7) [1]
サイトメガロウイルス血症	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (6.7) [1]
精神障害	2 (25.0) [2]	0 [0]	2 (13.3) [2]
不眠症	2 (25.0) [2]	0 [0]	2 (13.3) [2]
皮膚および皮下組織障害	0 [0]	2 (28.6) [2]	2 (13.3) [2]
皮脂欠乏症	0 [0]	2 (28.6) [2]	2 (13.3) [2]

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

MedDRA version 27.1
Source: Sobi.ANAKIN-303 CSR (Final Analysis) Table 12-4

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

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

非盲検投与期間（Week 26 来院まで）

Week 26 来院までの非盲検投与期間に発現した TEAE を SOC 及び PT 別に表 2.7.4-21 に示した。

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

SOC「感染症および寄生虫症」の TEAE は、7 例（50.0%）で認められた。

表 2.7.4-21 SOC 及び PT 別の TEAE－非盲検投与期間（Week 26 来院まで）［Sobi.ANAKIN-303 試験（安全性解析対象集団）］

SOC PT MedDRA	アナキンラ (N = 8) 被験者数（%） ［件数］	プラセボ/アナキンラ (N = 6)[a] 被験者数（%） ［件数］	合計 (N = 14) 被験者数（%） ［件数］
すべての TEAE	6 (75.0) [30]	6 (100.0) [23]	12 (85.7) [53]
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (50.0) [9]	5 (83.3) [10]	9 (64.3) [19]
胸痛	0 [0]	1 (16.7) [1]	1 (7.1) [1]
注射部位反応	4 (50.0) [9]	5 (83.3) [9]	9 (64.3) [18]
肝胆道系障害	0 [0]	1 (16.7) [1]	1 (7.1) [1]
高ビリルビン血症	0 [0]	1 (16.7) [1]	1 (7.1) [1]
感染症および寄生虫症	5 (62.5) [11]	2 (33.3) [4]	7 (50.0) [15]
COVID-19	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (7.1) [1]
サイトメガロウイルス感染	0 [0]	1 (16.7) [1]	1 (7.1) [1]
毛包炎	0 [0]	1 (16.7) [1]	1 (7.1) [1]
手足口病	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (7.1) [1]
インフルエンザ	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (7.1) [1]
上咽頭炎	2 (25.0) [3]	1 (16.7) [1]	3 (21.4) [4]
爪囲炎	1 (12.5) [1]	1 (16.7) [1]	2 (14.3) [2]
上気道感染	1 (12.5) [4]	0 [0]	1 (7.1) [4]

SOC PT MedDRA	アナキンラ (N = 8) 被験者数（%） ［件数］	プラセボ/アナキンラ (N = 6)[a] 被験者数（%） ［件数］	合計 (N = 14) 被験者数（%） ［件数］
臨床検査	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (7.1) [1]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (7.1) [1]
代謝および栄養障害	1 (12.5) [2]	2 (33.3) [2]	3 (21.4) [4]
脂質異常症	1 (12.5) [1]	1 (16.7) [1]	2 (14.3) [2]
ステロイド糖尿病	1 (12.5) [1]	1 (16.7) [1]	2 (14.3) [2]
筋骨格系および結合組織障害	2 (25.0) [3]	1 (16.7) [2]	3 (21.4) [5]
関節痛	0 [0]	1 (16.7) [1]	1 (7.1) [1]
乾癬性関節症	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (7.1) [1]
スチル病	2 (25.0) [2]	0 [0]	2 (14.3) [2]
腱鞘炎	0 [0]	1 (16.7) [1]	1 (7.1) [1]
精神障害	1 (12.5) [1]	1 (16.7) [1]	2 (14.3) [2]
うつ病	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (7.1) [1]
不眠症	0 [0]	1 (16.7) [1]	1 (7.1) [1]
皮膚および皮下組織障害	2 (25.0) [3]	3 (50.0) [3]	5 (35.7) [6]
皮脂欠乏症	0 [0]	1 (16.7) [1]	1 (7.1) [1]
薬疹	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (7.1) [1]
湿疹	0 [0]	1 (16.7) [1]	1 (7.1) [1]
汗疹	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (7.1) [1]
乾癬	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (7.1) [1]
皮膚萎縮	0 [0]	1 (16.7) [1]	1 (7.1) [1]

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

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

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

コア期

コア期（無作為化二重盲検期間、非盲検投与期間及び安全性追跡調査）に発現した TEAE を SOC 及び PT 別に表 2.7.4-22 に示した。

2 例以上に報告された TEAE は、全体で注射部位反応が 11 例（73.3%）、COVID-19 及び不眠症が各 4 例（26.7%）、上咽頭炎、スチル病（医師記載用語：AOSD の再発及び sJIA の再発）及び皮脂欠乏症各 3 例（20.0%）、並びに嘔吐、胃腸炎、インフルエンザ、爪囲炎、脂質異常症、ステロイド糖尿病及び汗疹が各 2 例（13.3%）であった。COVID-19（1 件）及び皮脂欠乏症（2 件）は、いずれもプラセボ投与中の被験者で発現した（表 2.7.4-20）。

SOC「感染症および寄生虫症」の TEAE は、9 例（60.0%）で認められた。

コア期のうち無作為化二重盲検期間に発現した TEAE の SOC 及び PT 別の要約は表 2.7.4-20 に示した。非盲検投与期間（Week 54 来院まで）に発現した TEAE の SOC 及び PT 別の要約は、2.7.6.2.2.5.2.2 項に示した。非盲検投与期間に最も多く報告された TEAE は注射部位反応［9 例（64.3%）］であり、次いで COVID-19 及び上咽頭炎［各 3 例（21.4%）］であった。安全性追跡調査期間に移行した 8 例で安全性追跡調査期間に最も多く報告された TEAE は、不眠症［1 例（12.5%）2 件］であった［Sobi.ANAKIN-303 CSR (Final Analysis) Listing 16.2.7.1.1］。

表 2.7.4-22 SOC 及び PT 別の TEAE－コア期［Sobi.ANAKIN-303 試験（安全性解析対象集団）］

SOC PT MedDRA	アナキンラ (N = 8) 被験者数（%）［件数］	プラセボ/アナキンラ (N = 7)[a] 被験者数（%）［件数］	合計 (N = 15) 被験者数（%）［件数］
すべての TEAE	8 (100.0) [59]	7 (100.0) [42]	15 (100.0) [101]
血液およびリンパ系障害	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (6.7) [1]
リンパ節症	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (6.7) [1]
心臓障害	0 [0]	1 (14.3) [1]	1 (6.7) [1]
動悸	0 [0]	1 (14.3) [1]	1 (6.7) [1]
胃腸障害	2 (25.0) [2]	1 (14.3) [2]	3 (20.0) [4]
歯肉腫脹	0 [0]	1 (14.3) [1]	1 (6.7) [1]
歯痛	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (6.7) [1]
嘔吐	1 (12.5) [1]	1 (14.3) [1]	2 (13.3) [2]
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (87.5) [17]	5 (71.4) [11]	12 (80.0) [28]
適用部位紅斑	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (6.7) [1]
胸痛	0 [0]	1 (14.3) [2]	1 (6.7) [2]
注射部位反応	6 (75.0) [16]	5 (71.4) [9]	11 (73.3) [25]
肝胆道系障害	0 [0]	2 (28.6) [2]	2 (13.3) [2]
脂肪肝	0 [0]	1 (14.3) [1]	1 (6.7) [1]
高ビリルビン血症	0 [0]	1 (14.3) [1]	1 (6.7) [1]

SOC PT MedDRA	アナキンラ (N = 8) 被験者数（%） ［件数］	プラセボ/アナキンラ (N = 7)[a] 被験者数（%） ［件数］	合計 (N = 15) 被験者数（%） ［件数］
免疫系障害	0 [0]	1 (14.3) [1]	1 (6.7) [1]
血球貪食性リンパ組織球症	0 [0]	1 (14.3) [1]	1 (6.7) [1]
感染症および寄生虫症	7 (87.5) [25]	2 (28.6) [5]	9 (60.0) [30]
COVID-19	3 (37.5) [3]	1 (14.3) [1]	4 (26.7) [4]
サイトメガロウイルス感染	0 [0]	1 (14.3) [1]	1 (6.7) [1]
サイトメガロウイルス血症	1 (12.5) [2]	0 [0]	1 (6.7) [2]
毛包炎	0 [0]	1 (14.3) [1]	1 (6.7) [1]
胃腸炎	2 (25.0) [2]	0 [0]	2 (13.3) [2]
手足口病	1 (12.5) [2]	0 [0]	1 (6.7) [2]
帯状疱疹	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (6.7) [1]
麦粒腫	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (6.7) [1]
インフルエンザ	2 (25.0) [3]	0 [0]	2 (13.3) [3]
上咽頭炎	2 (25.0) [4]	1 (14.3) [1]	3 (20.0) [5]
爪囲炎	1 (12.5) [1]	1 (14.3) [1]	2 (13.3) [2]
マイコプラズマ性肺炎	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (6.7) [1]
上気道感染	1 (12.5) [5]	0 [0]	1 (6.7) [5]
臨床検査	1 (12.5) [1]	2 (28.6) [2]	3 (20.0) [3]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (6.7) [1]
肝酵素上昇	0 [0]	1 (14.3) [1]	1 (6.7) [1]
肝機能検査異常	0 [0]	1 (14.3) [1]	1 (6.7) [1]
代謝および栄養障害	1 (12.5) [2]	3 (42.9) [3]	4 (26.7) [5]
脱水	0 [0]	1 (14.3) [1]	1 (6.7) [1]
脂質異常症	1 (12.5) [1]	1 (14.3) [1]	2 (13.3) [2]
ステロイド糖尿病	1 (12.5) [1]	1 (14.3) [1]	2 (13.3) [2]
筋骨格系および結合組織障害	2 (25.0) [4]	2 (28.6) [3]	4 (26.7) [7]
関節痛	0 [0]	1 (14.3) [1]	1 (6.7) [1]
乾癬性関節症	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (6.7) [1]
スチル病	2 (25.0) [3]	1 (14.3) [1]	3 (20.0) [4]
腱鞘炎	0 [0]	1 (14.3) [1]	1 (6.7) [1]
神経系障害	0 [0]	1 (14.3) [1]	1 (6.7) [1]
知覚過敏	0 [0]	1 (14.3) [1]	1 (6.7) [1]
精神障害	3 (37.5) [3]	2 (28.6) [3]	5 (33.3) [6]
うつ病	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (6.7) [1]
不眠症	2 (25.0) [2]	2 (28.6) [3]	4 (26.7) [5]
皮膚および皮下組織障害	2 (25.0) [4]	3 (42.9) [7]	5 (33.3) [11]
皮脂欠乏症	0 [0]	3 (42.9) [3]	3 (20.0) [3]
薬疹	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (6.7) [1]
湿疹	0 [0]	1 (14.3) [1]	1 (6.7) [1]
汗疹	1 (12.5) [1]	1 (14.3) [1]	2 (13.3) [2]
そう痒症	0 [0]	1 (14.3) [1]	1 (6.7) [1]
乾癬	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (6.7) [1]

SOC PT MedDRA	アナキンラ (N = 8) 被験者数（%） ［件数］	プラセボ/アナキンラ (N = 7)[a] 被験者数（%） ［件数］	合計 (N = 15) 被験者数（%） ［件数］
皮膚萎縮	0 [0]	1 (14.3) [1]	1 (6.7) [1]
蕁麻疹	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (6.7) [1]
血管障害	0 [0]	1 (14.3) [1]	1 (6.7) [1]
ほてり	0 [0]	1 (14.3) [1]	1 (6.7) [1]

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

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

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

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

主な TEAE は SOC「感染症および寄生虫症」の非重篤な TEAE であり、発現割合はアナキンラ群及びプラセボ群でそれぞれ 83.3%（5/6 例）及び 16.7%（1/6 例）であった。アナキンラ群の有害事象はいずれも軽度であった。両投与群で ISR が発現したが、いずれも軽度であった。本試験で認められたすべての TEAE の発現件数、発現割合及び人年あたりの発現率を、SOC 及び PT 別に表 2.7.4-23 に示した。

表 2.7.4-23 12 週間試験の SOC 及び PT 別の人年あたりの TEAE 発現件数、発現割合及び発現率［Sobi.ANAKIN-301 試験（安全性解析対象集団）］

	TEAE の発現件数（発現割合）［発現率 [a]］	
SOC PT	アナキンラ (N = 6) TPY = 1.40	プラセボ (N = 6) TPY = 0.34
すべての TEAE	29 (100.0) [20.69]	8 (66.7) [23.76]
感染症および寄生虫症	5 (83.3) [3.57]	1 (16.7) [2.97]
上気道感染	3 (50.0) [2.14]	0
耳感染	1 (16.7) [0.71]	0
尿路感染	0	1 (16.7) [2.97]
ウイルス性上気道感染	1 (16.7) [0.71]	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (16.7) [2.97]
びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫 第 3 期	0	1 (16.7) [2.97]
精神障害	1 (16.7) [0.71]	1 (16.7) [2.97]
不安	1 (16.7) [0.71]	0
うつ病	0	1 (16.7) [2.97]
神経系障害	2 (16.7) [1.43]	2 (16.7) [5.94]
浮動性めまい	1 (16.7) [0.71]	1 (16.7) [2.97]
頭痛	0	1 (16.7) [2.97]
神経痛	1 (16.7) [0.71]	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (50.0) [2.85]	0
鼻漏	2 (16.7) [1.43]	0
咳嗽	1 (16.7) [0.71]	0
鼻閉	1 (16.7) [0.71]	0
胃腸障害	5 (50.0) [3.57]	0
嘔吐	2 (16.7) [1.43]	0
下痢	1 (16.7) [0.71]	0
悪心	1 (16.7) [0.71]	0
レッチング	1 (16.7) [0.71]	0
皮膚および皮下組織障害	3 (33.3) [2.14]	0
脱毛症	1 (16.7) [0.71]	0
寝汗	1 (16.7) [0.71]	0
蕁麻疹	1 (16.7) [0.71]	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (16.7) [0.71]	0
筋骨格痛	1 (16.7) [0.71]	0
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (50.0) [3.57]	3 (33.3) [8.91]
注射部位反応	2 (33.3) [1.43]	1 (16.7) [2.97]
注射部位紅斑	1 (16.7) [0.71]	1 (16.7) [2.97]
注射部位疼痛	0	1 (16.7) [2.97]
注射部位発疹	1 (16.7) [0.71]	0
倦怠感	1 (16.7) [0.71]	0
臨床検査	1 (16.7) [0.71]	0
ビタミン D 減少	1 (16.7) [0.71]	0

