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

2.7.6　個々の試験のまとめ

Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社

Property of the SOBI group - strictly confidential

目次

2.7.6　個々の試験のまとめ..... 3
2.7.6.1　スチル病（全身型若年性特発性関節炎及び成人発症スチル病）患者を対象とした第3相試験（Sobi.ANAKIN-301 試験）..... 8
2.7.6.2　日本人のスチル病（全身型若年性特発性関節炎及び成人発症スチル病）患者を対象とした第3相試験（Sobi.ANAKIN-303 試験－コア期）.....36
2.7.6.3　健康被験者を対象とした第1相試験（0530 試験）.....131
2.7.6.4　外国人健康被験者を対象とした第1相試験（0503 試験）.....140
2.7.6.5　日本人健康成人被験者を対象とした第1相試験（0541 試験）.....154
2.7.6.6　健康被験者及び腎機能障害を有する被験者を対象とした第1相試験（20000268 試験）.....166
2.7.6.7　肝機能障害を有する被験者を対象とした第1相試験（0563 試験）.....176
2.7.6.8　多関節型若年性関節リウマチ患者を対象とした第2相試験（990758 試験）.....183
2.7.6.9　多関節型若年性関節リウマチ患者を対象とした第3相試験（990779 試験）.....202
2.7.6.10　非介入、長期安全性、市販後臨床試験（Sobi.ANAKIN-302 試験）.....212

2.7.6　個々の試験のまとめ

本申請データパッケージに含めた臨床試験一覧を表 2.7.6-1 に示した。本申請に用いた評価資料（2 試験）及び参考資料（8 試験）の計画及び結果の概要を 2.7.6.1 項～2.7.6.10 項に記載した。

表 2.7.6-1 臨床試験一覧

試験の種類	試験名	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	用法・用量	被験者数 対象被験者	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 添付資料番号
評価資料							
有効性/安全性 第 3 相	Sobi.ANAKIN-301 試験	新たにスチル病（sJIA 及び AOSD）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。	2 用量のアナキンラを用いた無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験	アナキンラ（皮下投与） 2 mg/kg/日（最大 100 mg/日） 4 mg/kg/日（最大 200 mg/日） プラセボ（皮下投与）	外国人の sJIA 及び AOSD 患者 12 例 （sJIA：8 例、AOSD：4 例 [a]） アナキンラ群 6 例 （sJIA：5 例、AOSD：1 例） プラセボ群 6 例 （sJIA：3 例、AOSD：3 例 [a]）	12 週間	組入れ不十分のため早期終了 完全な報告書 （M5.3.5.1.1）
有効性/安全性 第 3 相	Sobi.ANAKIN-303 試験	日本人スチル病（sJIA 及び AOSD）患者を対象にアナキンラの有効性、安全性、PK 及び免疫原性を評価する。	コア期及び継続期の 2 期で構成される無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験	無作為化二重盲検期間 アナキンラ（皮下投与） 体重 50 kg 以上：100 mg/日 体重 50 kg 未満：2 mg/kg/日（最大 100 mg/日） プラセボ（皮下投与） 非盲検投与期間（コア期・継続期） アナキンラ（皮下投与） 体重 50 kg 以上：100 mg/日 体重 50 kg 未満：2 mg/kg/日（最大 100 mg/日) 16 歳未満かつ体重 50 kg 未満の被験者の用量調整：4 mg/kg/日（最大 200 mg/日）まで可	日本人の sJIA 及び AOSD 患者 15 例 （sJIA：5 例、AOSD：10 例） 無作為化二重盲検期間 アナキンラ群 8 例 （sJIA：4 例、AOSD：4 例） プラセボ群 7 例 （sJIA：1 例、AOSD：6 例） 非盲検投与期間 アナキンラ投与例数 14 例 （sJIA：5 例、AOSD：9 例）	コア期 無作為化二重盲検期間：2 週間 非盲検投与期間：52 週間 継続期 最長 26 週間	完了 治験総括報告書（Week 26 時点の中間解析報告書） （M5.3.5.1.2-1） 治験総括報告書（コア期の最終解析） （M5.3.5.1.2-2）

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

試験の種類	試験名	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	用法・用量	被験者数 対象被験者	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 添付資料番号
安全性/PK 第 1 相	20000268 試験	腎機能の程度別に被験者を分類して、アナキンラの PK を比較し、安全性及び忍容性を評価する。	非盲検、単回投与試験	アナキンラ 100 mg 単回皮下投与	外国人の健康成人被験者、異なる程度の腎機能障害を有する外国人の成人被験者 アナキンラ投与例数 30 例（健康被験者 6 例、異なる程度の腎機能障害を有する被験者 24 例）	単回投与	完了 試験報告書 （M5.3.3.3.1）
安全性/PK 第 1 相	0563 試験	肝機能障害を有する被験者を対象にアナキンラを単回投与したときの PK、安全性及び忍容性を評価する。	非盲検、単回投与試験	アナキンラ 1.0 mg/kg を 1 分間かけて単回静脈内投与	外国人の健康成人被験者、肝機能障害を有する外国人の成人被験者 アナキンラ投与例数 14 例（健康被験者 2 例、肝機能障害を有する被験者 12 例）	単回投与	完了 試験報告書 （M5.3.3.3.2）
有効性/安全性 第 2 相	990758 試験	JIA 患者を対象にアナキンラの安全性 [b] を評価する。	12 週間の非盲検導入期と、そのレスポンダーを対象とする 16 週間の二重盲検プラセボ対照期で構成される前向き多施設共同試験	非盲検導入期 アナキンラ（皮下投与） 1 mg/kg/日（最大 100 mg/日） 二重盲検プラセボ対照期 アナキンラ（皮下投与） 1 mg/kg/日（最大 100 mg/日） プラセボ（皮下投与）	非盲検導入期： 外国人 JIA 患者 アナキンラ投与例数 86 例（sJIA 患者 15 例） 二重盲検プラセボ対照期： 外国人 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：12 週間 二重盲検プラセボ対照期：16 週間	完了 完全な報告書 （M5.3.5.1.3）

試験の種類	試験名	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	用法・用量	被験者数 対象被験者	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 添付資料番号
安全性 第 3 相	990779 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。	990758 試験を完了した患者を対象とした 12 ヵ月間の非盲検継続試験	アナキンラ（皮下投与） 1 mg/kg/日（最大 100 mg/日）	盲検期（990758 試験の二重盲検プラセボ対照期の中止例）： 外国人 JIA 患者 17 例（sJIA 患者 2 例） アナキンラ群 10 例（sJIA 患者 1 例） プラセボ群 7 例（sJIA 患者 1 例） 非盲検期（盲検期完了例、990758 試験完了例）： 外国人 JIA 患者 44 例[c] アナキンラ投与 44 例（sJIA 患者 10 例）	最長 12 ヵ月間	完了 完全な報告書 （M5.3.5.2.1）
安全性 市販後臨床試験	Sobi.ANAKIN-302 試験	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。	Pharmachild の JIA レジストリデータに基づく非介入の市販後安全性試験	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、sDMARDs 若しくは bDMARDs との併用で投与された。	sJIA 患者 アナキンラ投与例数 306 例	0.2～109.9 ヵ月	完了 完全な報告書 （M5.3.5.2.2）

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、*E. coli*＝ 大腸菌、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、sDMARD＝ 合成疾患修飾性抗リウマチ薬、sJIA＝ 全身型若年性特発性関節炎

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

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、主要目的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。

2.7.6.1 スチル病（全身型若年性特発性関節炎及び成人発症スチル病）患者を対象とした第3相試験（Sobi.ANAKIN-301 試験）

添付資料 5.3.5.1.1（評価資料）

2.7.6.1.1 試験方法の概略

標題

スチル病（sJIA 及び AOSD）患者を対象として 2 用量のアナキンラ（Kineret®）を皮下投与したときの有効性及び安全性を検討する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、第 3 相試験

実施国及び施設数

本試験は米国及びカナダの 40 施設で開始され、10 施設で患者が組み入れられた。

公表文献

なし

試験期間

最初の被験者のスクリーニング日：2017 年 [redacted] 月 [redacted] 日

最初の被験者の無作為化日：2017 年 [redacted] 月 [redacted] 日

最後の被験者の最終来院日：2019 年 5 月 23 日

試験の目的

新たにスチル病［全身型若年性特発性関節炎（sJIA）及び成人発症スチル病（AOSD）を含む］と診断された患者を対象として、遺伝子組換えヒトインターロイキン-1 受容体アンタゴニスト（rhIL-1Ra）であるアナキンラの有効性を示し、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。

(1) 主要目的

発熱を伴わない米国リウマチ学会（ACR）30 反応を評価することにより、スチル病に対するアナキンラの有効性をプラセボと比較して示す。

(2) 主要な副次目的

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

(3) 有効性の副次目的

- Week 2 時点で ACR コアセット基準に基づく 30%以上の改善を達成した被験者を対象にアナキンラの持続的な有効性をプラセボと比較して評価する。
- 12 週間の投与期間でのアナキンラの有効性をプラセボと比較して評価する。
- アナキンラ投与を中止するまでの期間をプラセボと比較して評価する。
- アナキンラ及びプラセボを投与した被験者でグルココルチコイドの漸減を評価する。
- アナキンラの用量別（アナキンラ 2 及び 4 mg/kg/日）に有効性を評価する。

(4) 薬物動態の目的
アナキンラの PK を評価する。

(5) 生産性の目的
学校の欠席又は仕事の欠勤を評価する。

(6) 探索的目的
スチル病の治療に使用される、探索的な炎症性バイオマーカー［インターロイキン-6（IL-6）、インターロイキン-18（IL-18）、カルプロテクチン及びネオプテリン］に対するアナキンラの効果を探索する。

(7) 安全性の目的
アナキンラの安全性を評価する。

(8) 免疫原性の目的
- 抗薬物抗体（ADA）、中和抗体（NAb）及び交差反応性の発現を評価する。
- 安全性に関する ADA を評価する。
- 有効性に関する ADA 及び NAb を評価する。

開発の相

第 3 相

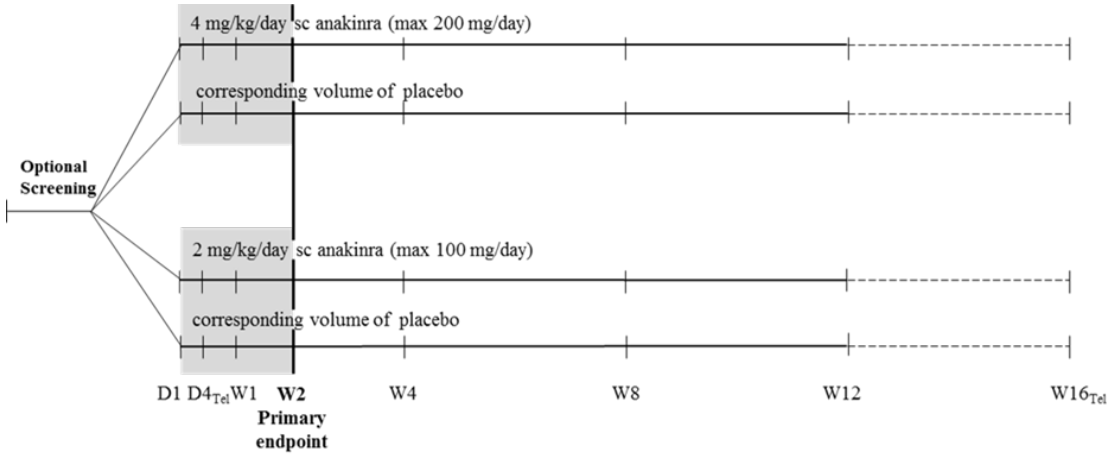
試験方法

本試験は、スチル病患者（sJIA 及び AOSD）を対象とした、2 用量のアナキンラを用いた 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る試験であった（図 2.7.6.1-1）。主要評価項目は Week 2 時点で評価した。持続的な有効性及び治験薬の投与を中止するまでの期間は全投与期間で評価した。

スクリーニング来院は任意とし、本試験参加に適格な患者を特定するためのスクリーニングを可能とした。本試験期間中の来院回数は 6 回、電話連絡回数は 2 回とした［Day 1（ベースライン来院）、Day 4_{Tel}、Week 1、Week 2、Week 4、Week 8、Week 12、Day 16_{Tel}（試験終了）］。

すべての選択基準に合致し、いずれの除外基準にも抵触しない患者をアナキンラの 2 用量のいずれかを投与する群［2 mg/kg/日（最大 100 mg/日）又は 4 mg/kg/日（最大 200 mg/日）］又はアナキンラの 2 用量のうちいずれかに相当する量のプラセボを投与する群のいずれかに無作為に割り付け、アナキンラ又はプラセボを投与することとした。

図 2.7.6.1-1 試験デザイン



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

本試験では、スチル病患者 81 例（アナキンラ群 54 例、プラセボ群 27 例）を組み入れる計画であったが、患者の組入れが困難であったため、本試験は早期に終了した。

主要評価項目の評価には被験者が Week 2 来院まで本試験を継続している必要があったが、被験者は本試験期間中、有効性の欠如及び疾患の進行などの理由により、いつでも治験薬の投与を中止することが可能であった。症候性の漿膜炎又は ACR コアセット 6 項目のうち 3 項目以上でベースラインからの 30%を超える増悪と定義される再燃が認められた被験者については、治験薬の投与を中止することとし、投与中止理由を「疾患の進行」とした。

本試験ではマクロファージ活性化症候群（MAS）を注目すべき有害事象と定義した。同意書に署名後に MAS と診断された場合は、重篤な有害事象として報告することとし、被験者は試験を中止して標準治療に基づく治療を受けることとした。

被験者数

(1) 計画時

組入れ例数：81 例

(2) 解析時

改変 Intent to treat（mITT）解析対象集団：11 例

安全性解析対象集団：12 例

PK 解析対象集団：12 例

対象

(1) 選択基準

以下の選択基準をすべて満たす患者を本試験に組み入れることとした。

1) 同意書に署名した患者
2) 体重 10 kg 以上の男性及び女性患者

3) 以下の診断基準に従ってスチル病と診断された患者
   - 発症時に 16 歳未満の場合、国際リウマチ学会（ILAR）による基準の改訂版（Petty et al. 2004）、すなわち sJIA に関する Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance（CARRA）基準に従う。
   - 発症時に 16 歳以上の場合、AOSD に関する山口の基準（Yamaguchi et al. 1992）に従う。
4) グルココルチコイドの投与を受けている場合は、無作為化前 1 週間以上にわたり安定した用量［1 mg/kg/日以下（最大 60 mg/日）］で投与されている患者
5) メトトレキサート（MTX）の投与を受けている場合は、無作為化前 8 週間以上にわたり安定した用量（20 mg/m^2/週以下）で投与されている患者。前治療として MTX の投与を受けていた場合は、無作為化の 4 週間以上前に投与が中止されている患者
6) 以下の 3 つの徴候及び症状により活動性疾患であることが確認された患者
   - 活動性関節炎が 1 関節以上にみられる。
   - C 反応性タンパク（CRP）30 mg/L 超
   - 無作為化前 1 週間以内に、疾患に起因する発熱エピソードが 1 回以上生じた（発熱の定義：疾患に起因する 38.0°C 以上の体温）。
7) 妊娠可能な女性患者は、試験期間中は効果的な避妊法を使用しなければならず（性交渉の禁止も選択可能）、無作為化前の妊娠検査で陰性が確認されなければならない。
8) 無作為化前 2 ヵ月以内のインターフェロンγ遊離試験又は精製ツベルクリンタンパク体を用いた検査で陰性が確認された患者。検査結果がない場合は、無作為化日に検査を実施すること。

(2) 除外基準

以下の除外基準に一つでも該当する患者を本試験から除外することとした。

1) 無作為化の 6 ヵ月超前にスチル病と診断された患者
2) 過去に本試験で無作為化されたことがある患者
3) 無作為化前 30 日以内に別の臨床介入試験に参加した患者
4) 無作為化前に別の治験薬の投与を受け、半減期の 5 倍が経過していない患者
5) アナキンラ、カナキヌマブ又はその他のインターロイキン-1（IL-1）阻害薬を用いた治療を受けたことがある又は現在受けている患者
6) 無作為化前に以下の治療を受けた患者
   - 無作為化前 24 時間以内の麻薬性鎮痛薬
   - 無作為化前 3 週間以内のジアフェニルスルホン又はエタネルセプト
   - 無作為化前 4 週間以内の、グルココルチコイドの関節内、筋肉内若しくは静脈内投与又は免疫グロブリンの静脈内投与

- 無作為化前 8 週間以内の次の投与：スチル病に対する疾患修飾効果が確立された静注免疫グロブリン、又はレフルノミド、インフリキシマブ若しくはアダリムマブ
- 無作為化前 12 週間以内のサリドマイド、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル、6-メルカプトプリン、アザチオプリン、シクロホスファミド、クロラムブシル又はその他の免疫抑制薬
- 無作為化前 12 週間以内のトシリズマブ又は無作為化前に半減期の 4 倍が経過していないその他の免疫調節薬
- 無作為化前 26 週間以内のリツキシマブ

7) 無作為化前 1 ヵ月以内に生ワクチンの接種を受けた患者
8) 既知の活動性、慢性又は再発性の細菌、真菌又はウイルス感染症が認められる又は疑われる患者。結核、ヒト免疫不全ウイルス感染又は B 型若しくは C 型肝炎感染を含む。
9) 以下の肝機能検査値異常に基づき肝疾患又は肝損傷の臨床的徴候が認められる患者
   - アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）若しくはアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が正常上限値（ULN）の 5 倍超、又は
   - AST 若しくは ALT が ULN の 3 倍超、かつ、ビリルビンが ULN の 2 倍超
10) 重度の腎機能障害で慢性腎臓病 Grade 4 及び 5（推算クレアチニンクリアランス 30 mL/分/1.73m^2 未満）が認められる患者
11) 好中球減少症（好中球絶対数 1.5×10^9/L 未満）が認められる患者
12) ベースライン時に MAS が認められる又は疑われる患者
13) 無作為化前 2 ヵ月以内に MAS と診断された患者
14) 5 年以内の悪性腫瘍の病歴がある患者。ただし、根治療法後の基底細胞皮膚癌、子宮頸部上皮内癌又は低リスクの前立腺癌は除く。
15) 大腸菌由来タンパク又は Kineret（アナキンラ）の成分に対する既知の過敏症を有する患者
16) 妊娠中又は授乳中の女性
17) 所定の指示又は試験手順に協力できないことが予測される患者
18) 何らかの病状、精神状態又は臨床検査結果によって、治験実施計画書の要件を遵守する能力が妨げられる、又は本試験に参加し治験薬の投与を受けることが適切ではないと治験責任医師が判断する患者

治験薬（用法及び用量、投与期間）

(1) 治験薬
アナキンラ、プラセボ

(2) 用法及び用量、投与期間

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

投与期間はいずれの治験薬でも 12 週間とした。

評価項目

(1)　主要評価項目

- Week 2 前の 7 日間に疾患に起因する発熱を伴わない Week 2 時点の ACR30 反応

ACR30 反応は、以下の ACR コアセット 6 項目のうち 3 項目以上で、ベースラインから 30%以上の改善が認められ、30%を超える増悪が認められる項目が 1 項目以下であることと定義した。

1)　医師による疾患活動性の全般的評価［視覚的アナログ尺度（VAS）］
2)　患者/親による全身状態の全般的評価（VAS）
3)　活動性関節炎がみられる関節の数
4)　動きが制限される関節の数
5)　身体機能の評価［小児健康評価質問票（CHAQ）/スタンフォード健康評価質問票（SHAQ）］
6)　CRP（mg/L）

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

(2)　主要目的を裏付ける副次評価項目

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

(3)　主要な副次評価項目

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

(4)　有効性の副次評価項目

- Week 2 時点と比較した Week 4、8 及び 12 時点の発熱を伴わない ACR 反応の持続性
- Week 1 前の 24 時間又は Week 2、4、8 及び 12 来院前の 7 日間に発熱を伴わない ACR30、ACR50、ACR70 又は ACR90 反応
- Week 1 前の 24 時間又は Week 2、4、8 及び 12 前の 7 日間に発疹がないこと

- CRP、ヘモグロビン、血小板数及びフェリチンのベースラインから Week 1、2、4、8 及び 12 までの変化
- 患者/親による疾患関連疼痛の全般的評価（VAS）のベースラインから Week 1、2、4、8 及び 12 までの変化
- Week 12 時点の疾患活動性なし
- Juvenile arthritis disease activity score 27 joint（JADAS27）のベースラインから Week 2 及び 12 までの変化
- あらゆる理由によって治験薬投与を中止するまでの期間
- 有効性の欠如又は疾患の進行によって治験薬投与を中止するまでの期間
- Week 12 時点でグルココルチコイドの漸減を開始している被験者数
- ベースラインから Week 12 までにグルココルチコイド用量を 50%以上減量した被験者数
- グルココルチコイド用量のベースラインから Week 12 までの減少率
- アナキンラの用量別（アナキンラ 2 及び 4 mg/kg/日）に有効性を評価することを目的とした評価項目（上述の有効性の評価項目と同じ）

(5) 薬物動態の評価項目

Week 12 時点のアナキンラのトラフ血清中濃度及び反復投与後の PK パラメータ

(6) 生産性の評価項目

スチル病による学校の欠席日数又は仕事の欠勤日数

(7) 探索的な評価項目

探索的な炎症性バイオマーカーのベースラインから Week 1、2 及び 12 までの変化

(8) 安全性の評価項目

有害事象（MAS を含む）、バイタルサイン及び臨床検査による安全性評価

(9) 免疫原性の評価項目

- ベースライン、Week 1、2、4、8 及び 12 時点の ADA、NAb 及び交差反応性の発現、並びに ADA 及び NAb の抗体価
- Week 1、2、4、8 及び 12 時点の有害事象に関連した ADA の発現及び抗体価
- ACR 反応及び CRP 値に関連した NAb を含む ADA の発現及び抗体価

統計解析方法

(1) 解析対象集団

1) mITT 解析対象集団

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

2) 安全性解析対象集団

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。群分けは実際に投与された治験薬に基づいて実施した。プラセボ群に無作為に割り付けられたが誤ってアナキンラの投与を 1 回以上受けた被験者はアナキンラ群に含めることとした。アナキンラ群に無作為に割り付けられたが誤ってプラセボの投与のみを受けた被験者はプラセボ群に含めることとした。本解析対象集団は安全性の解析に用いた。

3) PK 解析対象集団

PK 解析対象集団は、アナキンラの投与を受け、データベースロック前に臨床薬理学者により治験薬投与に関する治験実施計画書からの重大な逸脱がないと判断された被験者から構成された。PK 測定値が 1 つ以上得られたすべての被験者を含め、アナキンラの血清中濃度を解析した。反復投与後の PK を有する被験者は、反復投与後の PK 測定に関する治験実施計画書からの重大な逸脱がないこととした。本解析対象集団はアナキンラの PK の解析に用いた。

(2) 解析手法

1) 有効性

本試験での主要な関心事項の比較は、アナキンラ群（2 mg/kg/日と 4 mg/kg/日の合計）とプラセボ群間の比較とした。組入れ例数が少なかったため、アナキンラの用量別の解析結果は示さなかった。

特に明記しない限り、統計的検定はいずれも両側検定とし、有意水準 5%を用いて実施した。検定の結果は、アナキンラとプラセボの各投与群に関する推定値、投与群間の推定差、関連する両側 95%信頼区間（CI）及び P 値として示した。

連続データは、特に明記しない限り、記述統計量（被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値）を用いて示した。カテゴリーデータは、数及び割合を用いて要約した。

主要評価項目は、2 値データの正確な統計的手法を用いて解析した。主解析では、Week 2 前に治験薬の投与を中止した被験者をノンレスポンダーとして扱った。各投与群で ACR30 反応が認められた被験者の割合、アナキンラ群とプラセボ群での反応率の差、対応する正確な 95% CI 及びフィッシャーの正確確率検定の P 値を示した。

主要な副次評価項目である Week 1 前の 24 時間に発熱がないことは、2 値データの正確な統計的手法（主要評価項目と同じフィッシャーの正確確率検定）を用いて解析した。Week 1 前の 24 時間の発熱に関する情報が欠落している被験者については、発熱が認められるものとして扱った。各投与群で発熱が認められない被験者の割合、アナキンラ群とプラセボ群での発熱が認められない被験者の割合の差、差の 95% CI 及びフィッシャーの正確確率検定の P 値を示した。

主要な連続副次評価項目は、ノンパラメトリック法を用いて解析した。各評価項目の投与群間の比較では、ベースラインスコアからの変化の推定差（Hodges-Lehmann

推定量)、Wilcoxon 順位統計量に基づく関連する 95% CI 及び Wilcoxon-Mann-Whitney 検定の P 値を示した。

2) 薬物動態
アナキンラのトラフ濃度は、血清中濃度データを用いて算出し、各来院時点の記述統計量をアナキンラの用量別（2 mg/kg/日、4 mg/kg/日）に要約した。Week 12 時点の反復投与 PK は、セミログ軸及びリニア軸にそれぞれプロットした濃度-時間曲線を用いて個々の被験者の結果を示した。

3) 生産性
直近の最終来院までにスチル病により学校を欠席又は仕事を欠勤した日数について、被験者及び介護者それぞれの結果を記述統計量で来院時点ごとに示した。

4) 炎症性バイオマーカー
Week 1、2 及び 12 時点の IL-6、IL-18、カルプロテクチン及びネオプテリンの実測値並びにベースラインからの変化量を記述統計量で示した。

5) 安全性
治験薬の曝露量（処方された 1 日投与量、実際に投与された 1 日投与量及び曝露期間）は、アナキンラの用量別（2 mg/kg/日、4 mg/kg/日）に記述統計量で示した。
すべての有害事象は、医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）version 20.1 を用いてコード化し、同一 version の MedDRA/J を用いて和訳した。試験治療下で発現した有害事象（TEAE）は、開始日及び時刻が治験薬の初回投与後及び投与中止後 28 日以内である有害事象と定義した。TEAE、重度の TEAE、死亡を含む重篤な TEAE、非重篤な TEAE、治験薬と関連ありと判断された TEAE、死亡に至った TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE 及び試験中止に至った TEAE を発現した被験者の数及び割合を要約した。
MAS を発現した被験者数を示した。
臨床検査値及びバイタルサイン［身長（ベースラインのみ)、体重、血圧、心拍数］は、実測値及びベースラインからの変化量を記述統計量で経時的に示した。

2.7.6.1.2 試験の結果の要約

2.7.6.1.2.1 被験者の内訳

各解析対象集団に含めた被験者数を表 2.7.6.1-1 に示す。

本試験では 17 例をスクリーニングした。このうち 4 例がスクリーニングで脱落した。残りの 13 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た（アナキンラ群 7 例、プラセボ群 6 例)。このうち誤って無作為化されたアナキンラ群の 1 例（選択基準の CRP 30 mg/L 超による活動性疾患に不適合）には治験薬が投与されず、すべての解析対象集団から除外された。残りの 12 例（アナキンラ群 6 例、プラセボ群 6 例）が治験薬の投与を受け、安全性解析対象集団及び PK 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。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：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、主要な解析対象集団である mITT 解析対象集団から除外された。mITT 解析対象集団はアナキンラ群 6 例及びプラセボ群 5 例の計 11 例で構成された。

治験薬の投与を受けた 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たが、プラセボ群では投与を完了した被験者はいなかった（投与中止理由：有害事象 1 例、有効性の欠如 2 例、疾患の進行 2 例、被験者による同意撤回 1 例）。

表 2.7.6.1-1 解析対象集団（無作為化されたすべての被験者）

	被験者数（%）		
	アナキンラ (N = 7)	プラセボ (N = 6)	合計 (N = 13)
mITT 解析対象集団に含まれた被験者 [a]	6 (85.7)	5 (83.3)	11 (84.6)
mITT 解析対象集団から除外された被験者	1 (14.3)	1 (16.7)	2 (15.4)
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	0	1 (16.7)	1 (7.7)
治験薬の投与を受けなかった被験者	1 (14.3)	0	1 (7.7)
安全性解析対象集団に含まれた被験者 [b]	6 (85.7)	6 (100.0)	12 (92.3)
安全性解析対象集団から除外された被験者	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (7.7)
治験薬の投与を受けなかった被験者	1 (14.3)	0	1 (7.7)
PK 解析対象集団に含まれた被験者 [c]	6 (85.7)	6 (100.0)	12 (92.3)
PK 解析対象集団から除外された被験者	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (7.7)
濃度の測定値がない被験者	1 (14.3)	0	1 (7.7)

略語：mITT = 改変 Intent to treat、PK = 薬物動態
a) 疾患特異的な組入れ基準を満たし、治験薬の投与を 1 回以上受けた、無作為化されたすべての被験者（群分けは無作為化された群に基づく）
b) 治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者（群分けは実際に投与された治験薬に基づく）
c) 治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、アナキンラの投与を受け、PK 測定値を 1 つ以上有するすべての被験者
Source: Sobi.ANAKIN-301 CSR Table 10.2

2.7.6.1.2.2 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

mITT 解析対象集団での人口統計学的特性を表 2.7.6.1-2 に示す。

被験者の性別は男性 6 例（54.5%）、女性 5 例（45.5%）であった。アナキンラ群とプラセボ群で人口統計学的特性に不均衡は認められなかった。

表 2.7.6.1-2 人口統計学的特性（mITT 解析対象集団）

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

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

mITT 解析対象集団での主な疾患特性を表 2.7.6.1-3 に示す。

スチル病の症状が成人（16 歳以上）で発現した被験者（3 例）と比較して、小児（16 歳未満）で発現した被験者（8 例）が多かった。スチル病の診断時及び症状発現時の年齢は、アナキンラ群とプラセボ群で同様であった。症状持続期間及び罹病期間はいずれも、プラセボ群と比較してアナキンラ群で長かった。

表 2.7.6.1-3 主な疾患特性（mITT 解析対象集団）

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

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

mITT 解析対象集団では、本試験への組入れ時にグルココルチコイドの全身投与を受けていた被験者はいなかった。

2.7.6.1.2.3 有効性

2.7.6.1.2.3.1 主要評価項目

主要評価項目である Week 2 前の 7 日間に疾患に起因する発熱を伴わない Week 2 時点の ACR30 反応を投与群間で比較した結果を表 2.7.6.1-4 に示す。

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

表 2.7.6.1-4 発熱を伴わない Week 2 時点の ACR30 反応（mITT 解析対象集団）

投与群	例数	反応 [a] が認められた被験者数（%）	投与群間での比較		
			反応率の差 [b]	差の正確な 95% CI	フィッシャーの正確確率検定の P 値
アナキンラ	6	6 (100.0)	1.00	0.42, 1.00	0.0022
プラセボ	5	0			

略語：ACR = 米国リウマチ学会、CI = 信頼区間、mITT = 改変 Intent to treat

a) ACR30 反応は、治験実施計画書で規定した 6 項目のうち 3 項目以上で、ベースラインから 30%以上の改善が認められ、Week 2 前の 7 日間に疾患に起因する発熱を伴わず、30%を超える増悪が認められる項目が 1 項目以下であることと定義した。
b) 反応率の差が正の値の場合は、アナキンラでの優越性を示す。
Source: Sobi.ANAKIN-301 CSR Table 11.1

主要評価項目の結果は、感度分析（疾患の進行以外の理由で治験薬の投与を中止したプラセボ群 1 例の反応データを含む）及び Tipping point analysis からも裏付けられた。

2.7.6.1.2.3.2 主要目的を裏付ける副次評価項目

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

Week 1 時点では、発熱を伴わない ACR30 反応率は、プラセボ群［60.0%（3/5 例）］と比較してアナキンラ群［83.3%（5/6 例）］で数値的に高く、その差は 0.23 であったが、統計学的に有意な差ではなかった（95% CI：−0.39～0.74、P=0.5455）。

2.7.6.1.2.3.2.2 Week 1 前の 24 時間及び Week 2 前の 7 日間に疾患に起因する発熱を伴わない Week 1 及び 2 時点の ACR50、ACR70 及び ACR90 反応

Week 2 時点では、発熱を伴わない ACR50、ACR70 及び ACR90 反応率は、プラセボ群と比較してアナキンラ群で統計学的に有意に高かった（ACR50 反応率の投与群間差：1.00、95% CI：0.42～1.00、P=0.0022；ACR70 反応率の投与群間差：1.00、95% CI：0.42～1.00、P=0.0022、ACR90 反応率の投与群間差：0.83、95% CI：0.24～1.00、P=0.0152）。

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

2.7.6.1.2.3.2.3 Week 1 及び 2 時点の ACR コアセット 6 項目における反応

反応は、ACR コアセット基準に基づくベースラインから 30%、50%、70%及び 90%以上の改善と定義し、ACR30、ACR50、ACR70 及び ACR90 の 6 つのコア要素における反応を評価した。

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

ら 50%以上及び 70%以上の改善（95% CI：0.42～1.00、P=0.0022）、Week 1 及び 2 時点でベースラインから 90%以上の改善（95% CI：0.24～1.00、P=0.0152）］。

ACR の他のコア要素［医師による疾患活動性の全般的評価に関する VAS スコア、患者/親による全身状態の全般的評価に関する VAS スコア、活動性関節炎がみられる関節の数、動きが制限される関節の数、身体機能の評価（CHAQ/SHAQ）］の反応率は、統計学的に有意ではないものの、プラセボ群と比較してアナキンラ群で数値的に高かった。

2.7.6.1.2.3.2.4　Week 2 前の 7 日間に発熱がないこと

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

2.7.6.1.2.3.3　主要な副次評価項目

2.7.6.1.2.3.3.1　Week 1 前の 24 時間に発熱がないこと

Week 1 前の 24 時間に発熱が認められなかった被験者は、アナキンラ群で 6 例中 6 例（100.0%）、プラセボ群で 5 例中 4 例（80.0%）であり、アナキンラ群とプラセボ群で統計学的な有意差は認められなかった（95% CI：−0.39～0.72、P=0.4545）。

2.7.6.1.2.3.3.2　医師による疾患活動性の全般的評価（VAS）のベースラインから Week 1 までの変化

医師による疾患活動性の全般的評価に関する VAS スコア（VAS 0～100 mm）のベースラインから Week 1 までの変化量の平均値は、プラセボ群（−30.0）と比較してアナキンラ群（−46.3）で数値的に高かった（Hodges-Lehmann 投与群間差：−14.3、95% CI：−59.9～24.0、P=0.3290）。

2.7.6.1.2.3.3.3　患者/親による全身状態の全般的評価（VAS）のベースラインから Week 1 までの変化

患者/親による全身状態の全般的評価に関する VAS スコア（VAS 0～100 mm）のベースラインから Week 1 までの変化量の平均値は、プラセボ群（−25.0）と比較してアナキンラ群（−53.7）で数値的に高かった（Hodges-Lehmann 投与群間差：−33.4、95% CI：−76.0～20.0、P=0.1714）。

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

CRP のベースラインから Week 1 までの変化量の平均値は、プラセボ群（−22.7 mg/L）と比較してアナキンラ群（−109.6 mg/L）で統計学的に有意に大きかった（Hodges-Lehmann 投与群間差：−68.3 mg/L、95% CI：−175.0～−2.2 mg/L、P=0.0303）。

2.7.6.1.2.4 副次評価項目

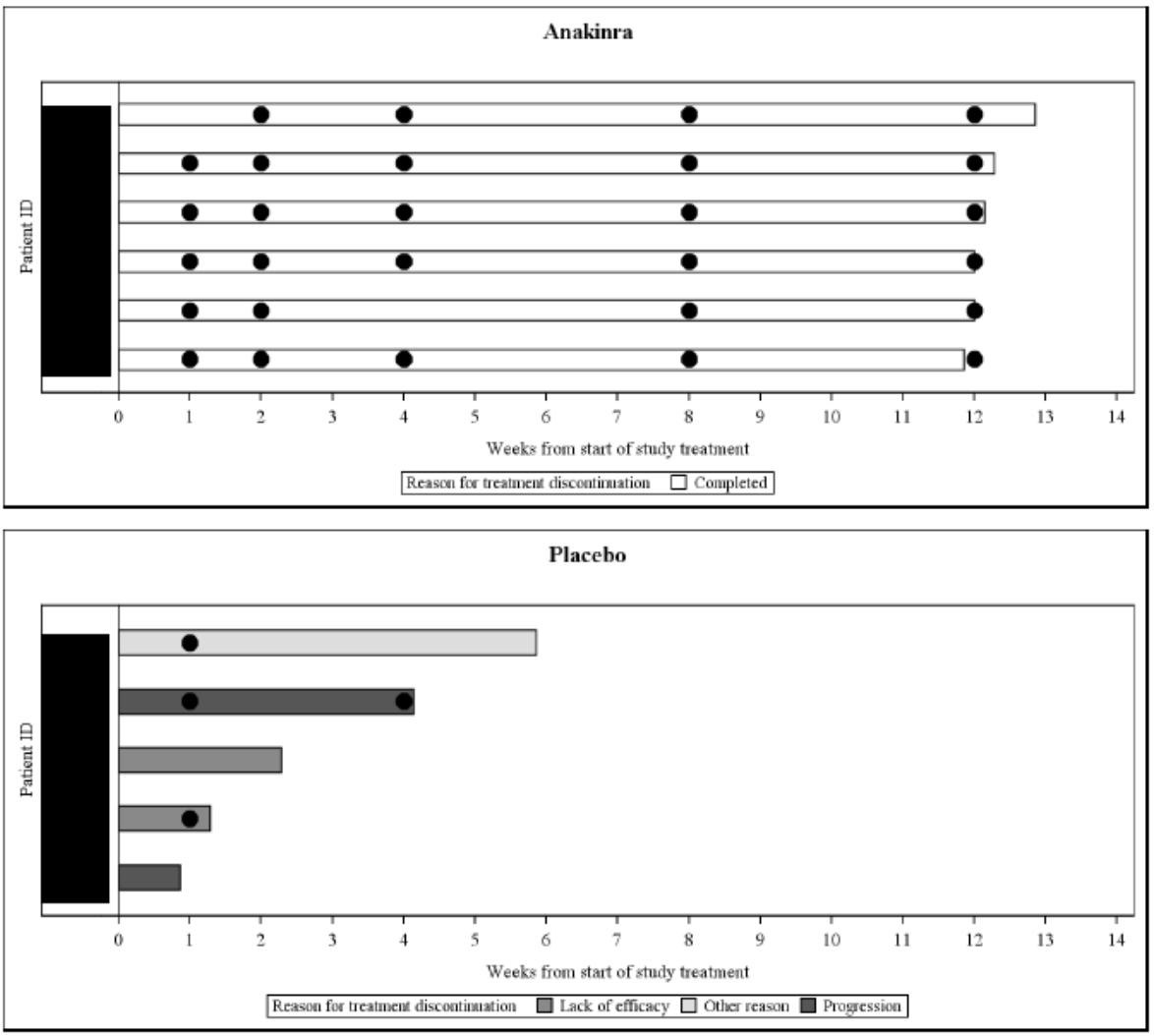
2.7.6.1.2.4.1 Week 2 時点と比較した Week 4、8 及び 12 時点の発熱を伴わない ACR 反応の持続性