	TEAE の発現件数（発現割合）［発現率 [a]］	
SOC PT	アナキンラ (N = 6) TPY = 1.40	プラセボ (N = 6) TPY = 0.34
傷害、中毒および処置合併症	2 (33.3) [1.43]	0
関節損傷	1 (16.7) [0.71]	0
熱傷	1 (16.7) [0.71]	0

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

治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された TEAE は、アナキンラ群では注射部位反応が 2 例、注射部位紅斑、注射部位発疹及び脱毛症が各 1 例であった。プラセボ群では、浮動性めまい及び頭痛が各 1 例であった（Sobi.ANAKIN-301 試験 CSR Table 14.3.1.3）。

最悪重症度別の TEAE を Sobi.ANAKIN-301 試験 CSR Table 14.3.1.4 に示した。アナキンラ群で発現した TEAE の重症度はいずれも軽度であり、中等度又は重度の TEAE は認められなかった。プラセボ群の 1 例では重度のリンパ腫（PT：びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫第 3 期）が 1 例で認められた。なお、本被験者では無作為化時に誤診があり、スチル病の症状と考えられるリンパ節症があったが、症状が悪化して 2 週間の投与後に本被験者がスチル病でなくリンパ腫（PT：びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫第 3 期）であることが分かった。

SOC 及び PT 別の TEAE の発現件数及び投与期間で調整した発現率を、Sobi.ANAKIN-301 試験 CSR Table 14.3.1.5 に示した。

2.7.4.2.1.2.3 Sobi.ANAKIN-302 試験（市販後非介入長期安全性試験）

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

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

全被験者集団の有害事象の発現件数及び関連する発現率の詳細は、Sobi.ANAKIN-302 試験 CSR Table 2 及び Table 3 に示した。

2.7.4.2.1.2.4 990758/990779 試験［海外第 2/3 相試験（小児を対象とした 28 週間試験及び 12 ヵ月間の非盲検継続試験）］

sJIA 被験者

990758/990779 試験の 15 例で認められた主な TEAE を表 2.7.4-24 に示した。

990758 試験の非盲検導入期に sJIA 患者で認められた主な TEAE は、各種の ISR（2.7.4.2.1.6.3 項）、発疹及び頭痛であった。ほとんどの TEAE は軽度又は中等度であった（international CTD for NDA M2.7.4 Table 2.7.4 - 146）。

ISR の PT は併合して検討した。990758 試験の非盲検導入期では、sJIA 被験者で最も多く認められた有害事象は ISR であった（2.7.4.2.1.6.3 項）。単一の PT で最も多く報告された TEAE は頭痛であった。頭痛の年間発現率は、990758 試験の非盲検導入期（1.3 件/人年）から 990779 試験の非盲検継続期（0.2 件/人年）にかけて経時的に低下した。16 週間の盲検期では、アナキンラ群の 10 例及びプラセボ群の 3 例で安全性を評価した。その結果、TEAE の全体の発現率は、プラセボ群（23.7 件/人年）でアナキンラ群（15.9 件/人年）より高かった。アナキンラ群で最も多く認められた有害事象は、損傷（アナキンラ群 1.4 件/人年、プラセボ群 0 件/人年）であり、次いで情動不安定（アナキンラ群 1.1 件/人年、プラセボ群 0 件/人年）であった。ISR の各 PT の発現率はアナキンラ群 0～0.7 件/人年及びプラセボ群 0 件/人年であり、頭痛の発現率はアナキンラ群 0.7 件/人年及びプラセボ群 3.9 件/人年であった。頭痛はすべて非重篤で、治験薬の投与中止にも至らなかった。

過去のアナキンラの試験では重篤な感染症が報告されている。感染症の種類により PT が異なることから、感染症の TEAE の包括的な評価を 2.7.4.2.1.6.4 項に示した。

990779 試験の非盲検継続期での TEAE の年間発現率は、他の期間と比較して概ね低かった。最も多く発現した TEAE は発熱［7 例 9 件（年間発現率 0.9 件/年）］であり、次いで関節痛及び腹痛［4 例 6 件（年間発現率 0.6 件/年）］であった（表 2.7.4-24）。報告された発熱、関節痛及び腹痛はすべて軽度又は中等度であった（international CTD for NDA M2.7.4 Table 2.7.4 - 147）。

表 2.7.4-24 1 つの期間で 2 例以上又は 2 つ以上の期間で発現した TEAE（990758/990779 試験 sJIA 被験者）

	990758 Open Label (N = 15, TDUR = 3.1)		990758+990779 Blinded anakinra (N = 10, TDUR = 2.8)		990758+990779 Blinded Placebo (N = 3, TDUR = 0.5)		990779 Open Label (N = 10, TDUR = 9.7)	
PT	n (%)	F (R)	n (%)	F (R)	n (%)	F (R)	n (%)	F (R)
注射部位疼痛	6 (40.0)	6 (1.9)	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (0.1)

	990758 Open Label (N = 15, TDUR = 3.1)		990758+990779 Blinded anakinra (N = 10, TDUR = 2.8)		990758+990779 Blinded Placebo (N = 3, TDUR = 0.5)		990779 Open Label (N = 10, TDUR = 9.7)	
PT	n (%)	F (R)	n (%)	F (R)	n (%)	F (R)	n (%)	F (R)
注射部位紅斑	5 (33.3)	5 (1.6)	1 (10.0)	1 (0.4)	0	0	0	0
注射部位そう痒感	4 (26.7)	4 (1.3)	1 (10.0)	2 (0.7)	0	0	0	0
頭痛	3 (20.0)	4 (1.3)	2 (20.0)	2 (0.7)	2 (66.7)	2 (3.9)	2 (20.0)	2 (0.2)
注射部位発疹	3 (20.0)	4 (1.3)	0	0	0	0	0	0
咳嗽	3 (20.0)	3 (1.0)	0	0	0	0	0	0
関節痛	2 (13.3)	3 (1.0)	1 (10.0)	1 (0.4)	1 (33.3)	2 (3.9)	4 (40.0)	6 (0.6)
下痢	2 (13.3)	2 (0.6)	1 (10.0)	1 (0.4)	0	0	1 (10.0)	1 (0.1)
上気道感染	2 (13.3)	2 (0.6)	1 (10.0)	1 (0.4)	0	0	1 (10.0)	1 (0.1)
発疹	2 (13.3)	4 (1.3)	0	0	0	0	2 (20.0)	3 (0.3)
腹痛	1 (6.7)	1 (0.3)	1 (10.0)	1 (0.4)	0	0	4 (40.0)	6 (0.6)
四肢痛	1 (6.7)	1 (0.3)	1 (10.0)	1 (0.4)	1 (33.3)	2 (3.9)	1 (10.0)	1 (0.1)
咽頭炎	1 (6.7)	1 (0.3)	0	0	1 (33.3)	1 (2.0)	2 (20.0)	2 (0.2)
咽喉痛	1 (6.7)	1 (0.3)	1 (10.0)	1 (0.4)	0	0	1 (10.0)	2 (0.2)
ウイルス感染	1 (6.7)	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (20.0)	3 (0.3)
悪心	1 (6.7)	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (20.0)	2 (0.2)
情動不安定	1 (6.7)	1 (0.3)	1 (10.0)	3 (1.1)	0	0	0	0
注射部位斑状出血	1 (6.7)	1 (0.3)	1 (10.0)	1 (0.4)	0	0	0	0
注射部位浮腫	1 (6.7)	1 (0.3)	1 (10.0)	1 (0.4)	0	0	0	0
疼痛	1 (6.7)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (0.1)
嘔吐	0	0	2 (20.0)	2 (0.7)	0	0	1 (10.0)	1 (0.1)
損傷	0	0	2 (20.0)	4 (1.4)	0	0	1 (10.0)	1 (0.1)
発熱	0	0	1 (10.0)	2 (0.7)	1 (33.3)	2 (3.9)	7 (70.0)	9 (0.9)
関節炎	0	0	1 (10.0)	1 (0.4)	1 (33.3)	1 (2.0)	1 (10.0)	1 (0.1)
インフルエンザ様症候群	0	0	1 (10.0)	2 (0.7)	1 (33.3)	1 (2.0)	0	0
末梢性浮腫	0	0	1 (10.0)	1 (0.4)	0	0	1 (10.0)	1 (0.1)
非心臓性胸痛	0	0	1 (10.0)	1 (0.4)	0	0	1 (10.0)	1 (0.1)
ウイルス性上気道感染	0	0	1 (10.0)	1 (0.4)	0	0	1 (10.0)	1 (0.1)
疲労	0	0	0	0	0	0	2 (20.0)	2 (0.2)
傾眠	0	0	0	0	0	0	2 (20.0)	3 (0.3)

Abbreviations: F = number of adverse events; n = Number of patients; PT = Preferred term; R = Number of adverse events divided by total duration of treatment across all patients; sJIA = Systemic juvenile idiopathic arthritis; TDUR = Total duration of follow-up across all patients in years; TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Source: international CTD for NDA M2.7.4 Table 2.7.4-99

全 JIA 被験者

全 JIA 被験者で 990758 試験の非盲検導入期に多く認められた TEAE は、sJIA 被験者と同様に ISR［注射部位紅斑（発現率＝2.1 件/人年）、注射部位疼痛（発現率＝3.0 件/人年）及び注射部位そう痒感（発現率＝1.9 件/人年）］（2.7.4.2.1.6.3 項）、及び頭痛（発現率＝1.9 件/人年）であった（international CTD for NDA M2.7.4 Table 2.7.4 - 144）。その他の主な TEAE は、上気道感染

（2.7.4.2.1.6.4 項）、発熱及び関節痛であり、いずれも発現率は 1.1 件/人年であった。ほとんどの TEAE の重症度は軽度又は中等度であった（international CTD for NDA M2.7.4 Table 2.7.4 - 145）。

990779 試験の非盲検継続期の TEAE の発現率は、概して他の期間より低かった。主な TEAE は、関節痛（発現率＝0.6 件/人年）、疼痛（発現率＝0.5 件/人年）及び頭痛（発現率＝0.5 件/人年）であった（international CTD for NDA M2.7.4 Table 2.7.4 - 144）。

2.7.4.2.1.2.5　比較的よく見られる有害事象の経時的な評価

Sobi.ANAKIN-303 試験及び Sobi.ANAKIN-301 試験は、評価期間、被験者及び有害事象の数が限られることから、経時的な TEAE 発現を評価していない。

Sobi.ANAKIN-302 試験及び 990758/990779 試験の結果を提示する。

sJIA 被験者（Sobi.ANAKIN-302 試験）

主な有害事象の発現を経時的に分析した最も大規模な試験は、Sobi.ANAKIN-302 試験である。本試験では、特定の期間にアナキンラにより治療された被験者について、アナキンラの初回投与から 1～6 ヵ月、7～12 ヵ月、13～18 ヵ月、19～24 ヵ月及び 24 ヵ月超の 5 つの部分集団を用いた解析を実施した。

5 つの部分集団に含まれる被験者数は、アナキンラの初回投与後 1～6 ヵ月が 306 例、7～12 ヵ月が 194 例、13～18 ヵ月が 144 例、19～24 ヵ月が 106 例及び 24 ヵ月超が 104 例であった。有害事象全体の発現率は経時的に低下していた。有害事象の発現率が最も高かった期間は、アナキンラの初回投与後 1～6 ヵ月間であった。このことは、1～6 ヵ月の発現率（98.9、95% CI：75.8～129.0）の 95% CI が、以降のいずれの期間の 95% CI とも重ならないことからも確認された。

上記の 5 期間及び全期間の中等度以上の非重篤な有害事象及び重篤な有害事象の発現件数及び発現率（95% CI）を、MedDRA SOC 及び PT 別に international CTD for NDA M2.7.4 Table 2.7.4 - 140 に示した。全 PT の表は Sobi.ANAKIN-302 試験 CSR Table 3 に示した。

sJIA 被験者（990758/990779 試験）

sJIA 被験者の TEAE の年間発現率は経時的に低下した。大部分の TEAE は 990758 試験の非盲検導入期に報告され（14 例、66 件）、TEAE の発現率は 21.3 件/人年であった。990779 試験の非盲検継続期では、TEAE の発現率は 7.1 件/人年（9 例 69 件）に低下した。990758 試験の非盲検導入期の ISR の発現率は、アナキンラ投与開始後の最初の 6 週間で最も高かった（international CTD for NDA M2.7.4 Table 2.7.4 - 150）。その他の TEAE には明らかな経時的な傾向は認められなかったが、ほとんどの TEAE は 1 例のみで発現した。

盲検期にプラセボを投与された被験者は 3 例のみであった。プラセボ群及びアナキンラ群のいずれも TEAE の発現件数が少なく、大部分の TEAE は盲検期中に 1 回又は 2 回のみ発現した（international CTD for NDA M2.7.4 Table 2.7.4 - 151）。

990779 試験の非盲検継続期では、ISR の発現率は依然として低かった（international CTD for NDA M2.7.4 Table 2.7.4 - 152）。TEAE の傾向はそれまでの他の期間と同様であったが、発現率は概して低かった。いずれの種類の TEAE でも、990779 試験の非盲検継続期の発現率に明らかな経時的変化は認められなかったが、留意すべき事項として、TEAE は少数であった。

全 JIA 被験者（990758/990779 試験）

全 JIA 被験者でも、990758 試験の非盲検導入期の TEAE の発現率はアナキンラ投与開始後の最初の 6 週間が最も高かった（international CTD for NDA M2.7.4 Table 2.7.4 - 148）。この傾向は ISR で最も顕著であったが、頭痛及び感染症も最初の 6 週間以降の発現率は低かった。990779 試験の非盲検継続期でも、ISR の発現率は低いままであった（international CTD for NDA M2.7.4 Table 2.7.4 - 149）。TEAE の傾向はそれまでの他の期間と同様であったが、発現率は概して低く、ISR はほとんど認められなかった。いずれの種類の TEAE でも、990779 試験の非盲検継続期の発現率に明らかな経時的変化は認められなかった。

2.7.4.2.1.2.6　年齢及び性別による部分集団解析

Sobi.ANAKIN-303 試験の発症年齢及び性別による部分集団解析の結果は、2.7.4.5.1 項に示した。Sobi.ANAKIN-301 試験は、被験者数及び TEAE の発現件数が限られるため、年齢又は性別による部分集団解析を実施しなかった。990758/990779 試験の sJIA 被験者を対象とした年齢及び性別による部分集団解析の結果を本項に要約した。

990758 試験の非盲検導入期での、投与開始時の年齢別（2～11 歳、12～18 歳）の TEAE の発現率を international CTD for NDA M2.7.4 Table 2.7.4 - 155 に示した。

sJIA 被験者（990758/990779 試験）

990758 試験の非盲検導入期で最も発現率の高かった TEAE は ISR であった。12 歳以上の被験者で ISR の発現率が高かった。990758/990779 試験全体を通じて、TEAE の発現率は概して 2～11 歳の被験者で高かった。2～11 歳の被験者で最も発現率の高かった TEAE は頭痛及び発疹（発現率＝2.06 件/人年）であったが、12 歳以上の被験者ではどちらも 0 件で、年齢による部分集団で顕著な差が認められた。プラセボ群は被験者数が少ないことから、年齢群間の比較はできなかった。

性別による部分集団別の TEAE の発現率を international CTD for NDA M2.7.4 Table 2.7.4 - 156 に示した。女性と比較して、男性が多く ISR を発現した。全体として、頭痛及び感染症の発現率は女性で高かった。その他に性別で TEAE の発現率に臨床的に意味のある違いは認められなかった。

全 JIA 被験者（990758/990779 試験）

全 JIA 被験者でも、990758 試験の非盲検導入期の TEAE の発現率は、12～18 歳の被験者で ISR の発現率が高かったことを除き、990758/990779 試験全体を通して 2～11 歳の被験者の方が TEAE の発現率が高かった（international CTD for NDA M2.7.4 Table 2.7.4 - 153）。

最も発現率が高かった TEAE は頭痛であった。990758 試験の非盲検導入期の頭痛の発現率には年齢群間で顕著な差が認められ、発現率は 2～11 歳の被験者で 2.9、12～18 歳の被験者で 0.8 であった（international CTD for NDA M2.7.4 Table 2.7.4 - 153）。

全 JIA 被験者に、性別で TEAE の発現率に臨床的に意味のある違いは認められなかった（international CTD for NDA M2.7.4 Table 2.7.4 - 154）。

2.7.4.2.1.2.7　比較的よく見られる有害事象の要約

Sobi.ANAKIN-303 試験では、無作為化二重盲検期間にアナキンラ群で最も多く認められた TEAE は、注射部位反応 4 例（50%）、Week 26 来院までの非盲検投与期間で最も多く認められた TEAE は、全体で注射部位反応 9 例（64.3%）であり、次いで上咽頭炎 3 例（21.4%）であった。SOC「感染症および寄生虫症」の TEAE は、7 例（50.0%）で認められた。コア期で最も多く認められた TEAE は、全体で注射部位反応 11 例（73.3%）であり、次いで COVID-19 及び不眠症が各 4 例（26.7%）であった。SOC「感染症および寄生虫症」の TEAE は、9 例（60.0%）で認められた。

Sobi.ANAKIN-301 試験では、アナキンラ群の TEAE はすべて軽度であり、主に SOC「感染症および寄生虫症」の非重篤な TEAE が報告された。両方の投与群で ISR が発現し、いずれも軽度であった。

Sobi.ANAKIN-302 試験及び 990758/990779 試験では、全体として、有害事象の発現率は経時的に低下した。TEAE の発現率の経時的な低下は、990758/990779 試験で最も発現率の高い TEAE であった ISR で最も顕著であり、990758/990779 試験では ISR はほぼ 990758 試験の非盲検導入期のみで発現した。単一の PT で最も多く認められた TEAE は頭痛であり、本事象の発現率も経時的に低下した。全 JIA 被験者と同様に、sJIA 被験者の部分集団でも全体的な TEAE の発現率は経時的に低下し、TEAE の発現率の経時的な低下は ISR で最も顕著で、ISR はほぼ 990758 試験の非盲検導入期の初期の数週間のみで発現した。

全 JIA 被験者及び sJIA 被験者のいずれでも TEAE の大部分は軽度であり、重度又は重篤な TEAE はほとんど認められなかった。年齢又は性別による部分集団間で、有害事象プロファイルに大きな差は認められなかった。

Sobi.ANAKIN-302 試験でも、全体として有害事象の発現率はアナキンラ投与後最初の 6 ヵ月間が最も高く、経時的に低下した。

結論として、sJIA 及び AOSD 患者を対象としたアナキンラの安全性プロファイルは良好で安定しており、有害事象の発現割合はアナキンラの投与開始から経時的に低下し、重度の有害事象はわずかであった。12～18 歳の被験者と 2～11 歳の被験者又は男性被験者と女性被験者の有害事象プロファイルの間に大きな違いは報告されなかった。

2.7.4.2.1.3　死亡

Sobi.ANAKIN-303 試験のコア期に、死亡に至った TEAE は認められなかった［Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Final Analysis）Section 12.2.1.1］。

Sobi.ANAKIN-301 試験、Sobi.ANAKIN-302 試験及び 990758/990779 試験で、アナキンラ投与期間中に死亡に至った有害事象は認められなかった（Sobi.ANAKIN-301 試験 CSR Section 12.2.1.1、Sobi.ANAKIN-302 試験 CSR Section 10.6.2、990758 試験 CSR Section 11.5、990779 試験 CSR synopsis）。

2.7.4.2.1.4　その他の重篤な有害事象

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

無作為化二重盲検期間

重篤な TEAE 及び SUSAR はいずれも認められなかった（Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Interim Analysis at Week 26）Table 14.3.1-5 及び Table 14.3.1-10）。

非盲検投与期間（Week 26 来院まで）

Week 26 来院までの非盲検投与期間に発現した、重篤な TEAE を SOC 及び PT 別に表 2.7.4-25 に示した。Week 26 来院までの非盲検投与期間に SUSAR は認められなかった［Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Interim Analysis at Week 26）Table 14.3.1-19］。

重篤な TEAE は、全体で 3 件発現した。PT 別の内訳は、スチル病（2 例で 2 件）及び COVID-19（1 例で 1 件）であった。

- 1 例に発現した重篤な COVID-19 の重症度は重度であり、治験薬と関連なしと判断された。本事象によりアナキンラの投与が中断され、転帰は回復と報告された。
- 1 例に発現した重篤なスチル病（医師記載用語：AOSD の再発）の重症度は中等度であり、治験薬と関連なしと判断された。本事象によりアナキンラの投与が中止され、転帰は軽快と報告された。
- 別の 1 例に発現した重篤なスチル病（医師記載用語：sJIA の再発）の重症度は重度であり、治験薬と関連なしと判断された。本事象によりアナキンラの用量が増量され、転帰は回復と報告された。

表 2.7.4-25 SOC 及び PT 別の重篤な TEAE－非盲検投与期間（Week 26 来院まで）［Sobi.ANAKIN-303 試験（安全性解析対象集団）］

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

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

コア期

コア期（無作為化二重盲検期間、非盲検投与期間及び安全性追跡調査）に発現した、重篤な TEAE を SOC 及び PT 別に表 2.7.4-26 に示した。コア期のうち無作為化二重盲検期間では重篤な TEAE は発現しなかった。非盲検投与期間（Week 54 来院まで）に発現した SOC 及び PT 別の重篤な TEAE を表 2.7.6.2-24 に示した。コア期に SUSAR は発現しなかった［Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Final Analysis）Table 14.3.1-28］。

コア期の重篤な TEAE は 6 例（7 件）に発現した。PT 別の内訳は、スチル病が 3 例（4 件）、並びに血球貪食性リンパ組織球症、COVID-19 及びマイコプラズマ性肺炎が各 1 例（1 件）であった。いずれも治験薬と関連なしと判断された。これらの重篤な TEAE のうち、下記の 5 例（6 件）は非盲検投与期間に発現した。

- 1 例に発現した重篤なスチル病（医師記載用語：AOSD の再発）の重症度は中等度であり、治験薬と関連なしと判断された。本事象によりアナキンラの投与が中止され、転帰は軽快と報告された。
- 1 例に重篤なスチル病（医師記載用語：sJIA の再発）が 2 件発現した。このうち 1 件の重症度は重度であり、治験薬と関連なしと判断された。本事象によりアナキンラの用量が増量され、転帰は回復と報告された。もう 1 件の重症度も重度であり、治験薬と関連なしと判断された。本事象により治験薬の投与が中止され、転帰は回復と報告された。
- 1 例に発現した重篤な血球貪食性リンパ組織球症の重症度は重度であり、治験薬と関連なしと判断された。本事象により治験薬の投与が中止され、転帰は軽快と報告された。

- 1 例に発現した重篤な COVID-19 の重症度は重度であり、治験薬と関連なしと判断された。本事象によりアナキンラの投与が中断され、転帰は回復と報告された。
- 1 例に発現したマイコプラズマ性肺炎の重症度は重度であり、治験薬と関連なしと判断された。本事象によりアナキンラの投与が中断され、転帰は回復と報告された（Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Final Analysis）Listing 16.2.7.1.1 及び Listing 16.2.7.1.2）。

下記の 1 例（1 件）の重篤な TEAE は、安全性追跡調査期間中に報告された［Sobi.ANAKIN-303 CSR (Final Analysis) Listing 16.2.7.1.1］。

- 1 例に発現したスチル病（医師記載用語：AOSD の再発）の重症度は中等度であり、治験薬と関連なしと判断され、転帰は回復と報告された。

表 2.7.4-26 SOC 及び PT 別の重篤な TEAE－コア期［Sobi.ANAKIN-303 試験（安全性解析対象集団）］

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

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

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

Sobi.ANAKIN-301 試験のアナキンラ群では重篤な TEAE は認められなかった。プラセボ群では、1 例がスチル病ではなくリンパ腫（PT：びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫第 3 期）であるとの診断が確定し、本事象は重篤な TEAE として報告された（表 2.7.4-27、Sobi.ANAKIN-301 試験 CSR Section 12.2.1.2）。

表 2.7.4-27 SOC 及び PT 別の重篤な TEAE［Sobi.ANAKIN-301 試験（安全性解析対象集団）］

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

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

2.7.4.2.1.4.3 Sobi.ANAKIN-302 試験（市販後非介入長期安全性試験）

Sobi.ANAKIN-302 試験では 56 件の重篤な有害事象が報告された。全体として、重篤な有害事象の発現率は 11.0 件/100 人年であった。重篤な有害事象が最も多く発現した SOC は「感染症および寄生虫症」（13 件、発現率 = 2.6 件/100 人年）であり、次いで「免疫系障害」（11 件、発現率 = 2.2 件/100 人年、いずれも血球貪食性リンパ組織球症に該当）であった。SOC「傷害、中毒および処置合併症」の重篤な有害事象は 9 件（発現率 = 1.8 件/100 人年）であった。その他の重篤な有害事象（PT）の発現率は 1.0 件/100 人年未満であった（international CTD for NDA M2.7.4 Table 2.7.4 - 141）。

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

本試験の重篤な有害事象の発現件数及び発現率の詳細は Sobi.ANAKIN-302 試験 CSR Table 4 及び Table 5 に示した。

2.7.4.2.1.4.4 990758/990779 試験［海外第 2/3 相試験（小児を対象とした 28 週間試験及び 12 ヵ月間の非盲検継続試験）］

sJIA 被験者

非盲検期又は盲検期のいずれかの期間（12 ヵ月間の継続期を含む）に重篤な TEAE が 1 件以上認められた sJIA 被験者数及び発現率を表 2.7.4-28 に示した。

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

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

試験の非盲検継続期の後半に重篤なウイルス感染も発現した。990779 試験の非盲検継続期での重篤な TEAE の年間発現率は 0.2 であった。

試験中止に至った重篤な TEAE はなかった。

表 2.7.4-28 PT 及び器官別の重篤な TEAE が 1 件以上認められた被験者数（%）及び発現率（990758/990779 試験 sJIA 被験者）

	990758 Open Label (N = 15, TDUR = 3.1)		990758+990779 Blind anakinra (N = 10, TDUR = 2.8)		990758+990779 Blind Placebo (N = 3, TDUR = 0.5)		990779 Open Label (N = 10, TDUR = 9.7)	
Body system class and Preferred term	n (%)	F (R)	n (%)	F (R)	n (%)	F (R)	n (%)	F (R)
Any serious TEAE	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	2 (0.2)
肝胆道系	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (0.1)
肝炎	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (0.1)
安全対策	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (0.1)
ウイルス感染	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (0.1)

Abbreviations: F = Number of events; n = Number of patients; PT = Preferred term; R = Number of events divided by TDUR; sJIA = Systemic juvenile idiopathic arthritis; TDUR = Total duration of follow-up across all patients in years; TEAE = Treatment-emergent adverse event.
A patient can have 1 or more PTs reported under a given body system class.
Source: international CTD for NDA M2.7.4 Table 2.7.4-100

全 JIA 被験者

全 JIA 被験者では、アナキンラを投与された 6 例に 7 件の重篤な TEAE［骨折、細菌感染（膿痂疹）、視神経乳頭浮腫、帯状疱疹、サイトメガロウイルス感染に関連する肝炎、ウイルス感染、ネフローゼ症候群］が発現した（international CTD for NDA M2.7.4 Table 2.7.4 - 157）。このうち試験の中止に至った重篤な TEAE は 1 例のネフローゼ症候群のみであった。また、治験薬と関連ありと判断された重篤な TEAE はネフローゼ症候群及び帯状疱疹であった。990779 試験の非盲検継続期の重篤な TEAE 全体の年間発現率は 0.1 であった。

2.7.4.2.1.5 治験薬の投与中止に至った有害事象

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

無作為化二重盲検期間

治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった［Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Interim Analysis at Week 26）Table 14.3.1-9］。

非盲検投与期間（Week 26 来院まで）

治験薬の投与中止に至った TEAE を Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Interim Analysis at Week 26）Table 14.3.1-18 に示した。