被験者ごとの経時的な発熱を伴わない ACR30 反応及び投与期間を投与群ごとに図 2.7.6.1-2 に示す。

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

プラセボ群では、Week 2 時点で発熱を伴わない ACR30 反応が認められた被験者はいなかった。すべての被験者が Week 6 前に治験薬の投与を中止した。プラセボ群では、ACR 反応の持続は認められなかった。

図 2.7.6.1-2 被験者ごとの経時的な発熱を伴わない ACR30 反応及び投与期間（mITT 解析対象集団）



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

2.7.6.1.2.4.2 Week 1 前の 24 時間又は Week 2、4、8 及び 12 来院前の 7 日間に発熱を伴わない ACR30、ACR50、ACR70 又は ACR90 反応

アナキンラ群とプラセボ群での発熱を伴わない ACR30、ACR50、ACR70 及び ACR90 反応の経時的な結果は、2.7.6.1.2.4.1 項に示した。

本試験の投与期間中、アナキンラ群では、1 例の Week 4 時点を除き、すべての被験者で発熱が認められない状態が持続した。プラセボ群では、アナキンラ群と比較して発熱が継続した被験者の割合が高かった。

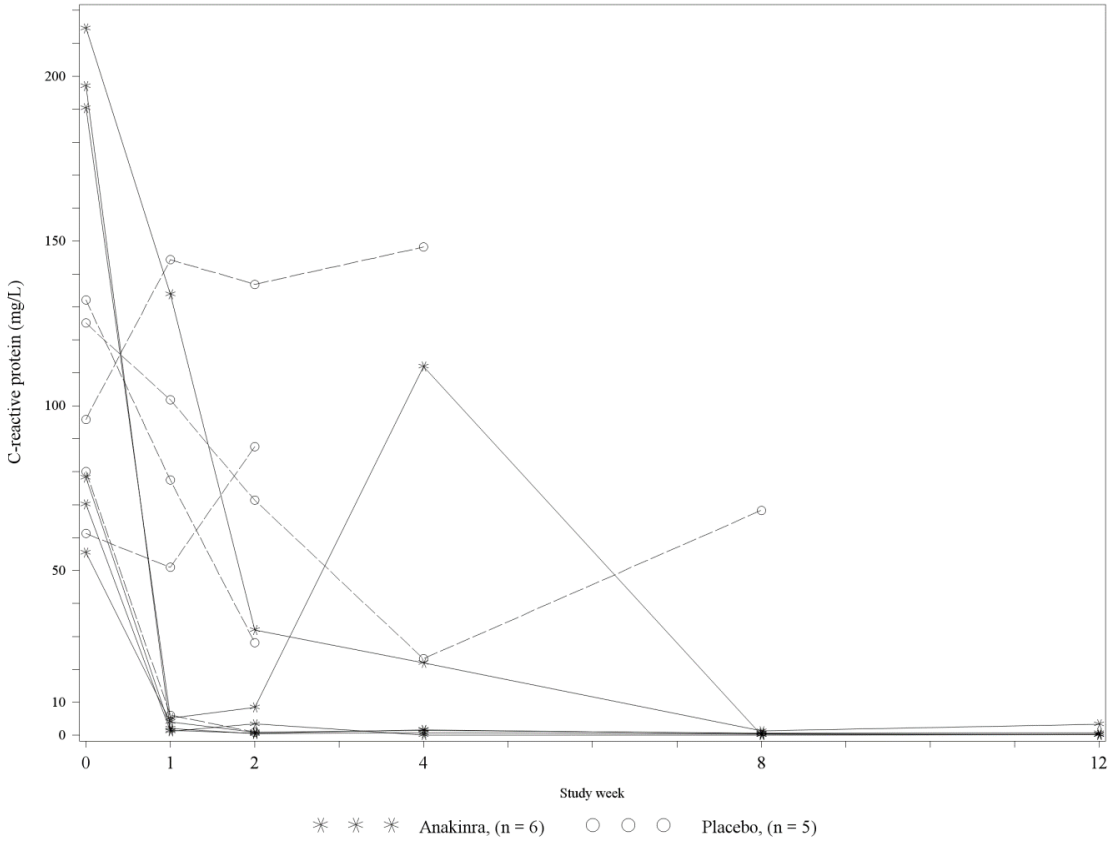
2.7.6.1.2.4.3　Week 1 前の 24 時間又は Week 2、4、8 及び 12 前の 7 日間に発疹がないこと

Week 1 時点で、発疹が認められなかった被験者は、アナキンラ群で 6 例中 3 例（50.0%）、プラセボ群で 5 例中 4 例（80.0%）であった。Week 2 及び 4 時点では、アナキンラ群のほとんどの被験者［いずれの時点でも 6 例中 5 例（83.3%）］に発疹が認められなかったが、プラセボ群では発疹が認められなかった被験者は半数［Week 2：4 例中 2 例（50.0%）、Week 4：2 例中 1 例（50.0%）］であった。アナキンラ群では、Week 8 時点で 6 例中 6 例（100.0%）、Week 12 時点で 6 例中 5 例（83.3%）に発疹が認められなかった。プラセボ群では Week 6 を超えて治験薬の投与を継続した被験者はいなかった。プラセボ群では Week 6 を超えて治験薬の投与を継続した被験者はいなかった。

2.7.6.1.2.4.4　CRP、ヘモグロビン、血小板数及びフェリチンのベースラインから Week 1、2、4、8 及び 12 までの変化

アナキンラ群では、ベースライン時に高値であった CRP 値が Week 1 時点で 6 例中 5 例で速やかに正常値まで低下し、その後の投与期間中、正常値は維持された（Week 4 時点で一時的に CRP 値が上昇した 1 例を除く）。プラセボ群ではこのような傾向は認められなかった（図 2.7.6.1-3）。

図 2.7.6.1-3　CRP 値（mg/L）の経時的推移（mITT 解析対象集団）



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

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

アナキンラ群では、ベースラインでわずかに高値（平均値：487.5×10^9/L）であった血小板数が Week 2 時点で減少し（平均値：339.3×10^9/L）、その後の投与期間中、減少した血小板数が持続した。プラセボ群ではこのような血小板数の減少は認められなかった。Week 4 以降のプラセボ群では、1 例のデータのみが利用可能であった。

アナキンラ群では、ベースラインで高値であったフェリチン値（平均値：507.3 µg/L）が Week 1 時点で顕著に低下した（変化量の平均値：−238.1 µg/L）。フェリチン値の低下は Week 4 まで続き、その後の投与期間中、低下した値が持続した。プラセボ群では、ベースラインで高値であったフェリチン値（平均値：712.0 µg/L）が Week 1 時点でわずかに低下したのみであった

（変化量の平均値：−31.0 μg/L）。Week 4 以降のプラセボ群の変化量は、1 例のデータのみが利用可能であった。

2.7.6.1.2.4.5　患者/親による疾患関連疼痛の全般的評価（VAS）のベースラインから Week 1、2、4、8 及び 12 までの変化

アナキンラ群では、Week 1 時点で患者/親による疾患関連疼痛の全般的評価に関する VAS スコア（VAS 0〜100 mm）のベースラインからの顕著な改善（スコア 10 未満への低下）が 6 例中 5 例に認められ、本試験の投与期間中、持続した。プラセボ群では、ベースラインからの改善（スコア 10 未満への低下）及び持続は 2 例のみに認められたが、アナキンラ群ほど顕著な改善ではなかった。

2.7.6.1.2.4.6　Week 12 時点の ID

アナキンラ群では、Week 12 時点で 6 例中 3 例が ID であった。プラセボ群では、治験薬の投与中止時点で ID であった被験者はいなかった。

2.7.6.1.2.4.7　JADAS27 のベースラインから Week 2 及び 12 までの変化

アナキンラ群及びプラセボ群のいずれでも、JADAS27 スコアの低下が認められたが、低下の程度はアナキンラ群で大きかった（Week 2 時点の変化量の平均値：アナキンラ群−21.4、プラセボ群−15.8）。Week 2 時点に認められたアナキンラ群での JADAS27 スコアの低下は Week 12 時点で持続していた。

2.7.6.1.2.4.8　あらゆる理由によって治験薬投与を中止するまでの期間

アナキンラ群では、Week 12 前に治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。プラセボ群では、すべての被験者が Week 6 前に治験薬の投与を中止した。

2.7.6.1.2.4.9　有効性の欠如又は疾患の進行によって治験薬投与を中止するまでの期間

プラセボ群では、すべての被験者が Week 6 前に治験薬の投与を中止した。投与中止理由は、疾患の進行［2 例（それぞれ Week 1 前及び Week 4）］、有効性の欠如［2 例（それぞれ Week 1 及び 2）］、その他の理由［1 例（Week 6）］であった。

2.7.6.1.2.4.10　Week 12 時点でグルココルチコイドの漸減を開始している被験者数

mITT 解析対象集団では、本試験への組入れ時にグルココルチコイドの全身投与を受けていた被験者はいなかった。このため、本評価項目の解析は実施しなかった。

2.7.6.1.2.4.11　ベースラインから Week 12 までにグルココルチコイド用量を 50%以上減量した被験者数

mITT 解析対象集団では、本試験への組入れ時にグルココルチコイドの全身投与を受けていた被験者はいなかった。このため、本評価項目の解析は実施しなかった。

2.7.6.1.2.4.12　グルココルチコイド用量のベースラインから Week 12 までの減少率

mITT 解析対象集団では、本試験への組入れ時にグルココルチコイドの全身投与を受けていた被験者はいなかった。このため、本評価項目の解析は実施しなかった。

2.7.6.1.2.4.13　アナキンラの用量別（アナキンラ 2 及び 4 mg/kg/日）に有効性を評価することを目的とした有効性の評価項目

組入れ例数が少なかったため、アナキンラの用量別の解析は実施しなかった。アナキンラ群では、投与された用量に関わらず、すべての被験者がレスポンダーであった。

2.7.6.1.2.5　薬物動態

本試験の治験薬投与期間における Week 1、2、4、8 及び 12 時点のアナキンラの投与前血清中濃度（トラフ濃度）は、アナキンラ 2 mg/kg/日（最大 100 mg/日）投与で 7.19～95.9 ng/mL、アナキンラ 4 mg/kg/日（最大 200 mg/日）投与で 80.7～885 ng/mL であった。

Week 12 時点の血清中 PK パラメータは、小児 2 例を対象として算出した。Week 12 時点の皮下投与後の見かけの総クリアランス（CL/F）及び皮下投与後の見かけの分布容積（V_d/F）は、[redacted] 歳の被験者でそれぞれ 139 mL/h/kg 及び 1187 mL/kg、[redacted] 歳の被験者でそれぞれ 203 mL/h/kg 及び 1322 mL/kg であった（表 2.7.2-6）。これら 2 例での Week 12 時点の血清中濃度-時間曲線は Sobi.ANAKIN-301 試験 CSR Figure 14.2.2.1 に示した。

2.7.6.1.2.6　生産性

Week 2 までに被験者がスチル病により学校を欠席又は仕事を欠勤した日数は、プラセボ群と比較してアナキンラ群でわずかに少なかった。Week 2 以降は、比較できるデータが限定的であった。アナキンラ群では、Week 12 時点でスチル病により学校を欠席又は仕事を欠勤した被験者はいなかった。

2.7.6.1.2.7　探索的評価項目

アナキンラ群では、CRP 値と同様に、プラセボ群と比較して顕著なカルプロテクチン濃度の低下が認められた。カルプロテクチン濃度は、Week 1 時点で明らかに低下し、Week 2 時点でさらなる低下が認められ、その後は Week 12 まで低下した値が持続した。

アナキンラ群では、投与後の IL-6 濃度でもプラセボ群と比較して大きな低下が認められた。Week 12 時点では、アナキンラ群の IL-6 濃度はわずかであった。

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

2.7.6.1.2.8　安全性

2.7.6.1.2.8.1　曝露状況

安全性解析対象集団での治験薬の曝露量を表 2.7.6.1-5 に示す。

本試験では、13 例が無作為化され、12 例が治験薬の投与を受けた。治験薬投与の内訳は、2 例がアナキンラ 2 mg/kg/日（最大 100 mg/日）、4 例が 4 mg/kg/日（最大 200 mg/日）、6 例がプラセボであった。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た。プラセボ群（6 例）では、2 週間の投与を完了した被験者は 4 例で、12 週間の投与を完了した被験者はいなかった。治験薬の曝露期間の平均値（標準偏差）は、アナキンラ 2 mg/kg/日群で 84.5 日（2.1 日）、アナキンラ 4 mg/kg/日群で 85.8 日（2.9 日）、プラセボ群で 20.5 日（13.1 日）であった。アナキンラの 1 日投与量の平均値は、2 mg/kg/日群で 70.6 mg、4 mg/kg/日群で 85.0 mg であった。

表 2.7.6.1-5 治験薬の曝露状況（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 日投与量（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 日投与量（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 日投与量は 2 mg/kg/日で 100 mg、4 mg/kg/日で 200 mg
Source: Sobi.ANAKIN-301 CSR Table 10.6

2.7.6.1.2.8.2 有害事象

2.7.6.1.2.8.2.1 有害事象発現例数の概要

安全性解析対象集団での TEAE の概要を表 2.7.6.1-6 に示す。

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。

TEAE はアナキンラ群で 6 例（100%）、プラセボ群で 4 例（66.7%）に発現した。アナキンラ群で認められた TEAE はいずれも非重篤であり、重症度は軽度と判断された。プラセボ群では 1 例に重篤な TEAE［重度のリンパ腫（基本語：びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫第 3 期）］が認められた。

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、スチル病ではなくリンパ腫（基本語：びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫第 3 期）である

と確定診断された 1 例が本 TEAE により試験を中止した。

本試験では死亡例はなく、治験薬を投与された被験者に MAS は認められなかった。

表 2.7.6.1-6 TEAE 発現例数の概要（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

2.7.6.1.2.8.2.2 比較的よくみられる有害事象

本試験で認められたすべての TEAE を器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に表 2.7.6.1-7 に示す。

最も TEAE が多く報告された SOC は、アナキンラ群で「感染症および寄生虫症」（5 例）、プラセボ群で「一般・全身障害および投与部位の状態」（2 例）であった。2 例以上に報告された PT は、アナキンラ群で上気道感染（3 例）及び注射部位反応（2 例）であった。プラセボ群では 2 例以上に報告された PT はなかった。

表 2.7.6.1-7 SOC 及び PT 別の TEAE（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 TEAE	6 (100.0)	4 (66.7)
感染症および寄生虫症	5 (83.3)	1 (16.7)
上気道感染	3 (50.0)	0
耳感染	1 (16.7)	0
尿路感染	0	1 (16.7)
ウイルス性上気道感染	1 (16.7)	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	0	1 (16.7)

SOC PT	被験者数（%）[a]	
	アナキンラ (N = 6)	プラセボ (N = 6)
を含む）		
びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫第 3 期	0	1 (16.7)
精神障害	1 (16.7)	1 (16.7)
不安	1 (16.7)	0
うつ病	0	1 (16.7)
神経系障害	1 (16.7)	1 (16.7)
浮動性めまい	1 (16.7)	1 (16.7)
頭痛	0	1 (16.7)
神経痛	1 (16.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (50.0)	0
鼻漏	1 (16.7)	0
咳嗽	1 (16.7)	0
鼻閉	1 (16.7)	0
胃腸障害	3 (50.0)	0
嘔吐	1 (16.7)	0
下痢	1 (16.7)	0
悪心	1 (16.7)	0
レッチング	1 (16.7)	0
皮膚および皮下組織障害	2 (33.3)	0
脱毛症	1 (16.7)	0
寝汗	1 (16.7)	0
蕁麻疹	1 (16.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (16.7)	0
筋骨格痛	1 (16.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (50.0)	2 (33.3)
注射部位反応	2 (33.3)	1 (16.7)
注射部位紅斑	1 (16.7)	1 (16.7)
注射部位疼痛	0	1 (16.7)
注射部位発疹	1 (16.7)	0
倦怠感	1 (16.7)	0
臨床検査	1 (16.7)	0
ビタミン D 減少	1 (16.7)	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (33.3)	0
関節損傷	1 (16.7)	0
熱傷	1 (16.7)	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

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 14.3.1.2

2.7.6.1.2.8.2.3 治験薬と関連ありと判断された有害事象

治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された PT 別の TEAE を表 2.7.6.1-8 に示す。

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 4 例（66.7%）、プラセボ群で 1 例（16.7%）に発現した。PT 別の内訳は、アナキンラ群で注射部位反応（2 例）、注射部位紅斑、注射部位発疹及び脱毛症（各 1 例）、プラセボ群で浮動性めまい及び頭痛（各 1 例）であった。

表 2.7.6.1-8 治験薬と関連ありと判断された PT 別の TEAE（安全性解析対象集団）

PT	被験者数（%）[a]	
	アナキンラ (N = 6)	プラセボ (N = 6)
治験薬と関連ありと判断されたすべての TEAE	4 (66.7)	1 (16.7)
注射部位反応	2 (33.3)	0
浮動性めまい	0	1 (16.7)
注射部位紅斑	1 (16.7)	0
脱毛症	1 (16.7)	0
注射部位発疹	1 (16.7)	0
頭痛	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、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。
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
MedDRA version 20.1.
Source: Sobi.ANAKIN-301 CSR Table 14.3.1.3

2.7.6.1.2.8.2.4 重症度別の有害事象

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、中等度及び重度の TEAE はなかった。プラセボ群では、中等度の TEAE（うつ病）及び重度の TEAE（びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫第 3 期）が各 1 例に発現した。

2.7.6.1.2.8.2.5 死亡

本試験では、いずれの投与群でも、死亡例の報告はなかった。

2.7.6.1.2.8.2.6 重篤な有害事象

SOC 及び PT 別の重篤な TEAE を表 2.7.6.1-9 に示す。

アナキンラ群では、重篤な TEAE は発現しなかった。プラセボ群では、1 例がスチル病ではなくリンパ腫（基本語：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、重篤な TEAE として報告された（治験薬との因果関係なし）。重篤な TEAE が報告された本被験者の叙述は Sobi.ANAKIN-301 試験治験総括報告書（CSR）Section 14.3.3 に示した。

表 2.7.6.1-9 SOC 及び PT 別の重篤な TEAE（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

2.7.6.1.2.8.2.7 投与中止に至った有害事象

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、スチル病ではなくリンパ腫（基本語：びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫第 3 期）であると確定診断された 1 例が本事象（重篤な TEAE）により試験を中止した。

2.7.6.1.2.8.2.8 注目すべき有害事象

本試験では MAS を注目すべき有害事象と定義した。治験薬の投与を受けた被験者で MAS は報告されなかった。スクリーニング中の 1 例で MAS が 1 件発現したが、本症例は無作為化されず治験薬も投与されていない。

2.7.6.1.2.8.3 その他の安全性評価項目

2.7.6.1.2.8.3.1 臨床検査値

ベースラインでは、すべての被験者でヘモグロビン値の低下及び好中球数の増加、1 例を除くすべての被験者で血小板数の増加が確認され、すべての被験者で炎症の全身徴候が認められた。これらの値は、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。

いずれの投与群でもトリグリセリド値が増加した。大部分の被験者で一過性の増加であったが、アナキンラ群でより顕著であり、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されていなかった。

2.7.6.1.2.8.3.2 バイタルサイン

アナキンラ群では、体重及びバイタルサインに特定のパターンや傾向は認められなかった。この結果はプラセボ群と一貫していた。

2.7.6.1.2.9 免疫原性

2.7.6.1.2.9.1 ADA、NAb 及び交差反応性の発現、並びに ADA 及び NAb の抗体価

アナキンラ群では、すべての被験者（6 例）に ADA 発現が認められた。これらの ADA 発現は、1 例を除く 5 例で、投与期間中継続して認められた。抗体価は低～中等度であり、大部分の ADA 陽性検体で遺伝子組換え内因性インターロイキン-1 受容体アンタゴニスト（IL-1Ra）との交差反応性が認められた。ADA 陽性例で NAb の発現が認められた被験者はいなかった。

プラセボ群では、1 例に ADA 発現が認められたが、発現が認められたのは 1 時点のみであった。抗体価は低く、遺伝子組換え内因性 IL-1Ra との交差反応性及び中和活性は認められなかった。

2.7.6.1.2.9.2 有害事象に関連した ADA の発現及び抗体価

安全性パラメータに対する ADA の影響は認められなかった。有害事象及び TEAE と ADA の発現及び抗体価に明確な関係は認められなかった。

2.7.6.1.2.9.3 ACR 反応及び CRP 値に関連した NAb を含む ADA の発現及び抗体価

有効性パラメータに対する ADA の影響は認められなかった。

2.7.6.1.3 結論

主要目的

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

主要な副次目的

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

有効性の副次目的

- 発熱を伴わない Week 2 時点の ACR30、ACR50、ACR70 及び ACR90 反応で示されたアナキンラの有効性は、1 例の Week 4 時点を除き、Week 4、 8 及び 12 時点で持続していた。
- 投与期間中にスチル病に起因する発熱又は発疹が認められた被験者の割合は、プラセボ群と比較してアナキンラ群で低かった。
- アナキンラ群では、Week 1 時点には CRP 値が速やかに正常値まで低下し、その後の投与期間中、正常値は維持された。プラセボ群ではこのような傾向は認められなかった。
- CRP 値に加えて疾患に関連するその他の臨床検査値（ヘモグロビン値、血小板数、フェリチン値など）でも、アナキンラ群では改善が認められたが、プラセボ群では改善が認められなかった。
- アナキンラ群では、Week 12 時点で 50%の被験者が ID であった。プラセボ群では、治験薬の投与中止時点で ID であった被験者はいなかった。
- アナキンラ群ではすべての被験者が良好な治療成績を示して治験薬の投与を完了したが、プラセボ群ではすべての被験者が、疾患の進行、有効性の欠如又はその他の理由により、Week 6 前に治験薬の投与を中止した。

薬物動態の目的

- アナキンラの投与前血清中濃度により、アナキンラの投与を確認した。
- 小児 2 例の Week 12 時点の定常状態 PK パラメータは、入手可能なアナキンラの PK データと一致していた。

生産性の目的

- Week 2 までに被験者がスチル病により学校を欠席又は仕事を欠勤した日数は、プラセボ群と比較してアナキンラ群でわずかに少なかった。アナキンラ群では、Week 12 時点でスチル病により学校を欠席又は仕事を欠勤した被験者はいなかった。

探索的目的

- アナキンラ群では、CRP 値及びカルプロテクチン値のいずれでも顕著な低下が認められたが、プラセボ群ではこのような低下は認められなかった。このため、CRP 及びカルプロテクチンはいずれも、スチル病に対するアナキンラの効果を示す有効な指標であると考えられた。

安全性の目的

- 治験薬と関連する予期しない安全性所見は認められなかった。安全性の結果は、アナキンラの既知の安全性プロファイルと一致していた。

免疫原性の目的

- アナキンラ群では複数の評価時点で ADA 発現が認められたが、NAb の発現は認められなかった。
- 臨床的な有効性及び安全性パラメータに対する ADA の影響はないと考えられた。

2.7.6.2　日本人のスチル病（全身型若年性特発性関節炎及び成人発症スチル病）患者を対象とした第 3 相試験（Sobi.ANAKIN-303 試験－コア期）

添付資料 5.3.5.1.2-1、5.3.5.1.2-2（評価資料）

2.7.6.2.1　試験方法の概略

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

実施国及び施設数

日本（20 施設）

公表文献

なし

試験期間

最初の被験者の無作為化日：2023 年 4 月 18 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（最終解析のデータカットオフ日）：202[redacted]年[redacted]月[redacted]日

試験の目的

日本人の小児及び成人スチル病［全身型若年性特発性関節炎（sJIA）及び成人発症スチル病（AOSD）］患者を対象として遺伝子組換えヒトインターロイキン-1 受容体アンタゴニスト（rhIL-1Ra）であるアナキンラの有効性及び安全性を示す。

(1)　主要目的
- 日本人のスチル病患者に対するアナキンラの有効性をプラセボと比較して示す。

(2)　無作為化二重盲検期間の副次目的
- スチル病における炎症の軽減に対するアナキンラの有効性をプラセボと比較して示す。
- スチル病に対するアナキンラの有効性が早期に発現することをプラセボと比較して示す。
- アナキンラ群とプラセボ群の患者間で健康状態を比較評価する。

(3)　コア期の非盲検投与期間の副次目的
- Week 4 から Week 54 来院までのスチル病に対するアナキンラの有効性を評価する。
- 疾患活動性なしの達成を評価する。
- アナキンラを投与したスチル病患者の健康状態を評価する。

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

(4)　コア期の副次目的

- アナキンラを投与したスチル病患者における治験薬の投与中止の有無を評価する。
- アナキンラを投与したスチル病患者でグルココルチコイドの漸減を評価する。
- スチル病患者におけるアナキンラの安全性を評価する。
- スチル病患者におけるアナキンラの免疫原性を評価する。
- スチル病患者におけるアナキンラの薬物動態（PK）を評価する

(5)　継続期の副次目的

- スチル病患者におけるアナキンラの長期有効性を評価する。
- スチル病患者におけるアナキンラの長期安全性を評価する。
- スチル病患者におけるアナキンラの免疫原性を評価する。

開発の相

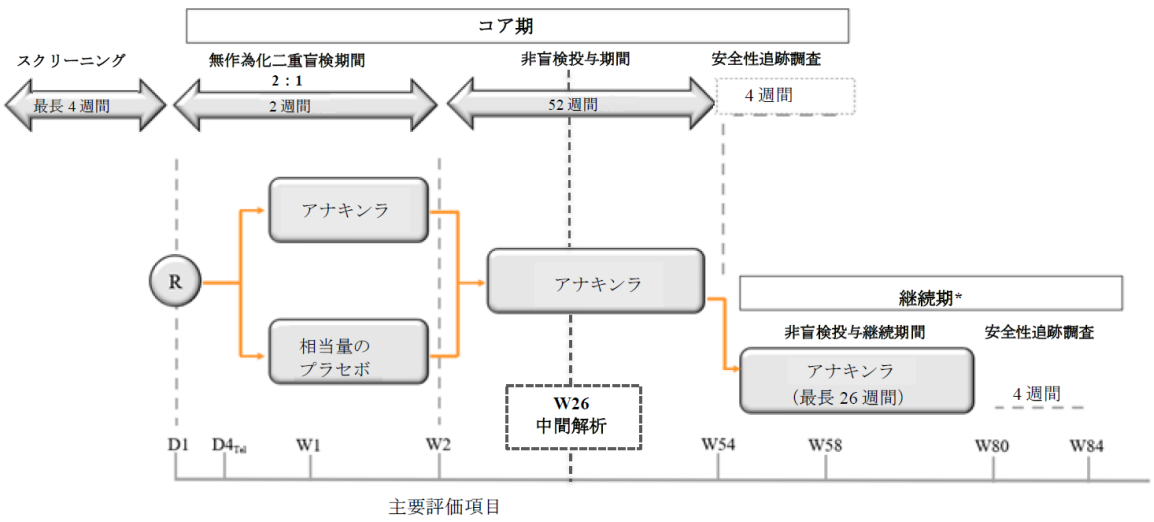
第 3 相

試験方法

本試験は、日本人のスチル病患者（sJIA 及び AOSD）を対象にアナキンラを皮下投与したときの有効性及び安全性を検討する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、第 3 相試験であった。本試験はコア期及び継続期の 2 期で構成された（図 2.7.6.2-1）。

- コア期：2 週間の無作為化二重盲検期間、52 週間の非盲検投与期間及び 4 週間の安全性追跡調査（継続期に移行しなかった被験者のみ）
- 継続期：最長 26 週間の非盲検投与継続期間及び 4 週間の安全性追跡調査

図 2.7.6.2-1　試験デザイン



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

コア期の無作為化二重盲検期間（2 週間）では、アナキンラ群に無作為化された被験者に対して、体重 50 kg 以上の場合はアナキンラ 100 mg/日、体重 50 kg 未満の場合はアナキンラ 2 mg/kg/日（最大 100 mg/日）を 1 日 1 回皮下投与した。対照群に無作為化された被験者に対しては、実薬群の用量に相当する量のプラセボを 1 日 1 回皮下投与した。無作為化二重盲検期間では治験薬の用量調節は不可とした。主要評価項目は、Week 2 来院前の 7 日間に疾患に起因する発熱を伴わない Week 2 来院における米国リウマチ学会（ACR）30 反応とし、Week 2 来院時点で評価した。Week 2 来院後、試験継続中のすべての被験者は、コア期の非盲検投与期間（52 週間）に移行し、アナキンラの投与を継続又は開始した。コア期中の来院回数は 14 回、電話連絡回数は 1 回とした［スクリーニング来院、Day 1（ベースライン来院）、Day 4_{Tel}、Week 1、Week 2、Week 4、Week 8、Week 12、Week 16、Week 20、Week 26、Week 34、Week 44、Week 54（アナキンラの最終投与）、Week 58（継続期に移行しない被験者は試験終了）］。Week 54 来院時に同意が得られ、継続期の適格性基準を満たす被験者は、継続期に移行してアナキンラの投与を非盲検下で継続することを可能とした。

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

レスキュー基準

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

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

本試験では好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）及び肺に関連する事象（間質性肺疾患、肺高血圧症及び肺胞蛋白症）を注目すべき有害事象と定義し、重篤な有害事象として報告することとした。被験者に DRESS の症状（一般に広範な発疹、好酸球増加症及び内臓の病変）が認められ、他の病因が明らかでない場合は、治験薬の投与を中止し、治験薬投与中止来院を実施して試験を中止することとした。DRESS に対しては、日本の標準治療に従った治療を実施することとした。被験者に肺に関連する事象が認められた場合は、症状に応じた治療を行い、治験薬の投与継続について治験責任医師が判断することとした。

被験者にマクロファージ活性化症候群（MAS）が認められた場合は、治験薬の投与を中止し、治験薬投与中止来院を実施して試験を中止することとした。

被験者数

(1) 計画時

無作為化例数：15 例（アナキンラ群 10 例、プラセボ群 5 例）

(2) 中間解析時（Week 26 時点）

最大の解析対象集団（FAS）：15 例（アナキンラ群 8 例、プラセボ群 7 例）

安全性解析対象集団：15 例（アナキンラ群 8 例、プラセボ群 7 例）

PK 解析対象集団：14 例（アナキンラ群 8 例、プラセボ群 6 例）

(3) 最終解析時

FAS：15 例（アナキンラ群 8 例、プラセボ群 7 例）

安全性解析対象集団：15 例（アナキンラ群 8 例、プラセボ群 7 例）

PK 解析対象集団：14 例（アナキンラ群 8 例、プラセボ群 6 例）

対象

(1) コア期の選択基準

以下の基準をすべて満たす患者を本試験に組み入れることとした。

1) 患者又は代諾者が同意書に署名した。
2) 生後 8 ヵ月以上、体重 10 kg 以上の男性及び女性患者
3) スチル病と診断された患者
4) 以下の診断基準に従ってスチル病と診断された患者
   - 発症時に 16 歳未満の場合、国際リウマチ学会（ILAR）による基準の改訂版（Petty et al. 2004）、すなわち sJIA に関する Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance（CARRA）基準に従う。
   - 発症時に 16 歳以上の場合、AOSD に関する山口の基準（Yamaguchi et al. 1992）に従う。
5) 以下の 3 つの徴候及び症状により活動性疾患であることが確認された患者
   - 活動性関節炎が 1 関節以上にみられる。
   - C 反応性タンパク（CRP）30 mg/L 超
   - 登録前 1 週間以内に、疾患に起因する発熱エピソードが 1 回以上生じた（発熱の定義：疾患に起因する 38.0°C 以上の体温）。
6) 登録前 3 日間以上にわたりプレドニゾロン換算で 1 mg/kg/日相当以下（最大 60 mg/日）の薬剤を安定した用量で経口投与されている場合には、基礎治療として認める。
7) メトトレキサート（MTX）は、登録前 4 週間以上にわたり安定した用量（20 mg/m^2/週以下）で投与されている場合には、基礎治療として認める。

8) 妊娠可能な女性患者及び妊娠可能な女性をパートナーに持つ男性患者は、試験期間中は効果的な避妊法を使用しなければならず（性交渉の禁止も選択可能）、本試験に参加する妊娠可能な女性は登録前の妊娠検査で陰性が確認されなければならない。

9) 登録前 8 週間以内の精製ツベルクリンタンパク体（PPD）を用いた Mantoux ツベルクリン反応検査（TST）又はインターフェロンγ遊離試験（IGRA）［QuantiFERON® TB Gold Plus（QFT-Plus）若しくは T-Spot®（結核検査）など］によって、結核の検査結果が陰性であることがスクリーニング来院時に確認された患者。陰性の結果は、病歴、身体診察及び胸部 X 線によって再確認しなければならない。TST 又は IGRA で陽性を示し、陽性の原因が直近の PPD ワクチン接種によるものでない患者は、活動性結核又は潜伏結核の臨床的疑いの有無にかかわらず、本試験に参加することはできない。過去に結核のワクチンを接種したことがある患者で、IGRA で陽性を示した患者は本試験に参加することはできない。また、TST で陽性を示し、15 mm 以上の硬結が認められた患者も本試験に参加することはできない。TST で陽性を示した患者（15 mm までの硬結が認められる）も本試験に参加することはできない。ただし、その後 IGRA 試験を実施し、陰性の結果が示された場合を除く。

(2) コア期の除外基準

以下の基準のいずれかに該当する患者は本試験から除外することとした。

1) 過去に本試験に組み入れられたことがある患者

2) 登録前 30 日以内に別の臨床介入試験に参加した患者

3) 登録前に別の治験薬の投与を受け、半減期の 5 倍が経過していない患者

4) アナキンラ又はその他のインターロイキン-1（IL-1）阻害薬（カナキヌマブ以外）を用いた治療を受けたことがある又は現在受けている患者。カナキヌマブによる前治療については、有効性の欠如以外の理由で中止されており、かつ 130 日以上の休薬期間が経過している場合には認める。効果不十分又は治療抵抗性のためカナキヌマブを中止した患者については本試験への登録は認められない。

5) 登録前に以下の治療を受けた患者

- 登録前 24 時間以内の麻薬性鎮痛薬
- 登録前 1 週間以内のジアフェニルスルホン又は登録前 2 週間以内のエタネルセプト
- 登録前 72 時間（3 日）以内のグルココルチコイドの関節内、筋肉内若しくは静脈内投与、又は登録前 4 週間以内の免疫グロブリンの静脈内投与
- 登録前 8 週間以内の次の投与：スチル病に対する疾患修飾効果が確立された静注免疫グロブリン、又はレフルノミド、インフリキシマブ若しくはアダリムマブ
- 登録前 72 時間（3 日）以内のサリドマイド、登録前 5 週間以内のシクロスポリン、登録前 2 週間以内のタクロリムス水和物、登録前 1 週間以内のミコフェノール酸モフェチル、登録前 48 時間（2 日）以内の 6-メルカプトプリン、登録

前 72 時間（3 日）以内のアザチオプリン、登録前 96 時間（4 日）以内のシクロホスファミド、登録前 48 時間（2 日）以内のクロラムブシル（日本で未承認）、登録前に半減期の 5 倍が経過していないヤヌスキナーゼ（JAK）阻害薬又は登録前 12 週間以内のその他の免疫抑制薬
- 登録前 4 週間以内のトシリズマブ、又は登録前に半減期の 4 倍が経過していないその他の免疫調節薬
- 登録前 13 週間以内のリツキシマブ
- 登録前 130 日以内のカナキヌマブ

6) 登録前 4 週間以内に生ワクチンの接種を受けた患者
7) ベースライン時に既知の活動性、慢性又は再発性の細菌、真菌又はウイルス感染症が認められる又は疑われる患者。結核、ヒト免疫不全ウイルス感染、新型コロナウイルス感染症又は B 型若しくは C 型肝炎感染を含むが、これらに限定されない。急性若しくは慢性の B 型肝炎ウイルス（HBV）感染患者［明らかなワクチン接種歴がある場合を除き、B 型肝炎表面抗原（HBsAg）陽性の場合］、又は HBV 再活性化のリスクがある患者［HBsAg 陰性かつ B 型肝炎コア抗体（抗 HBc）の陽性の場合］を除外する。
8) 以下の肝機能検査値異常に基づき肝疾患又は肝損傷の臨床的徴候が認められる患者
   - アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）若しくはアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が正常上限値（ULN）の 5 倍超、又は
   - AST 若しくは ALT が ULN の 3 倍超、かつ、ビリルビンが ULN の 2 倍超
9) 重度の慢性腎臓病 Grade 4 及び 5［推算糸球体濾過率（eGFR）30 mL/分/1.73m^2 未満］が認められる患者
10) 好中球減少症（好中球絶対数 1.5×10^9/L 未満）が認められる患者
11) 血小板減少症（血小板数 100×10^9/L 未満）が認められる患者
12) ベースライン時に MAS が認められる又は疑われる患者
13) 登録前 4 週間以内の MAS の病歴がある患者又は登録前 4 週間以内に MAS と診断された患者
14) 登録前 5 年以内の悪性腫瘍の病歴がある患者。ただし、根治療法後の基底細胞皮膚癌、子宮頸部上皮内癌又は低リスクの前立腺癌は除く。
15) 大腸菌由来タンパク又はアナキンラの成分（添加剤の無水クエン酸、塩化ナトリウム、エデト酸二ナトリウム二水和物、ポリソルベート 80、及び水酸化ナトリウムを含む）に対する既知の過敏症を有する患者
16) 妊娠中又は授乳中の女性
17) 所定の指示又は試験手順に協力できないことが予測される患者
18) 何らかの病状、精神状態又は臨床検査結果によって、治験実施計画書の要件を遵守する能力が妨げられる、又は本試験に参加し治験薬の投与を受けることが適さないと治験責任医師が判断する患者

治験薬（用法及び用量、投与期間）

(1) 治験薬

アナキンラ、プラセボ

(2) 用法及び用量

- アナキンラ：用量は実際の体重（kg 単位の小数点以下四捨五入）に基づいて調節し、体重 50 kg 以上の小児及び成人被験者には 100 mg/日、体重 50 kg 未満の小児及び成人被験者には 2 mg/kg/日（最大 100 mg/日）を 1 日 1 回皮下投与した。無作為割付けから投与 4 週間後にアナキンラに対する反応を評価した。Week 4 来院時に全身症状（発熱、発疹、関節炎又は関節痛、CRP 値の上昇）が持続している場合は、小児（16 歳未満かつ 50 kg 未満）ではアナキンラの用量を調節できることとし、最大用量を 200 mg/日として 4 mg/kg/日まで増量するか、又はアナキンラの投与継続について治験担当医師が再検討することとした。
- プラセボ：アナキンラの用量に相当する量のプラセボを 1 日 1 回皮下投与した。