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

コア期

コア期（無作為化二重盲検期間、非盲検投与期間及び安全性追跡調査）に発現した治験薬の投与中止に至った TEAE を、Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Final Analysis）Table 14.3.1-27 に示した。

コア期の治験薬の投与中止に至った TEAE は、3 例（3 件）に発現した。スチル病（2 例 2 件、医師記載用語：AOSD の再発及び sJIA の再発）及び血球貪食性リンパ組織球症（1 例 1 件）がいずれも非盲検投与期間に報告され、すべて重篤な TEAE であった。詳細は Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Final Analysis）Section 12.2.2 に示した。

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

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

2.7.4.2.1.5.3 Sobi.ANAKIN-302 試験（市販後非介入長期安全性試験）

Sobi.ANAKIN-302 試験では、306 例中 233 例（76.1%）がアナキンラの投与を中止した。281 件の投与中止のうち、43.1%が有効性の欠如、30.6%が疾患の寛解による投与中止であった。有害事象による投与中止は全体の 10.0%（中等度以上の有害事象 8.2%、軽度の有害事象 1.8%）であった。全体の 5.0%は不耐容による中止であった（international CTD for NDA M2.7.4 Table 2.7.4 - 142）。

2.7.4.2.1.5.4 990758/990779 試験［海外第 2/3 相試験（小児を対象とした 28 週間試験及び 12 ヵ月間の非盲検継続試験）］

990758/990779 試験の sJIA 被験者（15 例）には、重篤な TEAE により中止した被験者はなかった。しかし、sJIA 被験者 15 例中 1 例は、990758 試験の非盲検導入期の Day 1 に、TEAE（ISR）により試験を中止した（990758 試験 CSR Listing 1、Listing 2）。

全 JIA 被験者では、アナキンラを投与された被験者のうち 8 例に 10 件の投与中止に至った非重篤な TEAE 及び 1 件の投与中止に至った重篤な TEAE が発現した。非盲検期で最も多かった試験中止に至った TEAE は ISR であり、3 例で 5 件であった。

2.7.4.2.1.6 器官別又は症候群別有害事象（注目すべき有害事象を含む）の解析

2.7.4.2.1.6.1 DRESS

Sobi.ANAKIN-303 試験のコア期（無作為化二重盲検期間、非盲検投与期間及び安全性追跡調査）に、DRESS は認められなかった［Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Final Analysis）Section 12.2.1.4.1］。

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

Sobi.ANAKIN-303 試験のコア期（無作為化二重盲検期間、非盲検投与期間及び安全性追跡調査）に、肺に関連する事象（間質性肺疾患、肺高血圧症及び肺胞蛋白症）は認められなかった［Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Final Analysis）Section 12.2.1.4.1］。

2.7.4.2.1.6.3 ISR

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

Week 26 までに最も多く報告された TEAE は注射部位反応であった（2.7.4.2.1.2.1 項）。無作為化二重盲検期間では、注射部位反応はアナキンラ群の 4 例（50.0%）で報告され、プラセボ群では報告されなかった。Week 26 来院までの非盲検投与期間では、注射部位反応は 9 例（64.3%）で報告された。報告された注射部位反応はすべて治験薬と関連ありと判断された［Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Interim Analysis at Week 26）Table 12-3、Table 12-4、Table 12-5 及び Table 12-6］。

コア期（無作為化二重盲検期間、非盲検投与期間及び安全性追跡調査）を通じて、最も多く報告された TEAE は注射部位反応であった（2.7.4.2.1.2.1 項）。コア期の注射部位反応は 11 例（73.3%）で報告され、いずれも無作為化二重盲検期間［4 例（50.0%）］又は非盲検投与期間（Week 54 来院まで）［9 例（64.3%）］に発現した。報告された注射部位反応はすべて治験薬と関連ありと判断された［Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Final Analysis）Table 12-6 及び Table 12-9］。

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

Sobi.ANAKIN-301 試験では、アナキンラ群及びプラセボ群の両方で ISR が報告され、いずれも重症度は軽度であった（Sobi.ANAKIN-301 試験 CSR Section 12.1.2）。アナキンラ群では 4 件（注射部位反応 2 件、注射部位紅斑及び注射部位発疹各 1 件）、プラセボ群では 3 件（注射部位反応、注射部位紅斑及び注射部位疼痛各 1 件）であった（2.7.4.2.1.2.2 項参照）。

2.7.4.2.1.6.3.3 Sobi.ANAKIN-302 試験（市販後非介入長期安全性試験）

Sobi.ANAKIN-302 試験では、ISR は 15 件（注射部位反応 8 件、注射部位疼痛及び注射部位発疹各 2 件、注射部位過敏反応、注射部位炎症及び注射部位蕁麻疹各 1 件）報告された。注射部位反応の発現率は 1.6 件/100 人年であった。大部分の ISR は、アナキンラの投与開始後、早期に発

現した（Sobi.ANAKIN-302 試験 CSR Section 10.6.1）。3 件の注入に伴う反応は、併用薬（トシリズマブ）に関連していた。

2.7.4.2.1.6.3.4 990758/990779 試験［海外第 2/3 相試験（小児を対象とした 28 週間試験及び 12 ヵ月間の非盲検継続試験）］

ISR はアナキンラ投与開始時に最も頻繁に発生するため、ISR の頻度は連続曝露に基づき算出された（表 2.7.4-8）。

sJIA 被験者

アナキンラ投与期間中の WHO-ART 器官分類「投与部位の状態」の TEAE の発現率を表 2.7.4-29 に示した。ISR の年間発現率はアナキンラ投与開始後 6 週間の時点で 13.9 件/人年であった。その後は急速に低下し、Week 40 以降に ISR は認められなかった。ISR の発現率に年齢別の部分集団間で差はなかった。ISR の発現率は、男性と比較して女性でわずかに高かった。

重篤な ISR は認められなかったが、sJIA 被験者の 15 例中 1 例が、990758 試験の非盲検導入期の Day 1 に、ISR により中止した。

表 2.7.4-29 アナキンラ投与期間中の器官分類「投与部位の状態」の TEAE の発現率［990758/990779 試験 sJIA 被験者（安全性解析対象集団）、連続曝露］

Statistics	All TEAEs		Serious TEAEs	
Total n = 11 (73.33 %)[a]	No. of events	No. of events per patient-year	No. of events	No. of events per patient-year
Time to onset F(rate)	-	-	0	-
0-6 weeks (PYRS 1.58)	22	13.9	0	-
>6-12 weeks (PYRS 1.49)	1	0.7	0	-
>12-28 weeks (PYRS 2.54)	8	3.2	0	-
>28-40 weeks (PYRS 1.84)	1	0.5	0	-
>40 weeks (PYRS 6.34)	0		0	
Sex F(rate)	-	-	0	-
Female (PYRS 6.80)	19	2.8	0	-
Male (PYRS 6.99)	13	1.9	0	-
Age at 1st dose F(rate)	-	-	0	-
2 - <12 years (PYRS 8.65)	22	2.5	0	-
12 - 18 years (PYRS 5.14)	10	2.0	0	-

Abbreviations: F = Number of events; No. = Number; sJIA = Systemic juvenile idiopathic arthritis; TEAE = Treatment-emergent adverse event.
PYRS = Person-years on treatment. Rate was calculated as F/PYRS
PYRS are calculated continuously: patients stop contributing exposure time to treatment and AEs (APPLICATION SITE) if/ when they are on Placebo during the Blinded phases.
a) Number (%) of patients experiencing AEs belonging to Body System Application Site. % is calculated with respect to the patients entering OP758.
Source: international CTD for NDA M2.7.4 Table 2.7.4-105

全 JIA 被験者

全 JIA 被験者でも、ISR の発現率は投与開始後 6 週間で最も高く、投与期間中に急速に減少した（international CTD for NDA M2.7.4 Table 2.7.4 - 161）。ISR の発現率に、年齢による部分集団間で差はなかったが、性別では男性（2.1 件/人年）と比較して女性（6.5 件/人年）で高かった。重篤な ISR は認められなかった。

2.7.4.2.1.6.3.5　注射部位反応の要約

Sobi.ANAKIN-303 試験では、Week 26 来院まで及びコア期（無作為化二重盲検期間、非盲検投与期間及び安全性追跡調査）のいずれでも、最も多く報告された TEAE は注射部位反応であった。報告された注射部位反応はすべて治験薬と関連ありと判断された。コア期に重篤な注射部位反応は認められなかった。

Sobi.ANAKIN-301 試験では、アナキンラ群及びプラセボ群の両方で ISR が報告され、いずれも重症度は軽度であった。重篤な ISR は認められなかった。

Sobi.ANAKIN-302 試験では、ISR は 15 件報告された。大部分の ISR は、アナキンラの投与開始後、早期に発現した。

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

2.7.4.2.1.6.4　感染症

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

無作為化二重盲検期間

SOC「感染症および寄生虫症」の TEAE は、アナキンラ群でサイトメガロウイルス血症が 1 例（12.5%）、プラセボ群で COVID-19 が 1 例（14.3%）で認められた。重篤な感染症の TEAE 及び投与中止に至った感染症の TEAE は認められなかった。

非盲検投与期間（Week 26 来院まで）

SOC「感染症および寄生虫症」の TEAE は、7 例（50.0%）で認められた。最も多く認められた TEAE は上咽頭炎 3 例（21.4%）であり、次いで爪囲炎 2 例（14.3%）、COVID-19、サイトメガロウイルス感染、毛包炎、手足口病、インフルエンザ及び上気道感染が各 1 例（7.1%）であった。毛包炎（1 件）が治験薬と関連ありと判断された。重篤な感染症の TEAE は COVID-19（1 件）であった（2.7.4.2.1.4.1 項）。投与中止に至った感染症の TEAE は認められなかった。

コア期

コア期（無作為化二重盲検期間、非盲検投与期間及び安全性追跡調査）を通じて、SOC「感染症および寄生虫症」の TEAE は 9 例（60.0%）に認められた。最も多く認められた TEAE は COVID-19 が 4 例（26.7%）であり（このうち 1 件はプラセボ投与中の被験者で報告された）、次いで上咽頭炎が 3 例（20.0%）、胃腸炎、インフルエンザ及び爪囲炎が各 2 例（13.3%）、サイトメガロウイルス感染、サイトメガロウイルス血症、毛包炎、手足口病、帯状疱疹、麦粒腫、マイコプラズマ性肺炎及び上気道感染が各 1 例（6.7%）であった。これらの TEAE のうち、毛包炎（1 件）及び帯状疱疹（1 件）が治験薬と関連ありと判断された。また、重篤な感染症の TEAE は、COVID-19 及びマイコプラズマ性肺炎が各 1 例（1 件）に報告された（2.7.4.2.1.4.1 項）。投与中止に至った感染症の TEAE は認められなかった。なお、コア期に報告された感染症の TEAE のうち、無作為化二重盲検期間に発現した TEAE は、本項の「無作為化二重盲検期間」の項に示した。非盲検投与期間（Week 54 来院まで）に報告された TEAE は、COVID-19 及び上咽頭炎（各 3 例、21.4%）、インフルエンザ及び爪囲炎（各 2 例、14.3%）、並びにサイトメガロウイルス感染、毛包炎、胃腸炎、手足口病、帯状疱疹、麦粒腫、マイコプラズマ性肺炎及び上気道感染（各 1 例、7.1%）であった。安全性追跡調査期間に認められた TEAE は、サイトメガロウイルス血症及び胃腸炎（各 1 例）であった［Sobi.ANAKIN-303 CSR (Final Analysis) Listing 16.2.7.1.1］。

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

SOC「感染症および寄生虫症」の TEAE は、アナキンラ群では上気道感染が 3 例（50.0%）、耳感染が 1 例（16.7%）、ウイルス性上気道感染が 1 例（16.7%）、プラセボ群では尿路感染が 1 例（16.7%）で認められた。SOC「感染症および寄生虫症」の非重篤な TEAE は、Sobi.ANAKIN-301 試験のアナキンラ群で最もよくみられた TEAE であり、いずれも軽度であった。「感染症および寄生虫症」の TEAE の発現率は、プラセボ群と比較して、アナキンラ群でわずかに高かった（アナキンラ群 3.57 件/人年に対してプラセボ群 2.97 件/人年）（Sobi.ANAKIN-301 試験 CSR Section 12.1.3）。

2.7.4.2.1.6.4.3 Sobi.ANAKIN-302 試験（市販後非介入長期安全性試験）

SOC「感染症および寄生虫症」では、気道感染に関する PT が最も高頻度［52 件中 28 件（53.8%）］で認められた（耳感染 1 件、インフルエンザ 2 件、下気道感染 1 件、中耳炎 1 件、急性中耳炎 3 件、咽頭炎 2 件、細菌性咽頭炎 1 件、肺炎 4 件、ウイルス性肺炎 1 件、気道感染 4 件、鼻炎 1 件、副鼻腔炎 1 件、扁桃炎 1 件、レンサ球菌性扁桃炎 2 件、上気道感染 3 件）。また、水痘が 2 件、帯状疱疹が 1 件認められた（Sobi.ANAKIN-302 試験 CSR Section 10.6.1）。SOC「感染症および寄生虫症」の有害事象は、最初の 6 ヵ月間で発現率（15.7 件/100 人年）が最も高かった（Sobi.ANAKIN-302 試験 CSR Section 10.6.3）。

Sobi.ANAKIN-302 試験で報告された重篤な有害事象では、SOC「感染症および寄生虫症」の有害事象（13 件、発現率 = 2.6 件/100 人年）が最も発現率が高かった（Sobi.ANAKIN-302 試験 CSR Section 10.6.2）。

2.7.4.2.1.6.4.4 990758/990779 試験［海外第 2/3 相試験（小児を対象とした 28 週間試験及び 12 ヵ月間の非盲検継続試験）］

990758/990779 試験では、感染症に該当する TEAE を治験責任医師が分類し、特定した。

sJIA 被験者

sJIA 被験者数が少ないため sJIA 被験者の曝露量が低いことから、1 件の有害事象が発現率に及ぼす実質的な影響に留意する必要があり、データの解釈は慎重に行う必要がある。

連続曝露を用いて算出した結果（表 2.7.4-30）、感染症の TEAE は 15 例中 9 例（60%）で 30 件報告された（年間発現率 2.2 件/人年）。全試験期間を通じて、発現率の経時的な推移は比較的一定であった。全 JIA 被験者（sJIA 患者を含む）と同様に、感染症の TEAE の発現率は男性（0.9 件/人年）より女性（3.5 件/人年）で高く、また 12～18 歳の被験者（1.8 件/人年）より 2～11 歳の小児被験者（2.4 件/人年）でわずかに高かった。