(3) 投与期間

- アナキンラ：コア期でのアナキンラの投与期間は、アナキンラ群に割り付けられた被験者で 54 週間、プラセボ群に割り付けられた被験者で 52 週間とした。継続期でのアナキンラの投与期間は、適格性基準を満たした被験者で最長 26 週間とした。コア期及び継続期を含めた本試験のアナキンラの合計投与期間は、最長 80 週間とした。
- プラセボ：プラセボの投与期間は、コア期でプラセボ群に割り付けられた被験者で 2 週間とした。

評価項目

(1) 主要評価項目

- Week 2 来院前の 7 日間に疾患に起因する発熱を伴わない Week 2 来院における ACR30 反応

ACR30 反応は、以下の ACR コアセット 6 項目のうち 3 項目以上で、ベースラインから Week 2 来院までに 30%以上の改善が認められ、30%を超える増悪が認められる項目が 1 項目以下であることと定義した。

1) 医師による疾患活動性の全般的評価［視覚的アナログ尺度（VAS）］
2) 患者/親による全身状態の全般的評価（VAS）
3) 活動性関節炎がみられる関節の数
4) 動きが制限される関節の数
5) 身体機能の評価［sJIA 被験者には小児健康評価質問票（CHAQ）、AOSD 被験者にはスタンフォード健康評価質問票（SHAQ）］
6) CRP（mg/L）

発熱は疾患により体温が 38.0°C 以上になることと定義した。

活動性関節炎は腫脹がみられる関節と定義した。腫脹がみられない場合は、運動痛又は奇形によらない圧痛を伴う関節可動域の制限と定義した。

(2) 主要目的を裏付ける副次評価項目

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

(3) 無作為化二重盲検期間の副次評価項目

- CRP、フェリチン、ヘモグロビン、血小板数及び白血球数のベースラインから Week 2 来院までの変化
- Week 1 来院の評価来院前 24 時間に発熱がないこと
- Week 1 来院の評価来院前 24 時間に発疹がないこと
- Week 1 来院の評価来院前 24 時間における発熱を伴わない ACR30、ACR50 及び ACR70 反応
- 医師による疾患活動性の全般的評価（VAS）のベースラインから Week 1 来院までの変化
- 患者/親による全身状態の全般的評価（VAS）のベースラインから Week 1 来院までの変化
- 患者/親による疾患関連疼痛の全般的評価（VAS）のベースラインから Week 1 来院までの変化
- 腫脹関節数のベースラインから Week 1 来院までの変化
- 圧痛関節数のベースラインから Week 1 来院までの変化
- CRP、フェリチン、ヘモグロビン、血小板数及び白血球数のベースラインから Week 1 来院までの変化
- EuroQol-5 Dimension-Youth Version（EQ-5D-Y）代理人版（4～7 歳）、EQ-5D-Y（8～15 歳）及び EuroQol-5 Dimension-3-Level（EQ-5D-3L）（16 歳以上）のベースラインから Week 2 来院までの変化

(4) コア期の非盲検投与期間の副次評価項目

- 来院前の 7 日間に発熱がないこと
- 来院前の 7 日間に発疹がないこと
- 来院前の 7 日間における発熱を伴わない ACR30、ACR50、ACR70 及び ACR90 反応
- 医師による疾患活動性の全般的評価（VAS）のベースラインからの変化

- 患者/親による全身状態の全般的評価（VAS）のベースラインからの変化
- 患者/親による疾患関連疼痛の全般的評価（VAS）のベースラインからの変化
- 腫脹関節数のベースラインからの変化
- 圧痛関節数のベースラインからの変化
- CRP、フェリチン、ヘモグロビン、血小板数及び白血球数のベースラインからの変化
- Week 8 来院及びその後 Week 54 来院までの各来院日における疾患活動性なしの達成
- EQ-5D-Y 代理人版（4～7 歳）、EQ-5D-Y（8～15 歳）及び EQ-5D-3L（16 歳以上）のベースラインから Week 4、8、12、16、20、26、34、44 及び 54 来院までの変化
- Week 54 来院までの各来院前の 7 日間に発熱がない ACR30 反応

(5) コア期の副次評価項目

有効性：

- 有効性の欠如又は疾患の進行によって治験薬投与を中止するまでの期間
- あらゆる理由によって治験薬投与を中止するまでの期間
- 治験薬投与を中止した被験者数
- グルココルチコイドの漸減の開始時期
- グルココルチコイドを漸減している被験者におけるグルココルチコイド用量のベースラインから Week 12、34 及び 54 来院までの減少率
- Week 54 来院までのグルココルチコイドの投与中止

安全性：

- Week 58 来院（継続期に移行しなかった被験者。継続期に移行した被験者は Week 54 来院）までのすべての試験来院日における有害事象（重篤な有害事象及び非重篤な有害事象）、死亡及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現
- ベースラインから Week 58 来院（継続期に移行しなかった被験者。継続期に移行した被験者は Week 54 来院）までのすべての試験来院日におけるバイタルサイン（血圧、心拍数、体重など）の変化。ベースラインから Week 54 来院までのすべての試験来院日における身長（19 歳未満の被験者）の変化
- Week 54 来院までのすべての試験来院日における臨床検査による安全性評価の経時的な変化及び臨床検査値異常の発現

免疫原性：

- ベースライン、Week 2、4、12、34、54 及び 58 来院（継続期に移行しなかった被験者のみ Week 58 安全性追跡調査来院）における抗薬物抗体（ADA）、中和抗体（NAb）及び交差反応性の発現、並びに ADA の抗体価
- Week 2、4、12、34、54 及び 58 来院（継続期に移行しなかった被験者のみ、Week 58 安全性追跡調査来院）における有害事象に関連した ADA の発現及び抗体価
- Week 2、4、12、34、54 及び 58 来院（継続期に移行しなかった被験者のみ、Week 58 安全性追跡調査来院）における ACR30 反応及び CRP 値に関連した ADA の発現及び抗体価、並びに NAb の発現

PK：

- ベースライン、Week 1 及び 2 来院におけるアナキンラの血清中濃度

統計解析方法

本申請には、データカットオフ日を 202[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（コア期に組み入れた最後の被験者の Week 26 来院日）として Week 26 来院までのデータを含めた中間解析の結果、及びデータカットオフ日を 202[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（コア期を完了し、継続期に移行しなかった最後の被験者の Week 58 来院日）としたコア期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 来院までの全てのデータを含めた。

(1)　解析対象集団

1)　無作為割付け集団

無作為割付け集団は、投与された治験薬に関係なく、無作為割付けされたすべての被験者から構成された。

2)　FAS

FAS は、無作為化によって治験薬が割り付けられたすべての被験者から構成された。Intent to treat（ITT）の原則に従い、無作為化手順で割り付けられた治療に基づいて被験者を解析した。コア期で評価した主要評価項目及びその他の有効性評価項目はいずれも、FAS を用いて解析した。

3)　安全性解析対象集団

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。投与された治験薬に基づいて被験者を解析した。コア期で評価した安全性評価項目はいずれも、安全性解析対象集団を用いて解析した。

4)　PK 解析対象集団

PK 解析対象集団は、治験薬の投与を 1 回以上受け、キャリブレーション範囲の下限値を超えた血清中濃度データが 1 つ以上あるすべての被験者から構成された。投与された治験薬に基づいて被験者を解析した。PK 評価項目はいずれも、PK 解析対象集団を用いて解析した。

(2)　解析手法

1)　有効性

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

主要評価項目はフィッシャーの正確確率検定を用いて解析した。各投与群で ACR30 反応が認められた被験者の割合、並びにアナキンラ群とプラセボ群での反応率の差及び対応する正確な 90%信頼区間（CI）を示した。

無作為化二重盲検期間（2 週間）でアナキンラ群とプラセボ群間で比較した 2 値の副次評価項目は、主要評価項目と同様の方法で、正確な統計学的手法を用いて解析し

た。無作為化二重盲検期間でアナキンラ群とプラセボ群間で比較した連続副次評価項目は、Wilcoxon スコアに基づく正確な順位検定を用いて解析し、投与群間差として Hodges-Lehmann 推定量を示した。
コア期の非盲検投与に関連する副次評価項目は、記述統計量を用いて評価した。各評価項目の結果は、非盲検期にアナキンラを投与されたすべての被験者のデータを無作為化二重盲検期間の投与群ごと及びその合計で示した。なお、非盲検投与期間の副次評価項目は、非盲検投与期間に移行した被験者を母数として割合を算出した。

2)　安全性
有害事象は、医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）version 27.1 を用いてコード化し、同一 version の MedDRA/J を用いて和訳した。試験治療下で発現した有害事象（TEAE）は、開始日及び時刻が治験薬の初回投与後及び投与中止後 28 日以内である有害事象と定義した。TEAE、重度の TEAE、死亡を含む重篤な TEAE、非重篤な TEAE、治験薬と関連ありと判断された TEAE、死亡に至った TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE 及び予期しない重篤な副作用の疑い（SUSAR）を発現した被験者の数及び割合を器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に要約した。
コア期で収集した安全性に関する臨床検査データは、記述統計量で経時的に示した。また、臨床検査値の異常が認められた被験者の数を推移表に示した。バイタルサインデータは、記述統計量で経時的に示した。身体診察で所見が認められた被験者の数及び割合を投与群別及び投与群全体で経時的に示した。
ADA、NAb 及び交差反応性が認められた被験者の数及び割合を示した。ADA の抗体価は記述統計量で要約した。

3)　薬物動態
アナキンラ血清中濃度データは記述統計量で示した。

2.7.6.2.2　試験の結果の要約ーコア期

本項では、データカットオフ日を 202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（コア期に組み入れた最後の被験者の Week 26 来院日）としたコア期の 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。

2.7.6.2.2.1　被験者の内訳

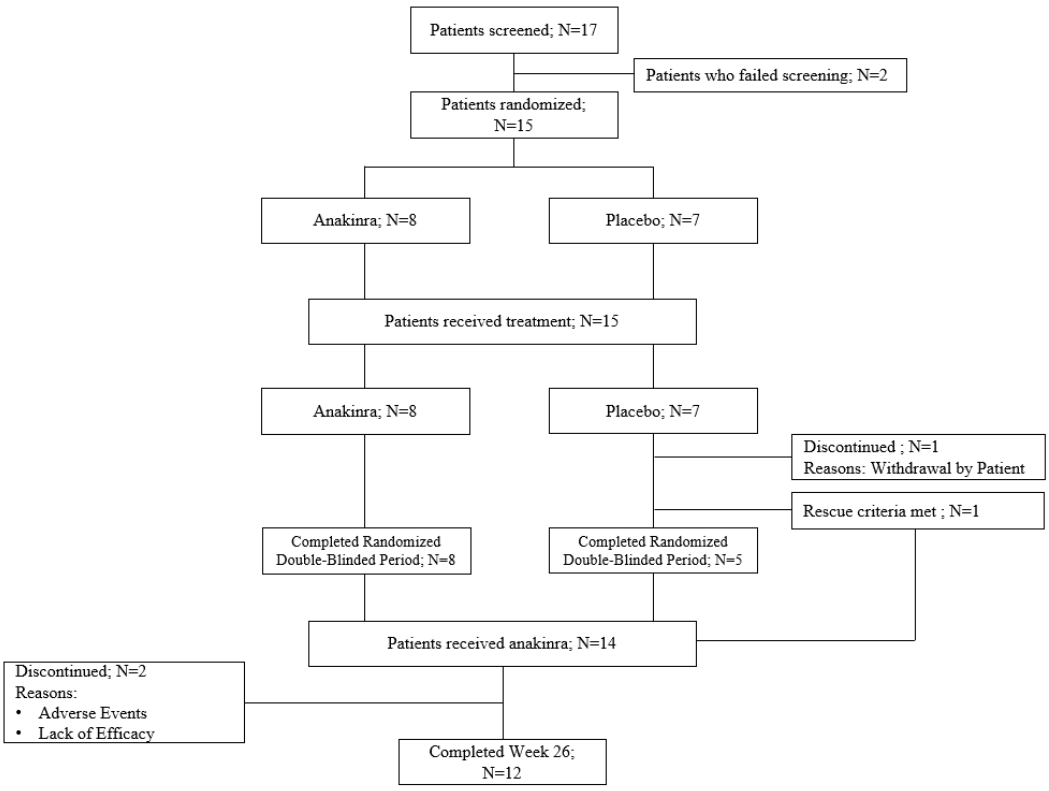
コア期（Week 26 来院まで）の被験者の内訳（フローチャート）を図 2.7.6.2-2 に示す。

本試験では 17 例をスクリーニングした。このうち 2 例がスクリーニングで脱落、15 例がスクリーニングを完了した。無作為化二重盲検期間では、スクリーニングを完了した 15 例をアナキンラ群又はプラセボ群のいずれかに無作為に割り付け治験薬を投与した（アナキンラ群 8 例、プ

ラセボ群 7 例)。無作為化二重盲検期間で治験薬の投与を中止した被験者は、プラセボ群の 2 例であった（投与中止理由：被験者による同意撤回 1 例、レスキュー基準に該当 1 例)。無作為化二重盲検期間で治験薬の投与を完了した 13 例（アナキンラ群 8 例、プラセボ群 5 例）及びレスキュー基準に該当して無作為化二重盲検期間での治験薬の投与を中止したプラセボ群の 1 例の計 14 例は、非盲検投与期間に移行し、アナキンラの投与を継続又は開始した。非盲検投与期間で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。投与中止理由は、有害事象（PT：スチル病、医師記載用語：AOSD の再発）及び有効性の欠如（各 1 例）であった。

本試験では、無作為化され、治験薬の投与を受けた全 15 例を FAS 及び安全性解析対象集団に含めた。このうちプラセボ群の 1 例は、血清中濃度データがないため、PK 解析対象集団から除外した。

図 2.7.6.2-2　被験者の内訳ーコア期（Week 26 来院まで）



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

本試験の計画では、無作為化例数を 15 例、アナキンラ群とプラセボ群の比を 2:1 とし、スチル病の発症年齢が 16 歳未満（sJIA）及び 16 歳以上（AOSD）の被験者がそれぞれ 1/3 以上となるよう本試験をデザインしていた。しかし、割付けシステムの設定エラーのため、意図していた

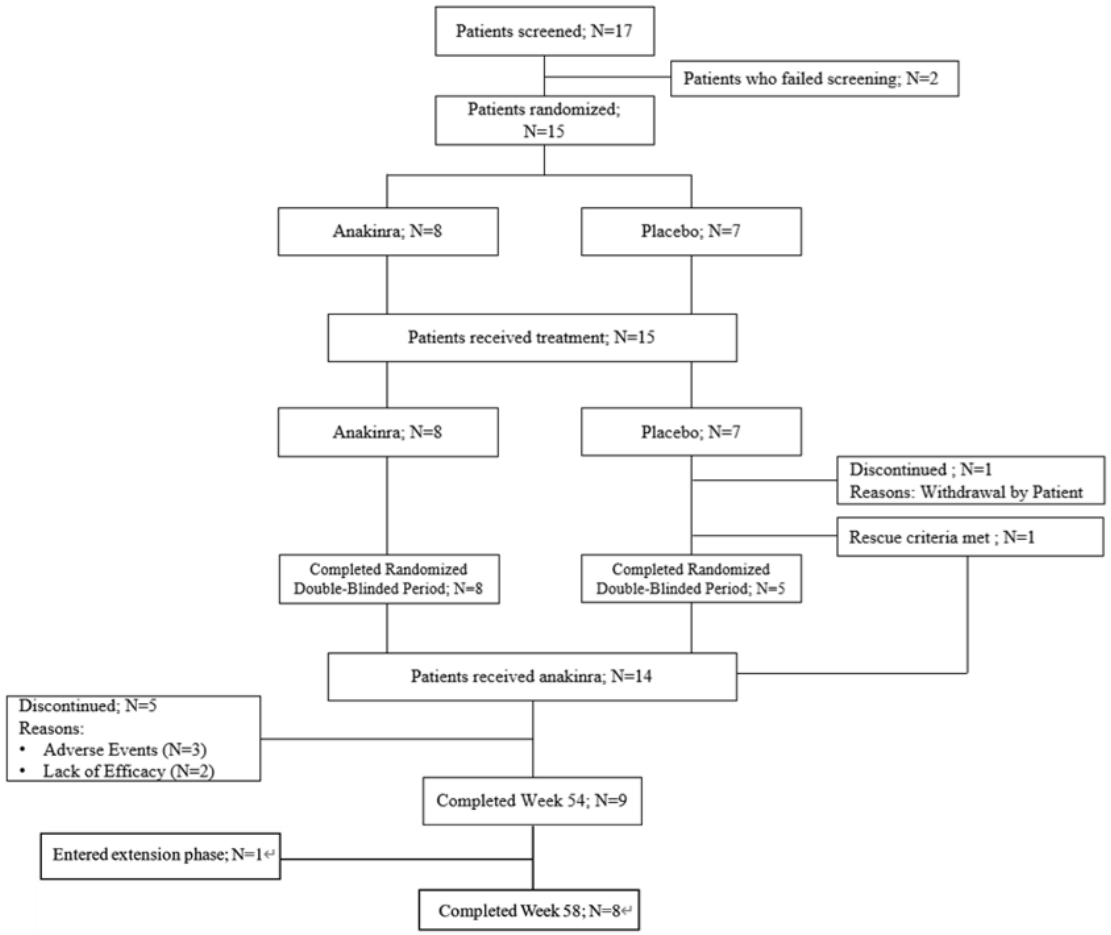
2:1 の割付け比ではなく、1:1 に近い割付け比が誤って適用された。意図していた割付け例数はアナキンラ群 11 例及びプラセボ群 4 例であったが、実際は 8 例がアナキンラ群、7 例がプラセボ群に割り付けられた。その結果、意図していた治療群に割付けられなかった被験者は 15 例中 3 例（20%）であり、これら 3 例はアナキンラ群ではなくプラセボ群に無作為化された。盲検性は完全に維持されたため、本エラーにより生じたバイアスはなかった。盲検性は計画されていた中間解析のデータベースロックまで維持された。本治療割付けシステムの設定エラーの詳細は、Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Interim Analysis at Week 26）10.2.1 項に示した。

コア期の被験者の内訳（フローチャート）を図 2.7.6.2-3 に示す。

非盲検投与期間でアナキンラを投与された 14 例のうち、5 例が試験を中止し、9 例が非盲検投与期間を完了した。試験中止理由は、有害事象（3 例）及び有効性の欠如（2 例）であり、このうち有害事象による中止 2 例及び有効性の欠如による中止 1 例が Week 26 以降の中止であった。Week 26 来院後の中止理由となった有害事象は血球貪食性リンパ組織球症（医師記載用語：MAS）及びスチル病（医師記載用語：sJIA の再発）であった。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（Week 54 で完了）。8 例は継続期に移行せず、安全性追跡調査（Week 58）を実施して試験を完了した。

本試験では、無作為化され、治験薬の投与を受けた全 15 例を FAS 及び安全性解析対象集団に含めた。このうちプラセボ群の 1 例は、血清中濃度データがないため、PK 解析対象集団から除外した。

図 2.7.6.2-3 被験者の内訳－コア期



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

2.7.6.2.2.2 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

FAS での人口統計学的特性及びその他の基準値の特性を表 2.7.6.2-1 に示す。

無作為化された 15 例のうち、男性は 2 例（13.3%）、女性は 13 例（86.7%）であった。sJIA 被験者（疾患発症時の年齢 16 歳未満）は 5 例（33.3%）、AOSD 被験者（疾患発症時の年齢 16 歳以上）は 10 例（66.7%）であった。投与群別では、アナキンラ群で sJIA 及び AOSD 被験者は各 4 例（50.0%）、プラセボ群で sJIA 被験者 1 例（14.3%）、AOSD 被験者 6 例（85.7%）であり、プラセボ群と比較してアナキンラ群で sJIA 被験者が多かった。体重の中央値（範囲）は、アナキンラ群で 48.50 kg（10.3～94.4 kg）、プラセボ群で 53.30 kg（12.5～89.2 kg）であった。本試験への組入れ時にグルココルチコイドの投与を受けていた被験者は 8 例（53.3%）であった［アナキンラ群 4 例（50.0%）、プラセボ群 4 例（57.1%）］。

表 2.7.6.2-1 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性－コア期（FAS）

	アナキンラ (N = 8)	プラセボ/アナキンラ (N = 7)	合計 (N = 15)
疾患発症時の年齢、例数（%）			
16 歳未満	4 (50.0)	1 (14.3)	5 (33.3)
16 歳以上	4 (50.0)	6 (85.7)	10 (66.7)
症状持続期間（日）[a]			
例数	6	4	10
欠測［例数（%）］	2 (25.0)	3 (42.9)	5 (33.3)
平均値（SD）	96.2 (78.8)	30.3 (10.7)	69.8 (68.2)
中央値	71.0	26.0	37.0
最小値、最大値	19, 197	23, 46	19, 197
罹病期間（日）[b]			
例数	8	7	15
平均値（SD）	44.4 (64.9)	51.9 (122.8)	47.9 (92.6)
中央値	10.5	7.0	7.0
最小値、最大値	1, 153	-5[c], 330	-5, 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)	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/day）			
例数	4	4	8
平均値（SD）	23.500 (19.122)	28.125 (24.098)	25.813 (20.291)
中央値	17.500	25.000	22.500
最小値、最大値	9.00, 50.00	2.50, 60.00	2.50, 60.00

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

2.7.6.2.2.3 有効性

2.7.6.2.2.3.1 主要評価項目

主要評価項目である Week 2 来院前の 7 日間に疾患に起因する発熱を伴わない Week 2 来院における ACR30 反応を投与群間で比較した結果を表 2.7.6.2-2 に示す。

Week 2 来院では、発熱を伴わない ACR30 反応は、アナキンラ群で 7 例（87.5%）、プラセボ群で 1 例（14.3%）に認められた。投与群間差は 73.2%（90% CI：29.3%～94.8%）、P 値は 0.009 であり、発熱を伴わない ACR30 反応率のアナキンラ群とプラセボ群の差は統計学的に有意であった。

表 2.7.6.2-2 発熱を伴わない Week 2 来院における ACR30 反応（FAS）

	アナキンラ (N = 8)	プラセボ (N = 7)
ACR30 反応が認められた被験者数（%）	7 (87.5)	1 (14.3)
投与群間差［90% CI］[a]	73.2 [29.3, 94.8]	-
P 値[b]	0.009	-

略語：ACR = 米国リウマチ学会、CI = 信頼区間、FAS = 最大の解析対象集団
ACR30 反応は、治験実施計画書で規定した 6 項目のうち 3 項目以上で、ベースラインから 30%以上の改善が認められ、Week 2 来院前の 7 日間に疾患に起因する発熱を伴わず、30%を超える増悪が認められる項目が 1 項目以下であることと定義した。
a) 差が正の値の場合は、アナキンラでの優越性を示す。CI の算出には Santner-Snell 法を用いた。
b) 有意水準 5%のフィッシャーの片側正確確率検定
Source: Sobi.ANAKIN-303 CSR (Final Analysis) Table 11-1

主要評価項目の結果の頑健性を評価するために 2 つの感度分析を実施した。その結果、いずれの感度分析でも主解析と同じ結果が得られた。さらに、追加の感度分析として実施した Tipping point analysis でも、発熱を伴わない Week 2 来院における ACR30 反応率の投与群間差は、統計学的に有意であった。

疾患発症時の年齢別［16 歳未満（sJIA）16 歳以上（AOSD）］の部分集団解析でも、発熱を伴わない Week 2 来院における ACR30 反応はアナキンラを投与された被験者で一貫して認められた。

2.7.6.2.2.3.2 主要目的を裏付ける副次評価項目

発熱及び発疹がないこと、並びに発熱を伴わない Week 2 来院における ACR50、ACR70 及び ACR90 反応の結果を表 2.7.6.2-3 に示す。

Week 2 来院前の 7 日間に発熱がないこと

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

Week 2 来院前の 7 日間に発疹がないこと

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

Week 2 来院前の 7 日間における発熱を伴わない ACR50 反応

Week 2 来院では、発熱を伴わない ACR50 反応は、アナキンラ群で 8 例中 7 例（87.5%）、プラセボ群で 7 例中 1 例（14.3%）に認められた。プラセボ群と比較したアナキンラ群での発熱を伴わない ACR50 反応率の差は 73.2%（90% CI：29.3%～94.8%）であった。

Week 2 来院前の 7 日間における発熱を伴わない ACR70 反応

Week 2 来院では、発熱を伴わない ACR70 反応は、アナキンラ群で 8 例中 7 例（87.5%）、プラセボ群で 7 例中 1 例（14.3%）に認められた。プラセボ群と比較したアナキンラ群での発熱を伴わない ACR70 反応率の差は 73.2%（90% CI：29.3%～94.8%）であった。

Week 2 来院前の 7 日間における発熱を伴わない ACR90 反応

Week 2 来院では、発熱を伴わない ACR90 反応は、アナキンラ群で 8 例中 5 例（62.5%）、プラセボ群で 7 例中 1 例（14.3%）に認められた。プラセボ群と比較したアナキンラ群での発熱を伴わない ACR90 反応率の差は 48.2%（90% CI：3.8%～80.4%）であった。

表 2.7.6.2-3　発熱及び発疹がないこと、並びに発熱を伴わない Week 2 来院における ACR50、ACR70 及び ACR90 反応（FAS）

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

	アナキンラ (N = 8)	プラセボ (N = 7)
例数（%）	5 (62.5)	1 (14.3)
投与群間差［90% CI］[c]	48.2 [3.8, 80.4]	-
P 値 [d]	0.084	-

略語：ACR = 米国リウマチ学会、CI = 信頼区間、FAS = 最大の解析対象集団
a) スクリーニング時にスチル病の診断のために収集された発熱及び発疹のデータ
b) Week 2 来院前の 7 日間
c) 差が正の値の場合は、アナキンラでの優越性を示す。CI の算出には Santner-Snell 法を用いた。
d) 有意水準 5%のフィッシャーの片側正確確率検定
e) ACR50 反応は、ACR コアセット 6 項目のうち 3 項目以上で、ベースラインから 50%以上の改善が認められ、Week 2 来院前の 7 日間に疾患に起因する発熱を伴わず、30%を超える増悪が認められる項目が 1 項目以下であることと定義した。
f) ACR70 及び ACR90 反応は、ACR50 反応の定義を適用したが、ベースラインからの改善率はそれぞれ 70%以上及び 90%以上とした（増悪率はいずれも 30%超）。
Source: Sobi.ANAKIN-303 CSR (Final Analysis) Table 11-2

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

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

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

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

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

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

2.7.6.2.2.3.3 無作為化二重盲検期間の副次評価項目

2.7.6.2.2.3.3.1 スチル病における炎症の軽減に対するアナキンラの有効性（プラセボとの比較結果）

CRP のベースラインから Week 2 来院までの変化

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

フェリチンのベースラインから Week 2 来院までの変化

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

ヘモグロビンのベースラインから Week 2 来院までの変化

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

血小板数のベースラインから Week 2 来院までの変化

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

白血球数のベースラインから Week 2 来院までの変化

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

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

Week 1 来院の評価来院前 24 時間に発熱がないこと

ベースラインで発熱が認められなかった被験者は、アナキンラ群で 8 例中 1 例（12.5%）、プラセボ群で 7 例中 2 例（28.6%）であった。Week 1 来院で発熱が認められなかった被験者は、アナキンラ群で 7 例（87.5%）、プラセボ群で 3 例（42.9%）であり、プラセボ群と比較してアナキンラ群で発熱が認められなかった被験者の割合が高かった。プラセボ群と比較したアナキンラ群での発熱が認められなかった被験者の割合の差は 44.6%（90% CI：−2.1%～78.1%）であった。

Week 1 来院の評価来院前 24 時間に発疹がないこと

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

Week 1 来院の評価来院前 24 時間における発熱を伴わない ACR30 反応

Week 1 来院では、発熱を伴わない ACR30 反応は、アナキンラ群で 8 例中 7 例（87.5%）、プラセボ群で 7 例中 1 例（14.3%）に認められた。プラセボ群と比較したアナキンラ群での発熱を伴わない ACR30 反応率の差は 73.2%（90% CI：29.3%～94.8%）であった。

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

Week 1 来院では、発熱を伴わない ACR50 反応は、アナキンラ群で 8 例中 7 例（87.5%）、プラセボ群で 7 例中 1 例（14.3%）に認められた。プラセボ群と比較したアナキンラ群での発熱を伴わない ACR50 反応率の差は 73.2%（90% CI：29.3%～94.8%）であった。

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

Week 1 来院では、発熱を伴わない ACR70 反応は、アナキンラ群で 8 例中 5 例（62.5%）、プラセボ群で 7 例中 0 例（0%）に認められた。プラセボ群と比較したアナキンラ群での発熱を伴わない ACR70 反応率の差は 62.5%（90% CI：22.4%～88.9%）であった。

医師による疾患活動性の全般的評価（VAS）のベースラインから Week 1 来院までの変化

医師による疾患活動性の全般的評価に関する VAS スコア（VAS 0～100 mm）のベースラインから Week 1 来院までの変化量の中央値は、アナキンラ群で−29.5、プラセボ群で−10.0 であった。プラセボ群と比較したアナキンラ群での差（Hodges-Lehmann 推定量）は−24.5（90% CI：−50.0～3.0）であった。

患者/親による全身状態の全般的評価（VAS）のベースラインから Week 1 来院までの変化

患者/親による全身状態の全般的評価に関する VAS スコア（VAS 0～100 mm）のベースラインから Week 1 来院までの変化量の中央値は、アナキンラ群で−27.5、プラセボ群で−10.0 であった。プラセボ群と比較したアナキンラ群での差（Hodges-Lehmann 推定量）は−23.5（90% CI：−51.0～4.0）であった。

患者/親による疾患関連疼痛の全般的評価（VAS）のベースラインから Week 1 来院までの変化

患者/親による疾患関連疼痛の全般的評価に関する VAS スコア（VAS 0～100 mm）のベースラインから Week 1 来院までの変化量の中央値は、アナキンラ群で−39.5、プラセボ群で−20.0 であった。プラセボ群と比較したアナキンラ群での差（Hodges-Lehmann 推定量）は−8.5（90% CI：−46.0～20.0）であった。

腫脹関節数のベースラインから Week 1 来院までの変化

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

圧痛関節数のベースラインから Week 1 来院までの変化

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

CRP のベースラインから Week 1 来院までの変化

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

フェリチンのベースラインから Week 1 来院までの変化

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

ヘモグロビンのベースラインから Week 1 来院までの変化

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

血小板数のベースラインから Week 1 来院までの変化

血小板数のベースラインから Week 1 来院までの変化量の中央値は、アナキンラ群で −16.5×10^9/L、プラセボ群で 1.0×10^9/L であった。プラセボ群と比較したアナキンラ群での差（Hodges-Lehmann 推定量）は−7.0×10^9/L（90% CI：−106.0～89.0×10^9/L）であった。

白血球数のベースラインから Week 1 来院までの変化

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

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

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

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

EQ-5D-3L（16 歳以上）のベースラインから Week 2 来院までの変化

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

2.7.6.2.2.3.4 非盲検投与期間の副次評価項目

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

非盲検投与期間の副次評価項目として、来院前の 7 日間に発熱がないこと、来院前の 7 日間に発疹がないこと、並びに来院前の 7 日間における発熱を伴わない ACR30、ACR50、ACR70 及び ACR90 反応を Week 4 から Week 54 来院まで評価した結果を表 2.7.6.2-4 に示す。また、被験者ごとの経時的な発熱を伴わない ACR30、ACR50、ACR70 及び ACR90 反応、並びに投与期間を無作為化二重盲検期間での投与群ごとにそれぞれ図 2.7.6.2-4、図 2.7.6.2-5、図 2.7.6.2-6 及び図 2.7.6.2-7 に示す。

無作為化二重盲検期間でアナキンラ群に無作為に割り付けられた 8 例はいずれも無作為化二重盲検期間を完了し、非盲検投与期間に移行してアナキンラの投与を継続した（以下、非盲検投与期間でのアナキンラ投与継続群）。このうち、Week 26 来院までの非盲検投与期間でアナキンラの投与を中止した被験者は 2 例［Week 4 来院前の Day 22 に有効性の欠如による投与中止 1 例、Week 26 来院前の Day 168 に有害事象（PT：スチル病、医師記載用語：AOSD の再発）による投与中止 1 例］であった。Week 26 時点での中間解析後、さらに 1 例が Week 44 来院前の Day 246 に有害事象［PT：スチル病（医師記載用語：sJIA の再発）］により投与を中止した（図 2.7.6.2-3）。Week 54 来院までに計 3 例が投与を中止、5 例が Week 54 来院を完了した。

無作為化二重盲検期間でプラセボ群に無作為に割り付けられた 7 例のうち、無作為化二重盲検期間を完了した 5 例及びレスキュー基準に該当した 1 例の計 6 例が非盲検投与期間に移行してアナキンラの投与を開始した（以下、非盲検投与期間でのアナキンラ投与切替え群）。非盲検投与期間でのアナキンラ投与切替え群では、Week 26 来院までの非盲検投与期間でアナキンラの投与を中止した被験者はいなかった。Week 26 時点での中間解析後、Week 34 来院前の Day 203 に有効性の欠如により投与を中止した 1 例、Week 54 来院前の Day 317 に有害事象［PT：血球貪食性リンパ組織球症（医師記載用語：MAS）］により投与を中止した 1 例の計 2 例を除き（図 2.7.6.2-3）、4 例が Week 54 来院を完了した。

来院前の 7 日間に発熱がないこと

非盲検投与期間でのアナキンラ投与継続群では、ベースラインで発熱が認められなかった被験者は 8 例中 1 例（12.5%）であった。アナキンラの投与開始後、各来院前の 7 日間に発熱が認められなかった被験者は、8 例中 Week 4 来院で 5 例（62.5%）、Week 26 来院で 6 例（75.0%）、Week 34 来院で 6 例（75.0%）、Week 44 来院で 5 例（62.5%）、Week 54 来院で 5 例（62.5%）であった。

非盲検投与期間でのアナキンラ投与切替え群では、ベースラインで発熱が認められなかった被験者は 6 例中 1 例（16.7%）であった。アナキンラの投与開始後、各来院前の 7 日間に発熱が認められなかった被験者は、Week 4 来院で 6 例（100.0%）であり、その後の Week 26 来院までのいずれの来院時点でも、すべての被験者で来院前の 7 日間に発熱は認められなかった。その後、各来院前の 7 日間に発熱が認められなかった被験者は 6 例中 Week 34 来院で 5 例（83.3%）、Week 44 来院で 5 例（83.3%）、Week 54 来院で 4 例（66.7%）であった。

来院前の 7 日間に発疹がないこと

非盲検投与期間でのアナキンラ投与継続群では、ベースラインで発疹が認められなかった被験者は 8 例中 3 例（37.5%）であった。アナキンラの投与開始後、各来院前の 7 日間に発疹が認められなかった被験者は、8 例中 Week 4、Week 26 及び Week 34 来院で 6 例（75.0%）、並びに Week 44 及び Week 54 来院では 5 例（62.5%）であった。

非盲検投与期間でのアナキンラ投与切替え群では、ベースラインで発疹が認められなかった被験者は 6 例中 3 例（50.0%）であった。アナキンラの投与開始後、各来院前の 7 日間に発疹が認められなかった被験者は、6 例中 Week 4 来院で 4 例（66.7%）、Week 26 来院で 5 例（83.3%）、Week 34 来院で 4 例（66.7%）、Week 44 来院で 5 例（83.3%）、Week 54 来院で 3 例（50.0%）であった。

来院前の 7 日間における発熱を伴わない ACR30 反応

非盲検投与期間でのアナキンラ投与継続群では、各来院前の 7 日間に発熱を伴わない ACR30 反応が認められた被験者は、Week 4 来院で 8 例中 5 例（62.5%）、Week 26 来院で 8 例中 6 例（75.0%）、Week 34 来院で 8 例中 6 例（75.0%）、Week 44 及び Week 54 来院で 8 例中 5 例（62.5%）であった。

非盲検投与期間でのアナキンラ投与切替え群では、各来院前の 7 日間に発熱を伴わない ACR30 反応が認められた被験者は、Week 4 来院で 6 例中 6 例（100.0%）であり、その後の Week 26 来院までのいずれの来院時点でも、来院前の 7 日間に発熱を伴わない ACR30 反応がすべての被験者で認められた。その後、各来院前の 7 日間に発熱を伴わない ACR30 反応が認められた被験者は、Week 34 及び Week 44 来院で 6 例中 5 例（83.3%）、Week 54 来院で 6 例中 4 例（66.7%）であった。

来院前の 7 日間における発熱を伴わない ACR50 反応

非盲検投与期間でのアナキンラ投与継続群では、各来院前の 7 日間に発熱を伴わない ACR50 反応が認められた被験者は、Week 4 来院で 8 例中 5 例（62.5%）、Week 26 及び Week 34 来院で 8 例中 6 例（75.0%）、Week 44 及び Week 54 来院で 8 例中 5 例（62.5%）であった。

非盲検投与期間でのアナキンラ投与切替え群では、各来院前の 7 日間に発熱を伴わない ACR50 反応が認められた被験者は、Week 4 来院で 6 例中 6 例（100.0%）であり、その後の Week 26 来院までのいずれの来院時点でも、来院前の 7 日間に発熱を伴わない ACR50 反応がすべての被験者で認められた。その後、各来院前の 7 日間に発熱を伴わない ACR50 反応が認められた被験者は、Week 34 及び Week 44 来院で 6 例中 5 例（83.3%）、Week 54 来院で 6 例中 4 例（66.7%）であった。

来院前の 7 日間における発熱を伴わない ACR70 反応

非盲検投与期間でのアナキンラ投与継続群では、各来院前の 7 日間に発熱を伴わない ACR70 反応が認められた被験者は、Week 4 来院で 8 例中 5 例（62.5%）、Week 26 及び Week 34 来院で 8 例中 6 例（75.0%）、Week 44 及び Week 54 来院で 8 例中 5 例（62.5%）であった。

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

来院前の 7 日間における発熱を伴わない ACR90 反応

非盲検投与期間でのアナキンラ投与継続群では、各来院前の 7 日間に発熱を伴わない ACR90 反応が認められた被験者は、Week 4 来院で 8 例中 4 例（50.0%）、Week 26 及び Week 34 来院で 8 例中 6 例（75.0%）、Week 44 来院で 8 例中 4 例（50.0%）、Week 54 で 8 例中 5 例（62.5%）であった。