治験責任医師により感染症と判断された事象で、最も多くみられた TEAE は、上気道感染及び発熱であった（international CTD for NDA M2.7.4 Table 2.7.4 - 163、Table 2.7.4 - 164 及び Table 2.7.4 - 165）。

感染症の重篤な TEAE は 1 例で 2 件発現し、1 件は肝炎、1 件はウイルス感染であった。肝炎（PT）の医師報告用語は「サイトメガロウイルス感染による肝炎」であった。感染症の重篤な TEAE の年間発現率はそれぞれ 0.1 件/人年であった。

sJIA 被験者では、感染症の TEAE による投与中止は認められなかった。

表 2.7.4-30 アナキンラ投与期間中の感染症に分類された TEAE の発現率［990758/990779 試験 sJIA 被験者（安全性解析対象集団）、連続曝露］

Statistics	TEAEs classified as Infectious Episodes		Serious TEAEs classified as Infectious Episodes	
Total number of patients with TEAEs classified as Infectious Episodes 9 (60.00 %)[a]	F	Yearly reporting rate	F	% of All TEAEs classified as Infectious Episodes
Time to onset				
0-6 weeks (PYRS 1.58)	3	1.9	-	-
>6-12 weeks (PYRS 1.49)	2	1.3	-	-
>12-28 weeks (PYRS 2.54)	4	1.6	-	-
>28-40 weeks (PYRS 1.84)	5	2.7	-	-
>40 weeks (PYRS 6.34)	16	2.5	2	12.50
Sex				

Statistics	TEAEs classified as Infectious Episodes		Serious TEAEs classified as Infectious Episodes	
Total number of patients with TEAEs classified as Infectious Episodes 9 (60.00 %)[a]	F	Yearly reporting rate	F	% of All TEAEs classified as Infectious Episodes
Female (PYRS 6.80)	24	3.5	2	8.33
Male (PYRS 6.99)	6	0.9	-	-
Age at 1st dose				
2 - <12 years (PYRS 8.65)	21	2.4	2	9.52
12 - 18 years (PYRS 5.14)	9	1.8	-	-

Abbreviations: F = Number of events; sJIA = Systemic juvenile idiopathic arthritis; TEAE = Treatment-emergent adverse event.
PYRS = Patient-years on treatment. Rate was calculated as F/PYRS.
PYRS are calculated continuously: patients stop contributing exposure time to treatment and Infectious Episodes AEs if/when they are on Placebo during the Blinded phases.
a) Number (%) of patients experiencing AEs classified as INFECTIOUS EPISODES. % is calculated with respect to the patients entering the open-label phase of study 990758.
Source: international CTD for NDA M2.7.4 Table 2.7.4-108

全 JIA 被験者

連続曝露を用いて算出した結果、全 JIA 被験者 86 例中 44 例（51%）で 117 件の感染症の TEAE が報告された（年間発現率 2.6 件/人年）。感染症の TEAE の年間発現率は、投与開始後 40 週間は比較的一定（2.8～3.2 件/人年）であったが、その後低下して 1.8 件/人年となった。感染症の TEAE の発現率は、男性（1.6 件/人年）より女性（3.2 件/人年）で高く、12～18 歳の被験者（2.2 件/人年）より 2～11 歳の被験者（3.0 件/人年）でわずかに高かった（international CTD for NDA M2.7.4 Table 2.7.4 - 162）。

感染症の重篤な TEAE は、2 例に 3 件（帯状疱疹、肝炎及びウイルス感染）発現した。また、990758 試験の非盲検導入期に重篤な膿痂疹が 1 件発現したが、人為的な過誤により本事象は感染症に分類されなかった。これら 4 件の事象を合わせて、感染症の重篤な TEAE の年間発現率は 0.1 となった。全 JIA 被験者で、感染症の TEAE による投与中止は認められなかった。

2.7.4.2.1.6.4.5 感染症の要約

Sobi.ANAKIN-303 試験でアナキンラを投与された被験者では、「感染症および寄生虫症」が、「一般・全身障害および投与部位の状態」と共に、非重篤な TEAE が多く報告された SOC であった。コア期（無作為化二重盲検期間、非盲検投与期間及び安全性追跡調査）に投与中止に至った感染症の TEAE は認められなかった。重篤な感染症の TEAE は、非盲検投与期間で Week 26 までに 1 例 1 件（7.1%）（COVID-19）、Week 26 以降に 1 例 1 件（7.1%）（マイコプラズマ性肺炎）が認められた。

Sobi.ANAKIN-301 試験のアナキンラ群では、SOC「感染症および寄生虫症」の非重篤な TEAE は最も多くみられた TEAE であり、いずれも軽度であった。

Sobi.ANAKIN-302 試験で最も多く報告された重篤な有害事象は SOC「感染症および寄生虫症」の事象であった。SOC「感染症および寄生虫症」の有害事象は、最初の 6 ヵ月間で発現率が最も高かった。

990758/990779 試験の全 JIA 被験者では、重篤な感染症は少なく、感染症の TEAE の発現率に経時的な上昇は認められず、試験後半でより低い傾向にあった。小児及び女性で感染症の TEAE が多く認められたが、理由は不明であった。最も多く報告された感染症の TEAE は上気道感染であった。

990758/990779 試験の sJIA 被験者の部分集団で、全 JIA 被験者と比較して感染症の TEAE に関する安全性プロファイルに差異はなかった。

2.7.4.2.1.6.5 MAS

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

Sobi.ANAKIN-303 試験の Week 26 来院までに、MAS は認められなかった［Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Interim Analysis at Week 26）Table 14.3.1-21］。コア期の Week 26 以降では、重篤な MAS（PT：血球貪食性リンパ組織球症）が非盲検投与期間に 1 例で認められた。本事象は重度であり、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。TEAE 発現時の治験薬の投与量は 100 mg であった。本事象により治験薬は投与中止となった。治験実施計画書に従い、被験者は試験を中止した。データカットオフ日時点での転帰は軽快であった［Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Final Analysis）Section 12.2.2］。

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

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

2.7.4.2.1.6.5.3 Sobi.ANAKIN-302 試験（市販後非介入長期安全性試験）

Sobi.ANAKIN-302 試験では、306 例中 10 例（3.3%）にアナキンラ投与開始前に MAS の既往歴があった。この 10 例中 9 例では、アナキンラ投与中の新たな MAS 発現はなかった。残り 1 例は、アナキンラ投与中に新たな MAS を 2 件発現した。全体で、アナキンラ投与中の MAS は合計 11 例に 12 件（重篤な有害事象 11 件、非重篤な有害事象 1 件）発現した。MAS（1 回目）の発現率は 2.2 件/100 人年であった（Sobi.ANAKIN-302 試験 CSR Table 15）。

MAS の既往歴がない被験者では、アナキンラ投与中の MAS（1 回目）の発現率は 2.1 件/100 人年（95% CI：1.1～3.9 件/100 人年）であった。

アナキンラの初回投与からアナキンラ投与下での MAS（1 回目）発現までの平均期間は 9 ヵ月間であった（Sobi.ANAKIN-302 試験 CSR Table 16）。アナキンラの投与中に発現した MAS の 36.4%は投与開始から 30 日以内に発現し、36.3%は投与開始から 6 ヵ月以上後に発現した。ベー

スラインから MAS 発現までの最短期間は 4 日間であった。なお、継続投与中に MAS の発現率が上昇することはなかった（Sobi.ANAKIN-302 試験 CSR Table 16）。

アナキンラの投与中止後には、8 例で MAS が報告された（表 2.7.4-31）。投与中止から MAS の初回発現までの期間は、最短で 90～180 日であった。アナキンラの投与中止後に「リバウンド効果」の徴候は認められず、アナキンラ投与を中止した直後に MAS の発現率が上昇する徴候は認められなかった。MAS 発現の原因として特定された主な誘因は、疾患の再燃（4 件、33.3%）、治療法の変更（3 件、25.0%）及び感染（2 件、16.7%）であった（Sobi.ANAKIN-302 試験 CSR Table 18）。

表 2.7.4-31 アナキンラの投与中止から MAS の初回発現までの期間ごとの要約［Sobi.ANAKIN-302 試験（MAS-1 集団）］

	Overall	
N	19	
MAS during anakinra treatment	11	
MAS after anakinra is stopped	8	
Time since anakinra discontinuation	n	%[a]
1 -90 days	0	0.0
90-180 days	2	25.0
181-270 days	1	12.5
271-365 days	1	12.5
366-548 days	2	25.0
549-730 days	0	0.0
>730 days	2	25.0

Abbreviations: MAS = macrophage activation syndrome ('MAS' is equal to MedDRA Preferred Term: Haemophagocytic lymphohistiocytosis, MedDRA version 21.1); MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients with first occurrence of MAS; n = number of MAS events.
The MAS-1 set, including patients who have been diagnosed a first time with MAS following start of anakinra treatment. All events following the first dose of anakinra, regardless of whether the patient is on anakinra treatment exposure are counted.
a) Percentages are calculated in relation to number of first occurrence of MAS events after anakinra is stopped.
Source: Sobi.ANAKIN-302 CSR Table 17

2.7.4.2.1.6.5.4 990758/990779 試験［海外第 2/3 相試験（小児を対象とした 28 週間試験及び 12 ヵ月間の非盲検継続試験）］

990758/990779 試験では MAS は認められなかった。

2.7.4.2.1.6.5.5 MAS の要約

Sobi.ANAKIN-303 試験では、Week 26 来院までに MAS は認められなかった。コア期（無作為化二重盲検期間、非盲検投与期間及び安全性追跡調査）では、Week 26 以降に重篤な MAS が 1 例に認められた。

Sobi.ANAKIN-301 試験及び 990758/990779 試験で、治験薬を投与された被験者に MAS は報告されなかった。Sobi.ANAKIN-302 試験では、306 例中 10 例（3.3%）にアナキンラ投与開始前に

MAS の既往歴があったが、これらの被験者のほとんどで、アナキンラ投与中に新たな MAS 発現はなかった。アナキンラ投与中の MAS は、全体で 11 例に 12 件（重篤な有害事象 11 件、非重篤な有害事象 1 件）発現した。Sobi.ANAKIN-302 試験の結果、アナキンラの長期投与が MAS のリスクを増大させることは示唆されず、アナキンラの投与中止後のリバウンド効果の徴候も認められなかった。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

Sobi.ANAKIN-303 試験で報告された重篤な有害事象の叙述は 2.7.6.2.4 項に示した。Sobi.ANAKIN-301 試験で報告された重篤な有害事象の叙述は Sobi.ANAKIN-301 CSR Section 14.3.3 に示した。Sobi.ANAKIN-302 試験は市販後非介入長期安全性試験であり、EMA の PASS に関する報告要件に従い、被験者の叙述は CSR に記載されていない。990758/990779 試験で報告された重篤な有害事象の叙述は、990758 試験 CSR Appendix 11 及び 990779 試験 CSR Attachment 4 に示した。

2.7.4.2.3 sJIA 及び AOSD 患者を対象とした公表文献で報告された有害事象

sJIA 及び AOSD 患者を対象としたアナキンラの安全性については、上述の臨床試験の他に、海外で多数の公表文献により報告されている。

Sobi 社は、海外の sJIA 患者及び AOSD 患者を対象としたアナキンラの臨床的有効性及び安全性を示すために、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの臨床研究の公表文献を対象として、公表文献の広範囲かつ系統的な調査（文献のシステマティック・レビュー、以下、本 SLR）を実施した。本 SLR の方法の詳細は M5.3.5.3.3 SLR Report に示した。本項では、本 SLR により検索された公表文献 24 報の安全性の結果を要約する。なお、sJIA 患者及び AOSD 患者を対象とした公表文献では、疾患の発症年齢の定義について記載がない又は 16 歳としない文献が含まれるため、本項では小児期発症患者及び成人期発症患者と表記した。

本 SLR で特定された公表文献のうち、小児期発症患者を対象とした 15 報及び成人期発症患者を対象とした 11 報について、安全性評価に関連する試験の概要を以下に示した。なお、小児期発症患者及び成人期発症患者の両方を対象とした公表文献が 2 報含まれる。また、小児期発症患者を対象とした文献には、990758/990779 試験の公表文献（Ilowite et al. 2009）が含まれる。

本 SLR で特定された公表文献で報告された安全性の結果の詳細については、international CTD for NDA M2.7.4 を参照のこと。

小児期発症患者

小児期発症患者を対象とした 15 報では、アナキンラを投与された 368 例が報告された。試験間での被験者の重複を考慮すると、これらの文献でアナキンラを投与された sJIA 患者数（試験間の重複を除く）は 301～306 例と推定された。ほとんどの患者でアナキンラの開始用量は 1～2 mg/kg/日であり、最大用量は 200 mg/日であった。患者の大部分が 6 ヵ月以上アナキンラを投与された（international CTD for NDA M2.7.4 Table 2.7.4 - 49）。全試験の年齢の範囲は 0.75～17 歳

であり、罹患期間は 0.04 年～24.1 年であった（international CTD for NDA M2.7.4 Table 2.7.4 - 52）。

小児期発症患者を対象とした公表文献で報告された主な有害事象は ISR であった（international CTD for NDA M2.7.4 Section 2.7.4.2.5.1.4）。ISR のほとんどは軽度又は中等度で、発現割合は投与継続にしたがって経時的に低下した。（international CTD for NDA M2.7.4 Section 2.7.4.2.5.5.1.3）。感染症も主な有害事象であり、細菌性及びウイルス性の両方の感染症が認められた。これらの感染症は概ね非重篤であった。注射部位感染は報告されなかった（international CTD for NDA M2.7.4 Section 2.7.4.2.5.5.2.3）。重篤な有害事象は、368 例中 39 例（10.6%）で報告された（international CTD for NDA M2.7.4 Section 2.7.4.2.5.4.4）。死亡は 2 例報告された。［Rossi-Semerano et al. 2015（1 例）、Ter Haar et al. 2019（1 例）］（international CTD for NDA M2.7.4 Section 2.7.4.2.5.3）。368 例中 34 例が有害事象によりアナキンラ投与を中止した。文献間での重複を除き最小値の 301 例での割合を推定したところ、有害事象によりアナキンラ投与を中止した患者は 301 例中 31 例（10.3%）であった。最も多く認められた投与中止に至った有害事象は ISR であり、368 例中 12 例で報告された（international CTD for NDA M2.7.4 Table 2.7.4-159）。MAS は 21 例で 22 件報告された（international CTD for NDA M2.7.4 Table 2.7.4-112）。

成人期発症患者

成人期発症患者を対象とした 11 報では、アナキンラを投与された 344 例が報告された。試験間での重複を除き、329～333 例が推定された。アナキンラを投与された成人期発症患者の大部分で、追跡調査期間は 12 ヵ月以上であった。アナキンラの投与量は主に 100 mg/日であり、最高用量 200 mg/日及び最小用量 50 mg/日を投与された患者は少数であった（international CTD for NDA M2.7.4 Table 2.7.4 - 50）。ほとんどの試験で、報告された年齢の平均値又は中央値は 30～40 代であり、最高年齢は 72 歳であった。罹患期間の平均値又は中央値は 7 ヵ月から 9.3 年で、試験間で大きく異なっていた（international CTD for NDA M2.7.4 Table 2.7.4 - 53）。

全体を通して、有害事象の報告は少なかった。有害事象の大部分は非重篤であった（international CTD for NDA M2.7.4 Section 2.7.4.2.5.1.5.4）。ほとんどの文献で ISR が報告され、大部分が軽度であった（international CTD for NDA Table 2.7.4 - 107）。344 例（試験間での重複を除く患者数は推定 329～333 例）中 11 例（3.2%）で重篤な有害事象が報告された（international CTD for NDA M2.7.4 Section 2.7.4.2.5.4.5）。死亡は 1 報で 2 例報告された（Colafrancesco et al. 2017）（international CTD for NDA M2.7.4 Section 2.7.4.2.5.3）。試験間での重複を除く最小値の 329 例のうち 38 例（11.6%）が、有害事象によりアナキンラ投与を中止した。主なアナキンラの投与中止に至った有害事象は、複数の種類の皮膚反応であった。12 例で皮膚反応の部位が注射部位であることが特定された。11 試験中 6 試験で感染症が計 28 件報告された。感染症により、5 例が投与中止し、6 例が投与を一時中止した（international CTD for NDA M2.7.4 Table 2.7.4-160）。MAS は 344 例中 6 例（1.7%）で報告された（international CTD for NDA M2.7.4 Section 2.7.4.2.5.5.3.3）。

2.7.4.2.4 sJIA 及び AOSD 以外の疾患を対象とした臨床試験で報告された有害事象

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

sJIA 及び AOSD 以外の疾患を対象とした臨床試験で報告された安全性情報の詳細は、international CTD for NDA M2.7.4 を参照のこと。

2.7.4.2.4.1 関節リウマチ患者における有害事象

本項では、関節リウマチ患者に対して推奨用量 100 mg/日を投与した長期安全性試験及びメトトレキサート（MTX）との併用投与時の有害事象の概要を示した。

2.7.4.2.4.1.1 990757 試験（長期安全性試験）

長期安全性試験（990757 試験）で安全性評価可能な被験者は 1346 例であった。被験者は最初の 6 ヵ月間にアナキンラ 100 mg/日又はプラセボ（4：1 の比率）を投与され、その後プラセボ群の被験者はアナキンラ投与に切り替えた。その結果、被験者はアナキンラを最長 30 ヵ月間又は 36 ヵ月間投与された。1103 例が二重盲検期を完了して非盲検期に進み、510 例が 36 ヵ月の投与を完了した。

アナキンラを投与された（最大 36 ヵ月）全被験者の有害事象、重篤な有害事象、死亡、重篤な感染症の事象及び試験中止に至った有害事象の全体的な発現割合を表 2.7.4-32 に示した。

有害事象が発現した被験者は 1346 例中 1295 例（96%）であった。重度の有害事象は 458 例（34%）、重篤な有害事象は 370 例（27%）、重篤な感染症の事象は 105 例（8%）で認められた。また、試験中止に至った有害事象（死亡を除く）は 382 例（28%）、試験中止に至った重篤かつ治験薬と関連のある有害事象（死亡を含む）は 38 例（8%）で報告された。死亡した被験者は 15 例（1%）であった。

表 2.7.4-32 アナキンラ 100 mg/日を最大 36 ヵ月投与した後の有害事象の概要（最初の 6 ヵ月間プラセボを投与した後、30 ヵ月アナキンラを投与した被験者を含む）［長期安全性試験（990757 試験）］

	Anakinra [c] n (%)
Evaluable for safety	1346
All adverse events	1295 (96)
Severe [a] adverse events	458 (34)
Serious adverse events	370 (27)
Serious, infectious adverse events	105 (8)
Discontinuations due to adverse events (excluding death)	382 (28)
Discontinuations due to serious, related adverse events (including death)	38 (8)

Deaths on study [b]	15 (1)

a) Includes severe, life-threatening of fatal adverse events
b) Poststudy deaths occurring within 30 days or end of study were included
c) Number of subjects who were randomized and who received at least 1 dose of Anakinra
Source: international CTD for NDA M2.7.4 Table 2.7.4-54

2.7.4.2.4.1.2 990145 試験（アナキンラ 100 mg/日と MTX の併用療法）

MTX（週に 10 mg～25 mg）とアナキンラ 100 mg/日又はプラセボ（1：1 の比率）を 52 週間併用投与した、990145 試験の有害事象の概要を表 2.7.4-33 に示した。

全体として、有害事象、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象、感染症の事象、重篤な感染症の事象及び死亡の発現割合は、アナキンラ群とプラセボ群で類似していた。ISR は、プラセボ群（28%）と比較してアナキンラ群（67%）でより多く発現した。この結果は、本試験前に実施した用量反応試験の結果と一貫している。ISR はすべて非重篤であり、大部分の被験者が ISR に関わらず試験を継続した（international CTD for NDA M2.7.4 Section 2.7.4.2.1.1.1）。

表 2.7.4-33 MTX とアナキンラ 100 mg/日又はプラセボを 52 週間併用投与した際の有害事象の概要（990145 試験）

	Placebo (N=450)		Anakinra (N=449)		Total (N=899)	
	n	Crude	n	Crude	n	Crude
Adverse events	408	(90.7)	422	(94.0)	830	(92.3)
Adverse events leading to withdrawal	71	(15.8)	80	(17.8)	151	(16.8)
Serious adverse events	47	(10.4)	46	(10.2)	93	(10.3)
Serious adverse events leading to withdrawal	10	(2.2)	7	(1.6)	17	(1.9)
Infectious episodes	196	(43.6)	209	(46.5)	405	(45.1)
Serious infectious episodes	12	(2.7)	9	(2.0)	21	(2.3)
Injection site reactions	124	(27.6)	299	(66.6)	423	(47.1)
Injection site reactions leading to withdrawal	8	(1.8)	36	(8.0)	44	(4.9)
Serious injection site reactions	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Adverse events leading to death	2	(0.4)	3	(0.7)	5	(0.6)

Abbreviations: MTX = Methotrexate; N = Number of subjects who were randomized and received at least 1 dose of study drug; n = Number of subjects reporting at least 1 occurrence of an adverse event; WHO-ART = World Health Organization Adverse Reactions Terminology.
Note: in this table, the preferred term “Injection site reactions” includes all events in the WHO-ART Application site body system.
Crude = (n/N)*100
Source: international CTD for NDA M2.7.4 Table 2.7.4-56

2.7.4.2.4.2 CAPS 患者における有害事象

2.7.4.2.4.2.1 03-AR-0298 試験（CAPS 適応症の検証的試験）

03-AR-0298 試験の有害事象の概要は、表 2.7.4-34 に示した。60 ヵ月の試験期間中に死亡した被験者はいなかった。有害事象の発現率は、患者年あたりの発現数として計算した。有害事象は 41 例（95.3%）に 1233 件が発現し、患者年あたりの発現率は 7.7 であった。2 例の被験者では有害事象が認められなかった。

投与中止に至った有害事象は認められなかった。2 例が非遵守及び同意撤回のため試験を早期中止し、どちらも米国国立衛生研究所（NIH）の来院予定に従うことができなかった。

重要な有害事象（重篤な有害事象、治験薬の中止又は中断に至った有害事象、用量調節に至った有害事象）は 15 例で 32 件（患者年あたりの発現率は 0.2）が認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかったが、1 例が投与を中断した。用量調節に至った有害事象が 5 例で 11 件認められた。用量調節に至った有害事象はすべて、疾患の増悪（感染症によって誘発された場合もある）に関連した増量であった（international CTD for NDA M2.7.4 Section 2.7.4.2.3.1.1）。重篤な有害事象は 14 例で 24 件発現した（患者年あたりの発現率は 0.2）。

表 2.7.4-34 CAPS 患者を対象とした長期試験の有害事象の概要（03-AR-0298）

	Safety population (N=43)			
	No. of patients (N=43)		No. of events (PYRS=159.8)	
	N	**%**	**F**	**%**
Any treatment-emergent AE	41	95.3	1233	7.7
- Severe treatment-emergent AE	7	16.3	14	0.1
Significant treatment-emergent AE	15	34.9	32	0.2
- Death	0	0.0	0	0.0
- Other serious AE	14	32.6	24	0.2
- AE leading to permanent discontinuation of study drug	0	0.0	0	0.0
- AE leading to temporary discontinuation of study drug	1	2.3	3	0.0
- AE leading to dose adjustment	5 [a]	11.6	11	0.1

Abbreviations: AE = adverse event; CAPS = Cryopyrin-associated periodic syndromes; F = number of events; N = number of patients; PYRS = patient-years; % = proportion of patients.
a) All dose adjustments represent dose increases.
Serious AEs which started before the first dose of Kineret, started or worsened after the last dose of Kineret, after Month 60 visit or during the withdrawal period are excluded.
Source: international CTD for NDA M2.7.4 Table 2.7.4-85

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査

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

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

非盲検投与期間の Week 26 来院時点で、SOC「臨床検査」に分類される TEAE として、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 1 例で認められた。本有害事象は非重篤かつ軽度であり、治験薬と関連なしと判断され、アナキンラの投与中に回復した。また、SOC「代謝および栄養障害」に分類される TEAE として、脂質異常症が 2 例で認められたが、いずれも非重篤かつ軽度であり、アナキンラの投与量に変更はなかった。Week 26 の時点では、1 件の転帰は未回復であり 1 件は転帰が報告されておらず、1 件は治験薬と関連ありと判断された。

コア期（無作為化二重盲検期間、非盲検投与期間及び安全性追跡調査）では、SOC「臨床検査」に分類される TEAE として、Week 26 までに報告されたアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1 件に加えて、Week 26 以降に肝酵素上昇及び肝機能検査異常が各 1 例に 1 件認められた。肝酵素上昇は非盲検投与期間に発現し、非重篤かつ軽度で、治験薬と関連なしと判断された。なお、この被験者は継続期に移行したため、データカットオフ時点では肝酵素上昇の転帰は報告されなかった。肝機能検査異常は安全性追跡調査期間中に発現し、非重篤かつ軽度で、治験薬と関連なしと判断された。データカットオフ時点で肝機能検査異常の転帰は未回復であった。また、SOC「代謝および栄養障害」に分類される TEAE には、コア期の Week 26 以降に新たな事象の報告はなく、Week 26 までに認められた脂質異常症（2 例）のみであった。有害事象として報告された臨床検査値は、これらの有害事象を除き認められなかった。

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

Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Final Analysis）では、臨床検査パラメータの概要を Table 14.3.2-1 及び Table 14.3.2-2、臨床検査値のプロットを Figure 14.3.2-3、定量的な臨床検査パラメータのベースラインからの変化を Table 14.3.2-4、アナキンラ群及びプラセボ群の個々の被験者の臨床検査パラメータの変化を Figure 14.3.2-5 及び Figure 14.3.2-6 に示した。

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

Sobi.ANAKIN-301 試験では、ベースライン時には、全例でヘモグロビン値減少及び好中球数増加を伴う全身性炎症の徴候が認められ、1 例を除く全例で血小板数増加が認められた。これらの臨床検査値はアナキンラ投与期間中に正常化し、好中球減少症（1.5×10^9/L 未満）又は血小板減少症（200×10^9/L 未満）を発現した被験者はいなかった。

試験期間中、肝酵素の上昇は認められなかった。

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

血液学的検査データ及び血液生化学的検査データの経時的変化は、Sobi.ANAKIN-301 試験 CSR Table 14.3.1.7 及び Table 14.3.1.8 に示した。個々の臨床検査値に関するデータは、Sobi.ANAKIN-301 試験 CSR Listing 16.2.8.1 に示した。

2.7.4.3.1.3 Sobi.ANAKIN-302 試験（市販後非介入長期安全性試験）

Sobi.ANAKIN-302 試験では、MAS の診断を除き、臨床検査値異常は評価されなかった。

2.7.4.3.1.4 990758/990779 試験［海外第 2/3 相試験（小児を対象とした 28 週間試験及び 12 ヵ月間の非盲検継続試験）］

990758/990779 試験では、共通毒性規準（CTC）の判定基準を用いて臨床検査値を評価した。全 JIA 被験者を対象とした非盲検期及び盲検期のすべての臨床検査値に関する CTC の推移を、990758 試験 CSR Table 14-35～Table 14-143、並びに 990779 試験 CSR Table 6.1～Table 6.29 及び Table 7.1～Table 7.18 に示した。

sJIA 被験者の 2 例がアナキンラ投与期間中に Grade 3 の臨床検査値異常を発現した。これらは 2.7.4.3.1.4.1 項及び 2.7.4.3.1.4.2 項に記載した。

2.7.4.3.1.4.1 990758 試験

990758 試験の非盲検導入期では、臨床検査値に、治験薬と関連のある臨床的に重要な傾向は認められなかった。試験期間中、非盲検導入期の Week 2、4、8 及び 12、並びに盲検期の Weeks 16、20、24 及び 28 では、臨床検査値の平均値及び中央値に、臨床的に重要な変化は認められなかった。

sJIA 被験者 1 例が Day 1 に Grade 3 のヘモグロビン値異常を発現し、ヘモグロビン値は 73 g/L であった。本被験者は同日に注射部位疼痛により試験を中止した。

sJIA 被験者 1 例がアナキンラ投与下で Day 200 に Grade 3 のカルシウム値異常を発現し、カルシウム値は 1.6 mmol/L であった。本被験者はアナキンラ投与を継続し、試験を完了した。別の

sJIA 被験者 1 例はプラセボ投与下で Grade 3 のアルブミン値異常を発現し、アルブミン値は 20 g/L であった。本被験者は 2 週間後に疾患の再燃により試験を中止した。