非盲検投与期間でのアナキンラ投与切替え群では、各来院前の 7 日間に発熱を伴わない ACR90 反応が認められた被験者は、Week 4 来院で 6 例中 3 例（50.0%）、Week 26 来院で 6 例中 6 例（100.0%）、Week 34 来院で 6 例中 5 例（83.3%）、Week 44 及び Week 54 来院で 6 例中 4 例（66.7%）であった。

表 2.7.6.2-4 発熱及び発疹がないこと、並びに発熱を伴わない ACR30、ACR50、ACR70 及び ACR90 反応（非盲検投与期間、FAS）

	アナキンラ (N = 8) 例数（%）	プラセボ/アナキンラ (N = 6)[a] 例数（%）	合計 (N = 14) 例数（%）
発熱がないこと[b]			
ベースライン	1 (12.5)	1 (16.7)	2 (14.3)
Week 4	5 (62.5)	6 (100.0)	11 (78.6)
Week 8	7 (87.5)	6 (100.0)	13 (92.9)
Week 12	7 (87.5)	6 (100.0)	13 (92.9)
Week 16	7 (87.5)	6 (100.0)	13 (92.9)
Week 20	7 (87.5)	6 (100.0)	13 (92.9)
Week 26	6 (75.0)	6 (100.0)	12 (85.7)
Week 34	6 (75.0)	5 (83.3)	11 (78.6)
Week 44	5 (62.5)	5 (83.3)	10 (71.4)
Week 54	5 (62.5)	4 (66.7)	9 (64.3)
発疹がないこと[b]			
ベースライン	3 (37.5)	3 (50.0)	6 (42.9)
Week 4	6 (75.0)	4 (66.7)	10 (71.4)
Week 8	6 (75.0)	5 (83.3)	11 (78.6)
Week 12	7 (87.5)	5 (83.3)	12 (85.7)
Week 16	7 (87.5)	5 (83.3)	12 (85.7)
Week 20	7 (87.5)	5 (83.3)	12 (85.7)
Week 26	6 (75.0)	5 (83.3)	11 (78.6)
Week 34	6 (75.0)	4 (66.7)	10 (71.4)
Week 44	5 (62.5)	5 (83.3)	10 (71.4)
Week 54	5 (62.5)	3 (50.0)	8 (57.1)
発熱を伴わない ACR30 反応[c]			
Week 4	5 (62.5)	6 (100.0)	11 (78.6)
Week 8	7 (87.5)	6 (100.0)	13 (92.9)
Week 12	7 (87.5)	6 (100.0)	13 (92.9)
Week 16	7 (87.5)	6 (100.0)	13 (92.9)
Week 20	7 (87.5)	6 (100.0)	13 (92.9)
Week 26	6 (75.0)	6 (100.0)	12 (85.7)
Week 34	6 (75.0)	5 (83.3)	11 (78.6)
Week 44	5 (62.5)	5 (83.3)	10 (71.4)
Week 54	5 (62.5)	4 (66.7)	9 (64.3)
発熱を伴わない ACR50 反応[d]			
Week 4	5 (62.5)	6 (100.0)	11 (78.6)
Week 8	7 (87.5)	6 (100.0)	13 (92.9)
Week 12	7 (87.5)	6 (100.0)	13 (92.9)
Week 16	7 (87.5)	6 (100.0)	13 (92.9)
Week 20	7 (87.5)	6 (100.0)	13 (92.9)
Week 26	6 (75.0)	6 (100.0)	12 (85.7)
Week 34	6 (75.0)	5 (83.3)	11 (78.6)
Week 44	5 (62.5)	5 (83.3)	10 (71.4)

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

略語：ACR = 米国リウマチ学会、FAS = 最大の解析対象集団

a) 無作為化二重盲検期間でプラセボ群に割り付けられ、Week 2 来院後の非盲検投与期間でアナキンラ投与を開始した被験者

b) 来院前の 7 日間

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

d) ACR50、ACR70 及び ACR90 反応は、ACR30 反応の定義を適用したが、ベースラインからの改善率はそれぞれ 50%以上、70%以上及び 90%以上とした（増悪率はいずれも 30%超）。

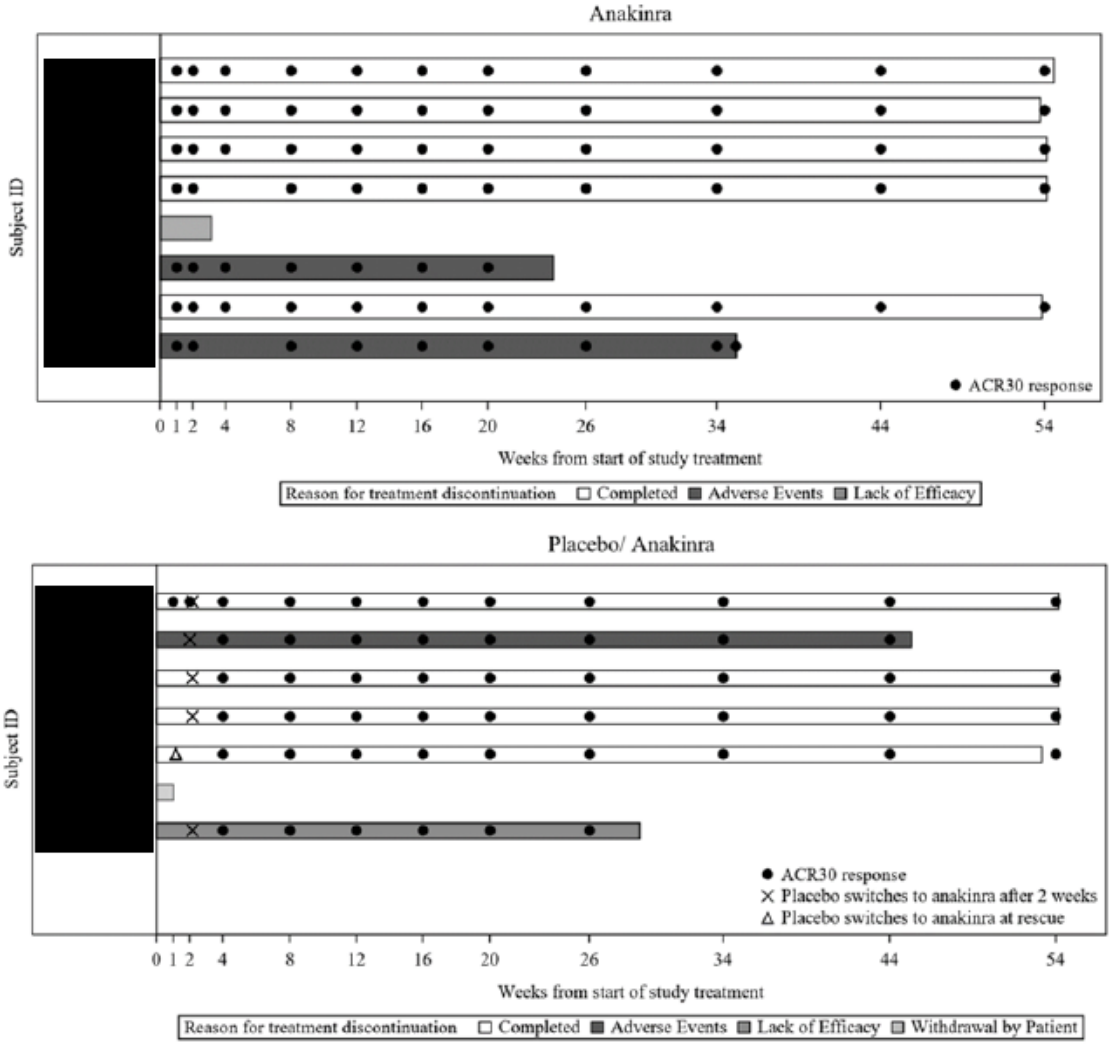
Source: Sobi.ANAKIN-303 CSR (Final Analysis) Table 14.2.2-1

非盲検投与期間でのアナキンラ投与継続群では、Week 26 来院までにアナキンラの投与を中止した被験者は 2 例であった。このうち、1 例は Week 4 来院前の Day 22 に有効性の欠如により投与を中止した。残りの 1 例は、Week 4 から Week 20 来院まで発熱を伴わない ACR30、ACR50、ACR70 及び ACR90 反応を達成したが、Week 26 来院前の Day 168 に有害事象（PT：スチル病、医師記載用語：AOSD の再発）により投与を中止した。非盲検投与期間でアナキンラの投与を継続し、Week 26 来院時点で試験を継続していた被験者では、いずれの被験者でも Week 8 から Week 26 来院まで発熱を伴わない ACR90 反応の持続が認められた。Week 26 来院から Week 54 来院までにアナキンラの投与を中止した被験者は 1 例であった。この 1 例は、Week 8 から Week 34 来院まで発熱を伴わない ACR30、ACR50、ACR70 及び ACR90 反応を達成したが、Week 44 来院前の Day 246 に有害事象［PT：スチル病（医師記載用語：sJIA の再発）］により投

与を中止した。アナキンラ投与継続群で非盲検投与期間を完了した 5 例のうち、4 例が Week 8 から Week 54 来院まで発熱を伴わない ACR90 反応の持続が認められた。1 例は Week 44 来院で ACR90 反応を達成しなかったが、ACR70 反応は Week 8 から Week 54 来院まで持続した。

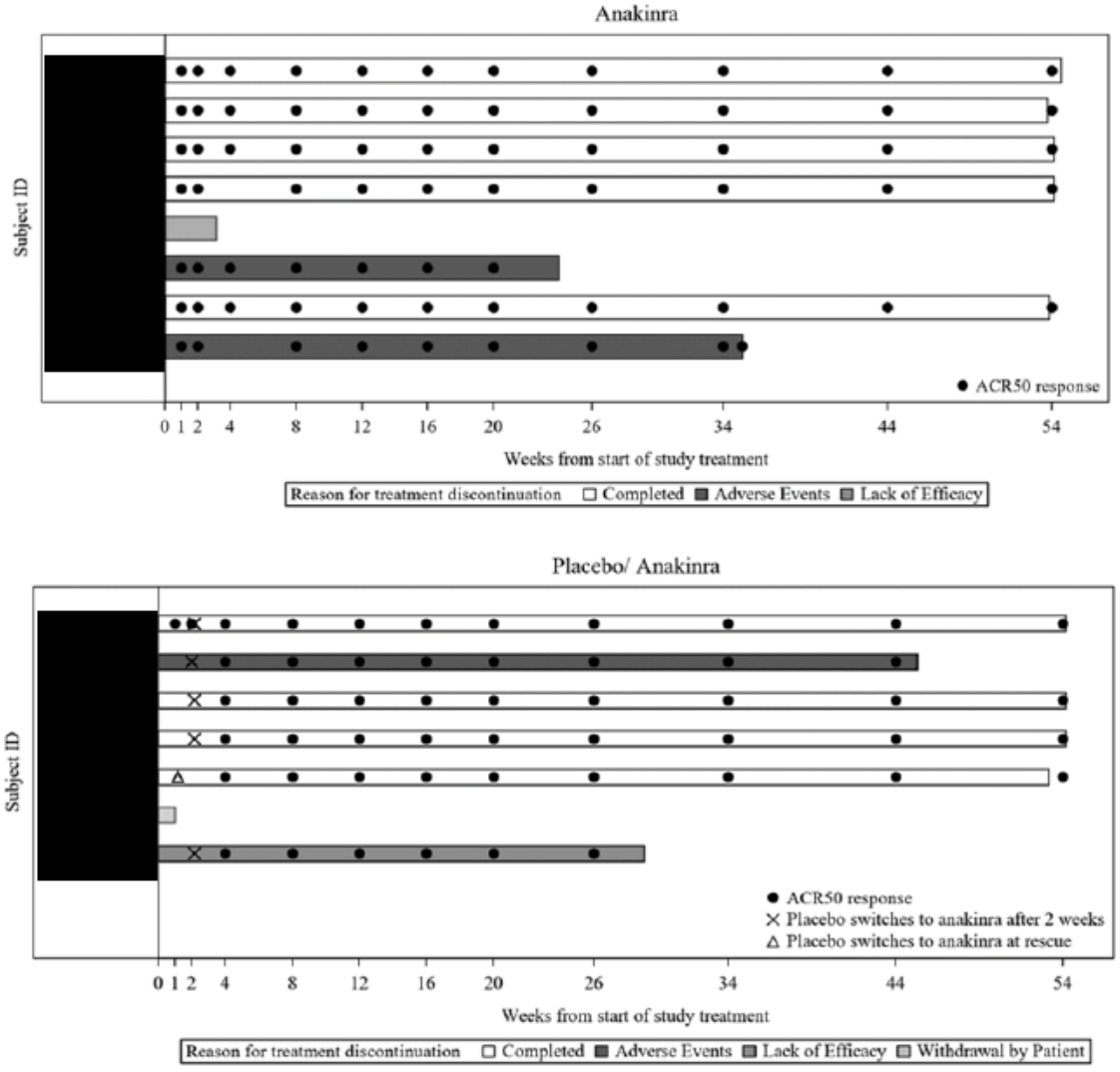
非盲検投与期間でのアナキンラ投与切替え群では、いずれの被験者でも Week 4 来院における発熱を伴わない ACR30、ACR50 及び ACR70 反応を達成し、ほとんどの被験者で Week 26 来院まで発熱を伴わない ACR30、ACR50 及び ACR70 反応の持続が認められた。非盲検投与期間でのアナキンラ投与切替え群では、いずれの被験者でも Week 20 来院から Week 26 来院まで発熱を伴わない ACR90 反応の持続が認められた。アナキンラ投与切替え群で非盲検投与期間を完了した 4 例のうち、3 例が発熱を伴わない ACR30、ACR50 及び ACR70 反応を Week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

図 2.7.6.2-4　被験者ごとの経時的な発熱を伴わない ACR30 反応及び投与期間（コア期）（FAS）



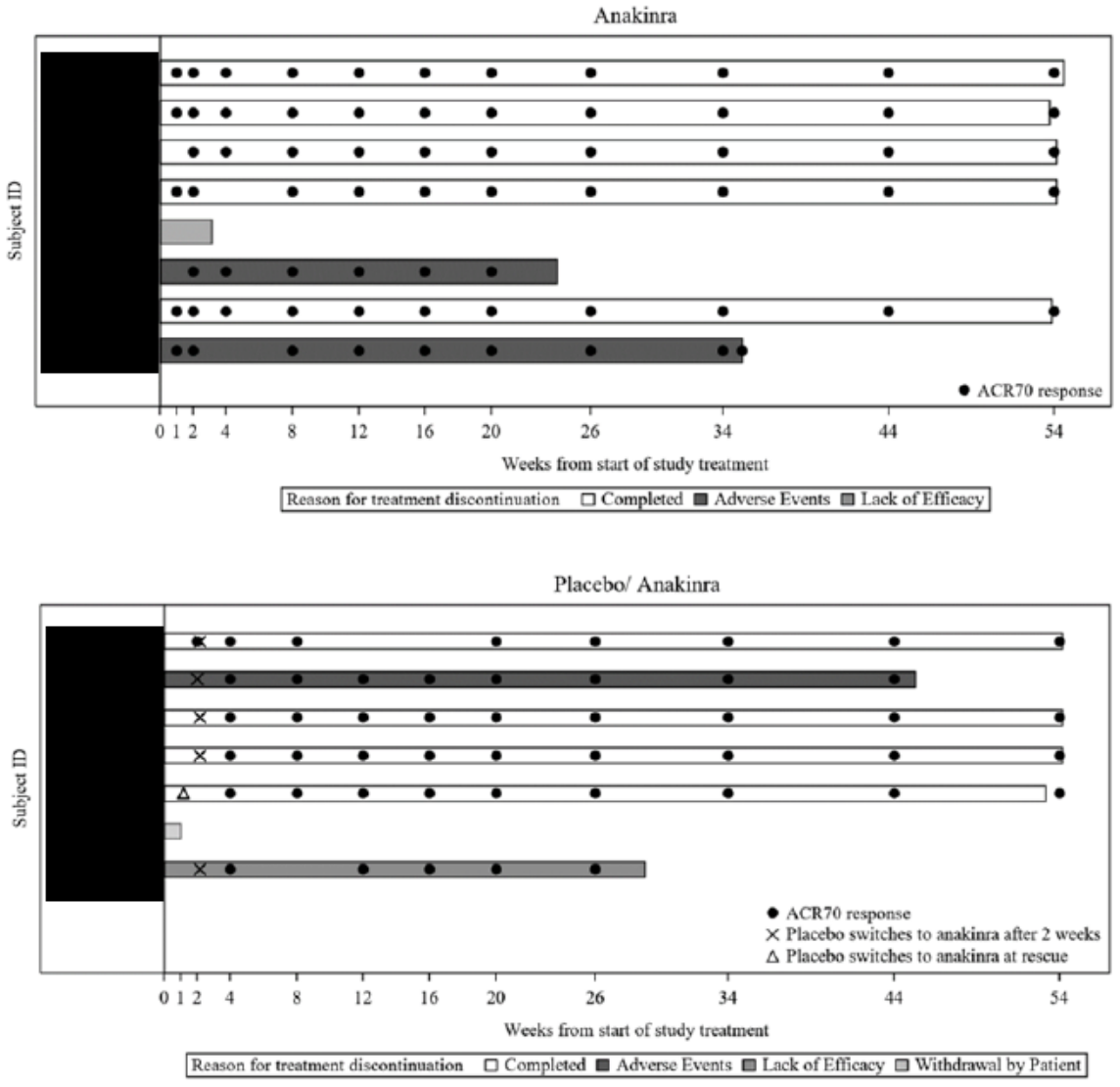
略語：ACR＝ 米国リウマチ学会、FAS＝ 最大の解析対象集団、ID＝ 識別番号
ACR30 反応は、治験実施計画書で規定した 6 項目のうち 3 項目以上で、ベースラインから 30%以上の改善が認められ、Week 1 来院の評価来院前 24 時間又はその他の来院前の 7 日間に疾患に起因する発熱を伴わず、30%を超える増悪が認められる項目が 1 項目以下であることと定義した。
特定の評価時点で認められた ACR30 反応を黒丸、治験薬の投与期間を横棒の長さ、治験薬の投与中止理由を横棒の色で示した。
Source: Sobi.ANAKIN-303 CSR (Final Analysis) Figure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