JIA 被験者 1 例は、プラセボ投与中に Grade 3 のヘモグロビン値異常を 2 件発現した。

別の JIA 被験者 1 例は、Day 141（盲検期）に一過性の好中球減少症（好中球数 1.0×10^9/L 未満）を発現した。本被験者は、アナキンラ投与下で好中球数が 0.79×10^9/L となり、次の評価時点には 1.0×10^9/L に回復していた。この好中球減少症に関連した、重篤な TEAE 又は感染症の発現はなかった。

別の JIA 被験者 1 例は、非盲検導入期に Grade 4 のカルシウム増加を発現した。本被験者はカルシウム増加が認められる前にカルシウムサプリメントを服用していた。

また別の JIA 被験者 1 例は、アナキンラ投与中に Grade 3 のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）値異常を発現した。本件は、治験薬と関連のない非重篤な TEAE として報告された。本被験者は、1 ヵ月後、さらに別の非重篤な TEAE として肝機能異常（PT）を発現した。いずれの TEAE も回復し、治験責任医師により軽度かつ治験薬と関連なしと判定された。本被験者は、盲検期のアナキンラ投与下で別の Grade 4 の ALT 値異常及び Grade 3 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）値異常を発現した。これらの事象は、いずれも基準値上限を超えるビリルビン上昇を伴わなかった。本被験者はアナキンラ投与を継続し、442 日間で試験を完了した。

2.7.4.3.1.4.2 990779 試験

990779 試験では、臨床検査値に、臨床的に重要な傾向は認められなかった。

sJIA 被験者 1 例が Day 176 に一過性の好中球減少症を発現し、好中球数は 0.91×10^9/L であった。次の評価時点では 1.0×10^9/L 超に回復しており、臨床的な後遺症は認められなかった。本被験者は試験を完了した。

別の sJIA 被験者 1 例は、Day 183 に Grade 3 の AST 値異常を発現し、同時に ALT、アルカリホスファターゼ（ALP）及びビリルビンの増加が認められた。肝機能検査値の上昇は、治験責任医師によりサイトメガロウイルス感染によると判断された重篤な TEAE である肝炎と一貫していた。本被験者は試験を完了した。

Grade 3 及び 4 の臨床検査値異常に関連する臨床的な後遺症が認められた被験者はいなかった。

2.7.4.3.2 免疫原性

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

Sobi.ANAKIN-303 試験では、ベースライン時に 15 例中 5 例（33.3%）（アナキンラ群 3 例、プラセボ群 2 例）で抗薬物抗体（ADA）発現が認められた。

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

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

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

ベースラインから Week 26 来院までに報告された ADA 抗体価は 4.00～1680.00 であった。ADA 陽性の被験者のうち、ヒト胎児腎細胞から産生されたインターロイキン-1 受容体アンタゴニスト（IL-1Ra）との ADA の交差反応性が認められた被験者は、ベースライン及び Week 2 来院で各 1 例（6.7%）［アナキンラ群 1 例（12.5%）、プラセボ群 0 例］、Week 4 来院で 6 例（40.0%）［非盲検投与期間でのアナキンラ投与継続群 6 例（75.0%）、非盲検投与期間でのアナキンラ投与切替え群 0 例、以下同順］、Week 12 来院で 11 例（73.3%）［6 例（75.0%）、5 例（71.4%）］、治験薬投与中止時点で 1 例（6.7%）［1 例（12.5%）、0 例］であった。中和抗体（NAb）発現は、Week 12 来院で 4 例（26.7%）［2 例（25.0%）、2 例（28.6%）］に認められた［Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Interim Analysis at Week 26）Table 14.3.3-1］。

Week 26 来院までに、15 例中 13 例（86.7%）［非盲検投与期間でのアナキンラ投与継続群 8 例（100%）、非盲検投与期間でのアナキンラ投与切替え群 5 例（71.4%）、以下同順］に 1 つ以上の検体で Treatment induced ADA 9 例（60.0%）［5 例（62.5%）、4 例（57.1%）］又は Treatment boosted ADA 4 例（26.7%）［3 例（37.5%）、1 例（14.3%）］発現が認められた。NAb 発現は 4 例（26.7%）［2 例（25.0%）、2 例（28.6%）］に認められた。

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

コア期に報告された ADA 抗体価は 4.00～1680.00 であった。ADA 陽性の被験者のうち、ヒト胎児腎細胞から産生されたインターロイキン-1 受容体アンタゴニスト（IL-1Ra）との ADA の交差反応性が認められた被験者は、Week 34 来院で 15 例中 11 例（73.3%）［非盲検投与期間でのア

ナキンラ投与継続群 6 例（75.0%）、非盲検投与期間でのアナキンラ投与切替え群 5 例（71.4%）、以下同順］、Week 54 来院で 9 例（60.0%）［5 例（62.5%）、4 例（57.1%）］、治験薬投与中止時点で 4 例（26.7%）［2 例（25.0%）、2 例（28.6%）］であった。NAb 発現は、Week 54 来院では認められなかった［Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Final Analysis）Table 14.3.3-1］。

コア期では、15 例中 14 例（93.3%）［非盲検投与期間でのアナキンラ投与継続群 8 例（100%）、非盲検投与期間でのアナキンラ投与切替え群 6 例（85.7%）、以下同順］に 1 つ以上の検体で Treatment induced ADA［9 例（60.0%）］［5 例（62.5%）、4 例（57.1%）］又は Treatment boosted ADA［5 例（33.3%）］［3 例（37.5%）、2 例（28.6%）］発現が認められた。NAb 発現は［6 例（40.0%）］［3 例（37.5%）、3 例（42.9%）］に認められた。Week 54 来院までに NAb を発現した 6 例中 1 例（アナキンラ投与切替え群）に、最終測定時点で NAb 発現が認められた。

本試験のコア期で、ADA 及び NAb の発現並びに抗体価と TEAE の発現パターンに明確な関係は認められなかった［Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Interim Analysis at Week 26）Section 12.5.2 及び Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Final Analysis）Section 12.5.2］。

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

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

NAb は ADA が検出されたいずれの時点でも検出されなかった。

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

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

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

本試験は被験者数が限られるため、ADA/NAb が安全性に及ぼす影響を完全に評価することはできなかった。ADA の発現及び抗体価と TEAE の発現パターンに明確な関係は認められなかった（Sobi.ANAKIN-301 試験 CSR Section 12.5.2）。

2.7.4.3.2.3 990758/990779 試験［海外第 2/3 相試験（小児を対象とした 28 週間試験及び 12 ヵ月間の非盲検継続試験）］

2.7.4.3.2.3.1 sJIA 被験者

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

2.7.4.3.2.3.2 全 JIA 被験者

990758 試験の非盲検導入期では、64 例が抗アナキンラ抗体の評価対象であった。非 NAb の ADA 陽性は 48 例（75%）であり、NAb 陽性は 4 例（6%）であった。NAb 陽性の 4 例はすべてノンレスポンダーであった。NAb 陽性例の有害事象プロファイルは、非 NAb の ADA 陽性例の有害事象プロファイルと同様であった。

盲検期では、27 例（アナキンラ群 18 例、プラセボ群 9 例）が抗アナキンラ抗体の評価対象であった。非 NAb の ADA 陽性例は、アナキンラ群で 13 例（72%）及びプラセボ群で 4 例（44%）であった。NAb 陽性例は、アナキンラ群には認められず、プラセボ群に 1 例（11%）認められた。本被験者は、非盲検導入期にアナキンラを投与されていた。

990779 試験の非盲検継続期では、44 例が抗アナキンラ抗体の評価対象であった。非 NAb の ADA 陽性例は 36 例（82%）であった。NAb 陽性例は認められなかった。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

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

Sobi.ANAKIN-303 試験では、バイタルサイン（血圧及び心拍数）、体重及び身長に関して、本試験のコア期に、臨床的に意味のある経時的な変化は認められなかった［Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Final Analysis）Section 12.4.1］。

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

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

2.7.4.4.3 990758/990779 試験［海外第 2/3 相試験（小児を対象とした 28 週間試験及び 12 ヵ月間の非盲検継続試験）］

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

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

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

2.7.4.5.1.1 発症年齢

無作為化二重盲検期間

Sobi.ANAKIN-303 試験の無作為化二重盲検期間では、発症年齢別（16 歳未満：4 例、16 歳以上：4 例）の TEAE の発現割合は、いずれの部分集団でも 75.0%（3/4 例）であった。治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合は、いずれの部分集団でも 50.0%（2/4 例）であった。重度の TEAE 及び重篤な TEAE はいずれの部分集団でも認められなかった［Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Interim Analysis at Week 26）Table 14.3.1-44 及び Table 14.3.1-45］。

SOC 及び PT 別の TEAE の部分集団解析（発症年齢別）の結果は、Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Interim Analysis at Week 26）Table 14.3.1-60（16 歳未満）及び Table 14.3.1-61（16 歳以上）に示した。

非盲検投与期間（Week 26 来院まで）

Week 26 来院までの非盲検投与期間では、発症年齢別（16 歳未満：5 例、16 歳以上：9 例）の TEAE の発現割合は、16 歳未満の被験者で 80.0%（4/5 例）、16 歳以上の被験者で 88.9%（8/9 例）であった。治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合は、16 歳未満の被験者で 80.0%（4/5 例）、16 歳以上の被験者で 55.6%（5/9 例）であった。重度の TEAE の発現割合は、16 歳未満の被験者で 20.0%（1/5 例）、16 歳以上の被験者で 11.1%（1/9 例）であった。重篤な TEAE の発現割合は 16 歳未満の被験者で 20.0%（1/5 例）、16 歳以上の被験者で 22.2%（2/9 例）であった。いずれの重度の TEAE 及び重篤な TEAE も、治験薬と関連なしと判断された［Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Interim Analysis at Week 26）Table 14.3.1-52 及び Table 14.3.1-53］。

SOC 及び PT 別の TEAE の部分集団解析（発症年齢別）の結果は、Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Interim Analysis at Week 26）Table 14.3.1-68（16 歳未満）及び Table 14.3.1-69（16 歳以上）に示した。

非盲検投与期間（Week 54 来院まで）

Week 54 来院までの非盲検投与期間では、発症年齢別（16 歳未満：5 例、16 歳以上：9 例）の TEAE の発現割合は、16 歳未満の被験者で 80.0%（4/5 例）、16 歳以上の被験者で 100.0%（9/9 例）であった。治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合は、16 歳未満の被験者で

80.0%（4/5 例）、16 歳以上の被験者で 66.7%（6/9 例）であった。重度の TEAE の発現割合は、16 歳未満の被験者で 40.0%（2/5 例）、16 歳以上の被験者で 22.2%（2/9 例）であった。重篤な TEAE の発現割合は 16 歳未満の被験者で 40.0%（2/5 例）、16 歳以上の被験者で 33.3%（3/9 例）であった。いずれの重度の TEAE 及び重篤な TEAE も、治験薬と関連なしと判断された［Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Final Analysis）Table 14.3.1-52 及び Table 14.3.1-53］。

SOC 及び PT 別の TEAE の部分集団解析（発症年齢別）の結果は、Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Final Analysis）Table 14.3.1-68（16 歳未満）及び Table 14.3.1-69（16 歳以上）に示した。

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

2.7.4.5.1.2 組入れ時のグルココルチコイドの使用の有無

無作為化二重盲検期間

Sobi.ANAKIN-303 試験の無作為化二重盲検期間では、組入れ時のグルココルチコイドの使用の有無別（使用あり：4 例、使用なし：4 例）の TEAE の発現割合は、いずれの部分集団でも 75.0%（3/4 例）であった。治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合は、いずれの部分集団でも 50.0%（2/4 例）であった［Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Interim Analysis at Week 26）Table 14.3.1-46 及び Table 14.3.1-47］。

SOC 及び PT 別の TEAE の部分集団解析（組入れ時のグルココルチコイドの使用の有無別）の結果は、Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Interim Analysis at Week 26）Table 14.3.1-62（使用あり）及び Table 14.3.1-63（使用なし）に示した。

非盲検投与期間（Week 26 来院まで）

Week 26 来院までの非盲検投与期間では、組入れ時のグルココルチコイドの使用の有無別（使用あり：7 例、使用なし：7 例）の TEAE の発現割合は、使用ありの被験者で 100.0%（7/7 例）、使用なしの被験者で 71.4%（5/7 例）であった。治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合は、使用ありの被験者で 57.1%（4/7 例）、使用なしの被験者で 71.4%（5/7 例）であった。重度の TEAE の発現割合は、使用ありの被験者で 28.6%（2/7 例）、使用なしの被験者で 0.0%（0/7 例）であった。重篤な TEAE の発現割合は使用ありの被験者で 42.9%（3/7 例）、使用なしの被験者で 0.0%（0/7 例）であった。使用ありの被験者で発現した重度の TEAE 及び重篤な TEAE は、治験薬と関連なしと判断された［Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Interim Analysis at Week 26）Table 14.3.1-54 及び Table 14.3.1-55］。

SOC 及び PT 別の TEAE の部分集団解析（組入れ時のグルココルチコイドの使用の有無別）の結果は、Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Interim Analysis at Week 26）Table 14.3.1-70（使用あり）及び Table 14.3.1-71（使用なし）に示した。

非盲検投与期間（Week 54 来院まで）

Week 54 来院までの非盲検投与期間では、組入れ時のグルココルチコイドの使用の有無別（使用あり：7 例、使用なし：7 例）の TEAE の発現割合は、使用ありの被験者で 100.0%（7/7 例）、使用なしの被験者で 85.7%（6/7 例）であった。治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合は、使用ありの被験者で 57.1%（4/7 例）、使用なしの被験者で 85.7%（6/7 例）であった。重度の TEAE の発現割合は、使用あり及び使用なしの被験者で各 28.6%（2/7 例）であった。重篤な TEAE の発現割合は使用ありの被験者で 42.9%（3/7 例）、使用なしの被験者で 28.6%（2/7 例）であった。使用ありの被験者で発現した重度の TEAE 及び重篤な TEAE は、治験薬と関連なしと判断された［Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Final Analysis）Table 14.3.1-54 及び Table 14.3.1-55］。

SOC 及び PT 別の TEAE の部分集団解析（組入れ時のグルココルチコイドの使用の有無別）の結果は、Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Final Analysis）Table 14.3.1-70（使用あり）及び Table 14.3.1-71（使用なし）に示した。

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

2.7.4.5.1.3 体重

無作為化二重盲検期間

Sobi.ANAKIN-303 試験の無作為化二重盲検期間では、体重別（50 kg 未満：4 例、50 kg 以上：4 例）の TEAE の発現割合は、いずれの部分集団でも 75.0%（3/4 例）であった。治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合は、いずれの部分集団でも 50.0%（2/4 例）であった［Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Interim Analysis at Week 26）Table 14.3.1-48 及び Table 14.3.1-49］。

SOC 及び PT 別の TEAE の部分集団解析（体重別）の結果は、Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Interim Analysis at Week 26）Table 14.3.1-64（50 kg 未満）及び Table 14.3.1-65（50 kg 以上）に示した。

非盲検投与期間（Week 26 来院まで）

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

［Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Interim Analysis at Week 26）Table 14.3.1-56 及び Table 14.3.1-57］。

SOC 及び PT 別の TEAE の部分集団解析（体重別）の結果は、Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Interim Analysis at Week 26）Table 14.3.1-72（50 kg 未満）及び Table 14.3.1-73（50 kg 以上）に示した。

非盲検投与期間（Week 54 来院まで）

Week 54 来院までの非盲検投与期間では、体重別（50 kg 未満：6 例、50 kg 以上：8 例）の TEAE の発現割合は、50 kg 未満の被験者で 83.3%（5/6 例）、50 kg 以上の被験者で 100.0%（8/8 例）であった。治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合は、50 kg 未満の被験者で 83.3%（5/6 例）、50 kg 以上の被験者で 62.5%（5/8 例）であった。重度の TEAE の発現割合は、50 kg 未満の被験者で 33.3%（2/6 例）、50 kg 以上の被験者で 25.0%（2/8 例）であった。重篤な TEAE の発現割合は、50 kg 未満の被験者で 33.3%（2/6 例）、50 kg 以上の被験者で 37.5%（3/8 例）であった。重度の TEAE 及び重篤な TEAE は、いずれも治験薬と関連なしと判断された［Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Final Analysis）Table 14.3.1-56 及び Table 14.3.1-57］。

SOC 及び PT 別の TEAE の部分集団解析（体重別）の結果は、Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Final Analysis）Table 14.3.1-72（50 kg 未満）及び Table 14.3.1-73（50 kg 以上）に示した。

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

2.7.4.5.1.4 性別

無作為化二重盲検期間

Sobi.ANAKIN-303 試験の無作為化二重盲検期間では、性別（男性：2 例、女性：6 例）の TEAE の発現割合は、男性被験者で 50.0%（1/2 例）、女性被験者で 83.3%（5/6 例）であった。治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合は、男性被験者で 50.0%（1/2 例）、女性被験者で 50.0%（3/6 例）であった［Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Interim Analysis at Week 26）Table 14.3.1-50 及び Table 14.3.1-51］。

SOC 及び PT 別の TEAE の部分集団解析（性別）の結果は、Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Interim Analysis at Week 26）Table 14.3.1-66（男性）及び Table 14.3.1-67（女性）に示した。

非盲検投与期間（Week 26 来院まで）

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

治験薬と関連なしと判断された［Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Interim Analysis at Week 26）Table 14.3.1-58 及び Table 14.3.1-59］。

SOC 及び PT 別の TEAE の部分集団解析（性別）の結果は、Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Interim Analysis at Week 26）Table 14.3.1-74（男性）及び Table 14.3.1-75（女性）に示した。

非盲検投与期間（Week 54 来院まで）

Week 54 来院までの非盲検投与期間では、性別（男性：2 例、女性：12 例）の TEAE の発現割合は、男性被験者で 100.0%（2/2 例）、女性被験者で 91.7%（11/12 例）であった。治験薬と関連ありと判断された TEAE の発現割合は、男性被験者で 100.0%（2/2 例）、女性被験者で 66.7%（8/12 例）であった。重度の TEAE の発現割合は、男性被験者で 50.0%（1/2 例）、女性被験者で 25.0%（3/12 例）であった。重篤な TEAE の発現割合は、男性被験者で 50.0%（1/2 例）、女性被験者で 33.3%（4/12 例）であった。いずれの重度の TEAE 及び重篤な TEAE も、治験薬と関連なしと判断された［Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Final Analysis）Table 14.3.1-58 及び Table 14.3.1-59］。

SOC 及び PT 別の TEAE の部分集団解析（性別）の結果は、Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Final Analysis）Table 14.3.1-74（男性）及び Table 14.3.1-75（女性）に示した。

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

2.7.4.5.1.5 肝機能障害

肝機能障害を有する被験者を対象にした試験（0563 試験）で、肝機能障害を有する被験者（Child 分類 Class B）12 例及び健康被験者 2 例の計 14 例にアナキンラ 1.0 mg/kg を単回静脈内投与した結果、アナキンラに関連する安全性上の問題は認められなかった（2.7.2.2.1.3.1 項参照）。

2.7.4.5.1.6 腎機能障害

肝機能不全患者及び腎機能不全患者を対象とした試験から、アナキンラは主に腎臓を介して排泄され、アナキンラの皮下投与後の血漿クリアランスの平均値は、重度の腎機能不全患者（クレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満）で 70%低下、末期腎不全患者で 75%低下することが示された（20000268 試験、2.7.2.2.1.2.1 項）。

アナキンラは透析では消失せず、血液透析及び持続携行式腹膜透析を介したアナキンラの除去はごくわずかである（総クリアランスの 2.5 %未満）。

Sobi 社の企業中核データシート［Core Data Sheet（CDS）］では、末期腎不全患者のように腎機能が大幅に低下している患者に対しては、アナキンラ 100 mg の隔日投与を代替用量として考慮することを担当医師に推奨している。

2.7.4.5.2 外因性要因

個別の治療法及び患者管理に関連する外因性要因はいずれも認められていない。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

ヒトでのアナキンラの薬物相互作用試験は実施していない。臨床試験では、アナキンラと非ステロイド抗炎症薬、コルチコステロイド及び疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）との相互作用は、いずれも認められていない。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

動物試験の結果から、妊娠、胚発生、胎児発生、出産及び生後発育に対する悪影響は示されていない。アナキンラの臨床試験では、妊娠女性は治験参加者から除外されていたため、妊娠女性に対するアナキンラの使用に関する十分な臨床試験データはない。

安全性データベースの妊娠報告書を精査した。妊娠中にアナキンラの投与を受けた患者の大多数は重病を患っており、アナキンラ投与を必要としていた。一部の例では、通常、基礎疾患のコントロール不良が原因で、妊娠中にアナキンラの投与が開始された。コントロール不良の基礎疾患は自然流産のリスクを増大させる。また一部の例では、妊娠中に最初はアナキンラの投与を中止したが、基礎疾患のコントロール不良のため又はグルココルチコイドの高用量投与の必要性からアナキンラの投与を、その後妊娠中に再開した。

安全性データベースの中の妊娠報告書を精査した結果を表 2.7.4-35 に示した。

表 2.7.4-35 妊娠報告書の結果（PSUR）

Outcome	Reporting period[a]	Cumulative
Normal infant	10	109
Abnormal pregnancy outcomes and AEs in child	13[b]	95
Child inherited/affected by CAPS, TRAPS, FCAS, or MWS	0	13
Unknown	72[c]	259
Total (number of reports)	95	476

Abbreviations: AE = Adverse event; CAPS = Cryopyrin-associated periodic syndromes; FCAS = Familial cold autoinflammatory syndrome; MWS = Muckle-Wells syndrome; PSUR = Periodic safety update report; TRAPS = Tumor necrosis factor-receptor associated periodic syndrome.
a) Includes cases with new pregnancy events only.
b) Total includes 3 associated cases ([redacted], [redacted], and [redacted], which had 39 pregnancies that had been identified in records by a physician.
c) Total includes 1 case ([redacted], which reports 2 separate pregnancy events (Abortion spontaneous and Maternal exposure during pregnancy) in the same case.
Source: Kineret PSUR (Interval covered by this report: [redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]) Table 21

ラット及びウサギを用いて、ヒト臨床用量（2 mg/kg/日）の 100 倍の用量（最大 200 mg/kg/day）を投与する生殖発生毒性試験が実施された（2.4.4.5 項）。その結果、生殖障害及

び胎児への障害を示すエビデンスは、いずれも明らかとならなかった。妊娠女性を対象とした、「適切な対照を置き、よく管理された試験（adequate and well-controlled studies）」がなかったため、市販後のアナキンラを使用中の患者で、複数の妊娠が記載されたのみである。また、動物の生殖発生毒性試験がヒトでの反応をいつも予測するとは限らない。妊娠中にアナキンラを使用する場合、明確に必要な場合に限るべきである。アナキンラがヒト母乳中に排泄されるか否かは知られていない。授乳中の女性へのアナキンラの投与は十分注意を払う必要がある。

2.7.4.5.5 過量投与

最高用量は、企業主導の臨床試験ではない臨床研究から報告された。当該研究では、くも膜下出血を有する患者 13 例にアナキンラが投与された。アナキンラの 500 mg が静脈内ボーラス投与され、その後 10 mg/kg/hour で 24 時間かけて点滴投与された（Singh et al. 2014）。医師及び Sobi 社による報告のいずれでも、アナキンラ投与に関連すると考えられる重篤な有害事象はなかった。

同じ著者らによる文献で、くも膜下出血を有する 25 例の患者を対象に用量範囲探索試験（dose ranging study）を実施したことも報告されている（Galea et al. 2011）。当該試験では、アナキンラ 100～500 mg が静脈内ボーラス投与され、その後 1～10 mg/kg/hour で 4 時間かけて点滴投与された。独立データモニタリング及び安全性委員会（Independent Data Monitoring and Safety Committee）による評価の結果、治験薬に起因すると判断された有害事象はなかった。臨床試験及び市販後症例報告から、Kineret 欧州製品概要で推奨された用量を大きく超えた用量が投与された例は報告されなかった。また、増量に伴い有害事象の発現パターンが変化したとの報告はなかった。また、新規の副作用は認められなかった。

2.7.4.5.6 薬物乱用

現在、アナキンラの乱用の可能性を示唆するエビデンスは存在しない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象を評価するために設定した臨床試験は行われていない。

sJIA 患者 306 例を対象とした Sobi. ANAKIN-302 試験のデータを Pharmachild レジストリから取得した。アナキンラの投与期間の中央値は 8.9 ヵ月（第 1 四分位数：3.1、第 3 四分位数：23.5）であった。本試験では、アナキンラの投与中止後の MAS のリスクについて検討した。306 例中 10 例（3.3%）が、アナキンラの投与開始前のベースライン時に MAS の既往歴を有していた。これらのうち 9 例では、アナキンラの投与中に新しいエピソードは発現しなかった。アナキンラの投与中、合計 11 例に 12 件（重篤な有害事象：11 件、非重篤な有害事象：1 件）の MAS が発現した。アナキンラの投与中止後数ヵ月経ってから、MAS の発現が 8 例の患者で報告された。

反跳作用の兆候はなかった。言い換えると、アナキンラの投与中止後すぐに MAS の発現が増加するような兆候は見られなかった。

2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対するアナキンラの影響を検討する試験は実施していない。

臨床及び非臨床データに、自動車運転及び機械操作、並びに精神機能の障害に与えるアナキンラの影響を示す兆候は、いずれもなかった。

2.7.4.6　市販後データ

アナキンラ（海外商品名：Kineret）の第 27 回 PSUR（報告期間：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の Executive Summary からの抜粋を以下に示す。詳細は M5.3.6.1 に添付した第 27 回 PSUR を参照のこと。

第 27 回 PSUR は、ICH-E2C（R2）及び EU での Good Pharmacovigilance Practices（GVP）Module VII を遵守した定期的ベネフィット・リスク評価報告［Periodic Benefit-Risk Evaluation Report（PBRER）］のフォーマットで作成された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの 3 年間で特定された、世界中の情報源から得られた安全性に関する関連情報を網羅している。PSUR のデータロック日である 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日は、米国食品医薬品局［Food and Drug Administration（FDA）］及び関連する規制当局と合意した日付である。

Kineret は、針の付いた目盛り付きプレフィルドシリンジとして供給される注射液で、関節リウマチ、CAPS、スチル病、家族性地中海熱（FMF）、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）肺炎及びインターロイキン 1 受容体拮抗分子欠損症（DIRA）を有するそれぞれの患者に皮下投与される。

- 関節リウマチ患者に対して、推奨される 1 日用量は 100 mg である。
- CAPS 患者及び DIRA 患者に対して、推奨される Kineret の開始用量は 1 日あたり 1～2 mg/kg である。活動性の感染症の管理には、患者ごとに 1 日あたり最大 8 mg/kg までの範囲で調節できることとした。
- 体重 50 kg 以上のスチル病患者及び FMF 患者に対して、EU 及び EEA では、推奨される 1 日用量は 100 mg である。体重 50 kg 未満の患者に対しては、開始用量を 1 日あたり 1～2 mg/kg で投与する。スチル病を有する小児患者に対する効果が不十分な場合、1 日あたり 4 mg/kg まで増量できることとした。
- COVID-19 による肺炎を有する患者に対して、推奨される用量は 1 日 1 回 100 mg の 10 日間投与である。

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

調査単位期間中に完了した試験はなかった。Sobi 社により実施された 1 試験（Sobi.ANAKIN-303 試験）が進行中であった。Sobi.ANAKIN-303 試験は、日本人スチル病患者（sJIA 患者及び AOSD 患者を含む）を対象に、アナキンラの有効性及び安全性を検討する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、第 3 相試験である。調査単位期間中に、本試験の中間解析報告書が完成した。安全性の結果はアナキンラの既知の安全性及び忍容性プロファイルと一致しており、新たな又は注目すべき安全性上の懸念は報告されなかった。

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

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

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

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

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

2.7.4.7 付録

なし。