図 2.7.6.2-5　被験者ごとの経時的な発熱を伴わない ACR50 反応及び投与期間（コア期）（FAS）



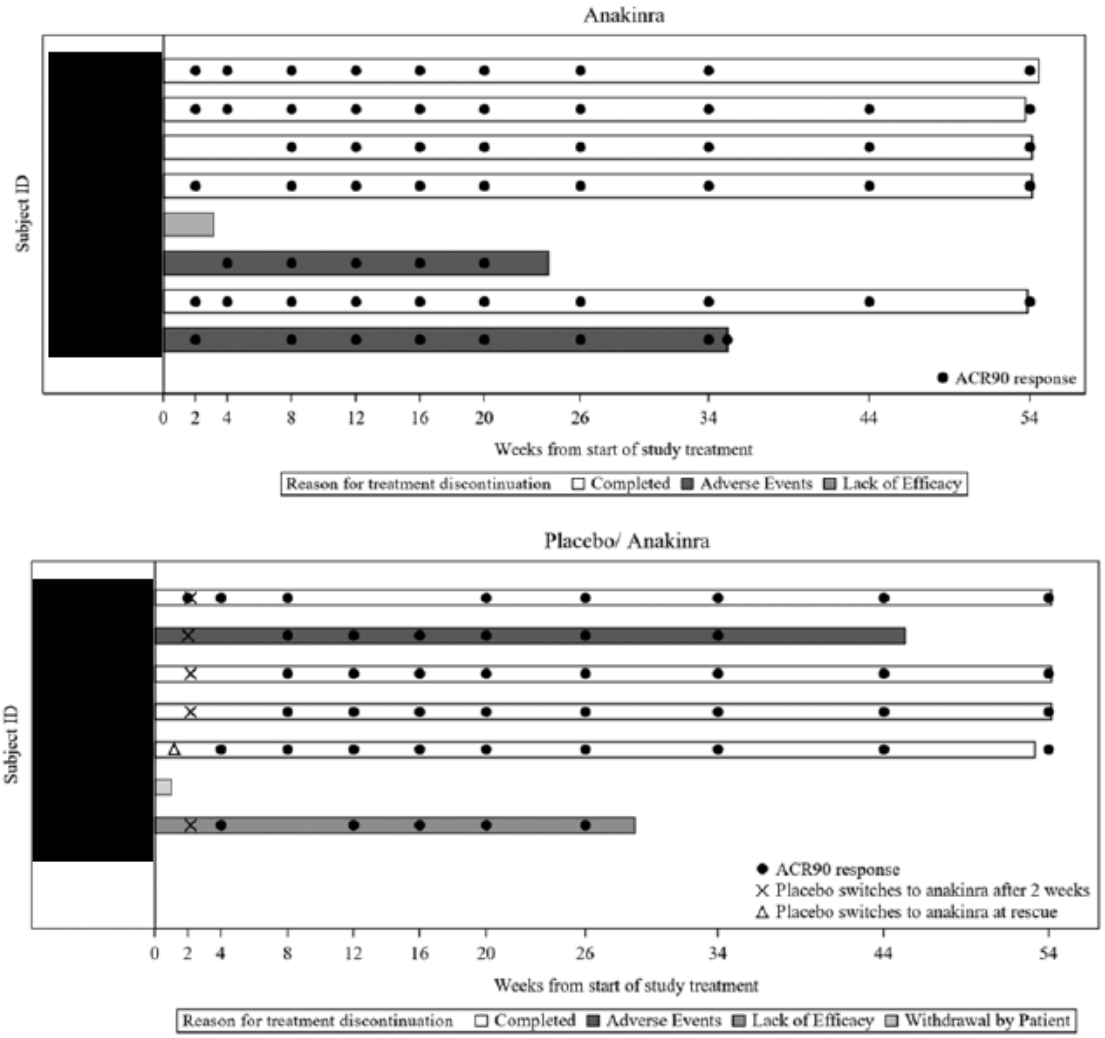
略語：ACR＝ 米国リウマチ学会、FAS＝ 最大の解析対象集団、ID＝ 識別番号
ACR50 反応は、治験実施計画書で規定した 6 項目のうち 3 項目以上で、ベースラインから 50%以上の改善が認められ、Week 1 来院の評価来院前 24 時間又はその他の来院前の 7 日間に疾患に起因する発熱を伴わず、30%を超える増悪が認められる項目が 1 項目以下であることと定義した。
特定の評価時点で認められた ACR50 反応を黒丸、治験薬の投与期間を横棒の長さ、治験薬の投与中止理由を横棒の色で示した。
Source: Sobi.ANAKIN-303 CSR (Final Analysis) Figure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

図 2.7.6.2-6　被験者ごとの経時的な発熱を伴わない ACR70 反応及び投与期間（コア期）（FAS）



略語：ACR＝ 米国リウマチ学会、FAS＝ 最大の解析対象集団、ID＝ 識別番号
ACR70 反応は、治験実施計画書で規定した 6 項目のうち 3 項目以上で、ベースラインから 70%以上の改善が認められ、Week 1 来院の評価来院前 24 時間又はその他の来院前の 7 日間に疾患に起因する発熱を伴わず、30%を超える増悪が認められる項目が 1 項目以下であることと定義した。
特定の評価時点で認められた ACR70 反応を黒丸、治験薬の投与期間を横棒の長さ、治験薬の投与中止理由を横棒の色で示した。
Source: Sobi.ANAKIN-303 CSR (Final Analysis) Figure 11-4

図 2.7.6.2-7　被験者ごとの経時的な発熱を伴わない ACR90 反応及び投与期間（コア期）（FAS）



略語：ACR＝ 米国リウマチ学会、FAS＝ 最大の解析対象集団、ID＝ 識別番号
ACR90 反応は、治験実施計画書で規定した 6 項目のうち 3 項目以上で、ベースラインから 90%以上の改善が認められ、Week 1 来院の評価来院前 24 時間又はその他の来院前の 7 日間に疾患に起因する発熱を伴わず、30%を超える増悪が認められる項目が 1 項目以下であることと定義した。
特定の評価時点で認められた ACR90 反応を黒丸、治験薬の投与期間を横棒の長さ、治験薬の投与中止理由を横棒の色で示した。
Source: Sobi.ANAKIN-303 CSR (Final Analysis) Figure 11-5

医師による疾患活動性の全般的評価（VAS）のベースラインからの変化

非盲検投与期間でのアナキンラ投与継続群では、医師による疾患活動性の全般的評価に関する VAS スコア（VAS 0～100 mm）の中央値は Week 4 来院（7 例）で 7.0、ベースラインから Week 4 来院までの変化量の中央値は−41.0 であった。Week 26 来院（6 例）では、VAS スコアの中央値は 0.5、ベースラインから Week 26 来院までの変化量の中央値は−61.5 であった。Week 54 来院（5 例）では、VAS スコアの中央値は 0.0、ベースラインから Week 54 来院までの変化量の中央値は−57.0 であった。

非盲検投与期間でのアナキンラ投与切替え群では、医師による疾患活動性の全般的評価に関するVASスコア（VAS 0～100 mm）の中央値はWeek 4来院（6例）で4.5、ベースラインからWeek 4来院までの変化量の中央値は−50.0であった。Week 26来院（6例）では、VASスコアの中央値は3.5、ベースラインからWeek 26来院までの変化量の中央値は−41.5であった。Week 54来院（4例）では、VASスコアの中央値は1.0、ベースラインからWeek 54来院までの変化量の中央値は−54.0であった。

患者/親による全身状態の全般的評価（VAS）のベースラインからの変化

非盲検投与期間でのアナキンラ投与継続群では、患者/親による全身状態の全般的評価に関するVASスコア（VAS 0～100 mm）の中央値はWeek 4来院（7例）で0.0、ベースラインからWeek 4来院までの変化量の中央値は−21.0であった。Week 26来院（6例）では、VASスコアの中央値は0.0、ベースラインからWeek 26来院までの変化量の中央値は−31.5であった。Week 54来院（5例）では、VASスコアの中央値は0.0、ベースラインからWeek 54来院までの変化量の中央値は−29.0であった。

非盲検投与期間でのアナキンラ投与切替え群では、患者/親による全身状態の全般的評価に関するVASスコア（VAS 0～100 mm）の中央値はWeek 4来院（6例）で6.0、ベースラインからWeek 4来院までの変化量の中央値は−43.5であった。Week 26来院（6例）では、VASスコアの中央値は25.0、ベースラインからWeek 26来院までの変化量の中央値は−21.0であった。Week 54来院（4例）では、VASスコアの中央値は1.5、ベースラインからWeek 26来院までの変化量の中央値は−59.5であった。

患者/親による疾患関連疼痛の全般的評価（VAS）のベースラインからの変化

非盲検投与期間でのアナキンラ投与継続群では、患者/親による疾患関連疼痛の全般的評価に関するVASスコア（VAS 0～100 mm）の中央値はWeek 4来院（7例）で0.0、ベースラインからWeek 4来院までの変化量の中央値は−34.0であった。Week 26来院（6例）では、VASスコアの中央値は0.0、ベースラインからWeek 26来院までの変化量の中央値は−44.0であった。Week 54来院（5例）では、VASスコアの中央値は0.0、ベースラインからWeek 54来院までの変化量の中央値は−58.0であった。

非盲検投与期間でのアナキンラ投与切替え群では、患者/親による疾患関連疼痛の全般的評価に関するVASスコア（VAS 0～100 mm）の中央値はWeek 4来院（6例）で7.5、ベースラインからWeek 4来院までの変化量の中央値は−47.0であった。Week 26来院（6例）では、VASスコアの中央値は3.5、ベースラインからWeek 26来院までの変化量の中央値は−54.5であった。Week 54来院（4例）では、VASスコアの中央値は1.0、ベースラインからWeek 54来院までの変化量の中央値は−65.0であった。

腫脹関節数のベースラインからの変化

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

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

圧痛関節数のベースラインからの変化

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

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

CRP のベースラインからの変化

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

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

フェリチンのベースラインからの変化

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

インからの変化量の中央値は−2363.55 μg/L であった。Week 54 来院（5 例）では、フェリチンの中央値は 14.80 μg/L であり、ベースラインからの変化量の中央値は−566.80 μg/L であった。

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

ヘモグロビンのベースラインからの変化

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

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

血小板数のベースラインからの変化

非盲検投与期間でのアナキンラ投与継続群では、Week 4 来院（7 例）における血小板数の中央値は 300.0×10^9/L であり、ベースラインからの変化量の中央値は -158.0×10^9/L であった。Week 26 来院（6 例）では、血小板数の中央値は 308.5×10^9/L であり、ベースラインからの変化量の中央値は -106.0×10^9/L であった。Week 54 来院（5 例）では、血小板数の中央値は 292.0×10^9/L であり、ベースラインからの変化量の中央値は -83.0×10^9/L であった。

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

白血球数のベースラインからの変化

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

量の中央値は−6.770×10^9/L であった。Week 54 来院（5 例）では、白血球数の中央値は 5.910×10^9/L であり、ベースラインからの変化量の中央値は−7.040×10^9/L であった。

非盲検投与期間でのアナキンラ投与切替え群では、Week 4 来院（6 例）における白血球数の中央値は 5.520×10^9/L であり、ベースラインからの変化量の中央値は−8.130×10^9/L であった。Week 26 来院（6 例）では、白血球数の中央値は 6.705×10^9/L であり、ベースラインからの変化量の中央値は−9.255×10^9/L であった。Week 54 来院（4 例）では、白血球数の中央値は 7.200×10^9/L であり、ベースラインからの変化量の中央値は−9.655×10^9/L であった。

2.7.6.2.2.3.4.2 疾患活動性なしの達成

非盲検投与期間の副次評価項目として、Week 8 来院及びその後 Week 54 来院までの各来院日における疾患活動性なしの達成を評価した結果を表 2.7.6.2-5 に示す。

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

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

表 2.7.6.2-5 疾患活動性なしの達成（Week 8～Week 54 来院）（非盲検投与期間、FAS）

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

略語：FAS = 最大の解析対象集団
a) 無作為化二重盲検期間でプラセボ群に割り付けられ、Week 2 来院後の非盲検投与期間でアナキンラ投与を開始した被験者
Source: Sobi.ANAKIN-303 CSR (Final Analysis) Table 14.2.2-5

2.7.6.2.2.3.4.3　アナキンラを投与したスチル病患者の健康状態

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

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

非盲検投与期間でアナキンラの投与を継続した 1 例の健康状態に関する VAS スコアの中央値は、ベースラインで 100.0 であり、Week 4 から Week 26 来院で 98.0～100.0、Week 4 から Week 54 来院で 98.0～100.0 であった。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

発熱を伴わない Week 2 来院における ACR30 反応が認められた被験者は、アナキンラ群で 7 例、プラセボ群で 1 例であった（表 2.7.6.2-2）。

Week 2 来院でアナキンラ群の 7 例に認められた発熱を伴わない ACR30 反応は、Week 26 来院前に有害事象（PT：スチル病、医師記載用語：AOSD の再発）により投与を中止した 1 例を除いて、いずれの被験者でも Week 26 来院まで持続した（2 例で ACR30 反応が認められなかった Week 4 時点を除く）（図 2.7.6.2-4）。Week 54 来院時には、さらに 1 例の Week 44 来院前に有害事象［PT：スチル病（医師記載用語：sJIA の再発）］により投与を中止した被験者を除き、5 例で発熱を伴わない ACR30 反応が持続した（図 2.7.6.2-4）。

Week 2 来院でプラセボ群の 1 例に認められた発熱を伴わない ACR30 反応は、非盲検投与期間でアナキンラ投与に切り替えた後も Week 54 来院まで持続した（図 2.7.6.2-4）。

2.7.6.2.2.3.5 コア期の副次評価項目

2.7.6.2.2.3.5.1 アナキンラを投与したスチル病患者における治験薬の投与中止

アナキンラを投与された被験者を対象に治験薬の投与中止について評価した。

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

有効性の欠如又は疾患の進行によって治験薬投与を中止するまでの期間

アナキンラを投与された 14 例のうち、Week 26 来院までに有効性の欠如又は疾患の進行によりアナキンラの投与を中止した被験者は、無作為化二重盲検期間からアナキンラを投与された 1 例であり、Day 22 に有効性の欠如によりアナキンラの投与を中止した。Week 54 来院までに有効性の欠如又は疾患の進行によりアナキンラの投与を中止した被験者は、アナキンラ投与切替え群の 1 例であり、Day 203 に有効性の欠如によりアナキンラの投与を中止した。

あらゆる理由によって治験薬投与を中止するまでの期間及び治験薬投与を中止した被験者数

アナキンラを投与された 14 例のうち、Week 26 来院までにアナキンラの投与を中止した被験者は、Day 22 に有効性の欠如により投与を中止した 1 例と Day 168 に有害事象（PT：スチル病、医師記載用語：AOSD の再発）により投与を中止した 1 例の計 2 例であり、いずれも無作為化二重盲検期間からアナキンラを投与された被験者であった。残りの 12 例はいずれも Week 26 来院でアナキンラの投与を継続していた。Week 54 来院までに、さらに 3 例がアナキンラの投与を中止した。1 例はアナキンラ投与切替え群で Day 203 に有効性の欠如により中止した。1 例はアナキンラ投与継続群で Day 246 に有害事象［PT：スチル病（医師記載用語：sJIA の再発）］により投与を中止した。残りの 1 例はアナキンラ投与切替え群で Day 317 に有害事象［PT：血球貪食性リンパ組織球症（医師記載用語：MAS）］により投与を中止した。

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

アナキンラを投与された被験者を対象にグルココルチコイドの漸減について評価した。本試験では、グルココルチコイドの投与を受けている場合は、最短で Week 2 来院から用量漸減の開始を可能とした。

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

グルココルチコイドの漸減の開始時期

ベースライン時にグルココルチコイドの投与を受けており、かつ、アナキンラを投与された 7 例のうち、Week 26 までにグルココルチコイドの漸減を開始した被験者は 6 例（85.7%）であった。治験薬の投与を開始してからグルココルチコイドの漸減を開始するまでの期間の中央値（範囲）は 22.0 日（15.0～29.0 日）であった。Week 26 来院以降にグルココルチコイドの漸減を開始した被験者はいなかった。

グルココルチコイドを漸減している被験者におけるグルココルチコイド用量のベースラインから Week 12、26、34 及び 54 来院までの減少率

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

グルココルチコイドの投与中止

ベースライン時にグルココルチコイドの投与を受けており、かつ、アナキンラを投与された 7 例のうち、Week 26 来院までにグルココルチコイドを漸減し投与中止まで至ることができた被験者は 1 例（14.3%）であり、Day 71 にグルココルチコイドの投与を中止した。Week 26 来院から Week 54 来院までに新たにグルココルチコイドを中止した被験者はいなかった。

2.7.6.2.2.4　　薬物動態

血清中アナキンラ濃度の要約を表 2.7.6.2-6 に示した。

アナキンラ群（8 例）では、ベースラインの血清中アナキンラ濃度の幾何平均値［変動係数（CV）］は、投与前で 4.83 µg/L（18.38%）、投与 15 分後で 235.46 µg/L（57.95%）、投与 4 時間後で 586.40 µg/L（33.67%）であった。Week 1 来院の血清中アナキンラ濃度の幾何平均値（CV）は、投与前で 151.51 µg/L（263.12%）、投与 15 分後で 418.52 µg/L（42.51%）、投与 4 時間後で 795.57 µg/L（14.00%）であった。Week 2 来院の血清中アナキンラ濃度の幾何平均値（CV）は、投与前で 166.66 µg/L（133.16%）、投与 15 分後で 384.24 µg/L（40.70%）、投与 4 時間後で 823.80 µg/L（33.34%）であった。

プラセボ群（5 例）では、血清中アナキンラ濃度の幾何平均値（CV）は、プラセボ投与からアナキンラ投与に切り替えた後の Week 2 来院の投与前で 3.45 µg/L（0.41%）、投与 15 分後で 301.05 µg/L（68.45%）、投与 4 時間後で 943.41 µg/L（49.35%）であり、アナキンラ群の初回投与時の濃度と同程度であった。プラセボ投与からアナキンラ投与に切り替えた被験者は 6 例であったが、このうち 1 例は、PK 評価用検体が採取されなかったため、PK 解析対象集団から除外された（本被験者は、PK 解析を追加した治験実施計画書改訂第[redacted]版が施行される前に、PK 評価用検体を採取する Week 1 及び Week 2 来院を完了していた）。

表 2.7.6.2-6 血清中アナキンラ濃度の要約－コア期（Week 26 来院まで）（PK 解析対象集団）

投与群	来院	検体採取時点	例数	算術平均値（標準偏差）（μg/L）	幾何平均値［変動係数（%）］（μg/L）	［最小、最大］
アナキンラ	ベースライン	投与前	8	1.22 (2.28)	4.83 (18.38)	[0.0, 5.5]
		投与 15 分後	8	269.63 (163.85)	235.46 (57.95)	[114.0, 622.0]
		投与 4 時間後	8	616.75 (228.04)	586.40 (33.67)	[385.0, 1120.0]
	Week 1	投与前	8	278.62 (253.61)	151.51 (263.12)	[9.1, 684.0]
		投与 15 分後	8	448.75 (170.94)	418.52 (42.51)	[255.0, 648.0]
		投与 4 時間後	8	802.25 (109.31)	795.57 (14.00)	[631.0, 947.0]
	Week 2	投与前	8	249.15 (242.94)	166.66 (133.16)	[33.4, 799.0]
		投与 15 分後	8	410.38 (157.10)	384.24 (40.70)	[222.0, 642.0]
		投与 4 時間後	8	864.88 (308.11)	823.80 (33.34)	[525.0, 1520.0]
プラセボ [a]	Week 2	投与前	5	1.38 (1.89)	3.45 (0.41)	[0.0, 3.5]
		投与 15 分後	5	359.60 (274.27)	301.05 (68.45)	[180.0, 839.0]
		投与 4 時間後	5	1032.00 (497.67)	943.41 (49.35)	[625.0, 1700.0]

略語：PK = 薬物動態
a) 無作為化二重盲検期間でプラセボ群に割り付けられ、Week 2 来院後の非盲検投与期間でアナキンラ投与を開始した被験者
幾何平均値［変動係数（%）］は、測定値が 0 であったデータを除外して算出した。
Source: Sobi.ANAKIN-303 CSR (Final Analysis) Table 14.4.1

2.7.6.2.2.5 安全性

2.7.6.2.2.5.1 曝露状況

Week 26 来院までのアナキンラの曝露期間及び 1 日投与量をそれぞれ表 2.7.6.2-7 及び表 2.7.6.2-8 に示す。

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。

アナキンラの 1 日投与量の中央値は、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 95.0 mg、Week 26 来院までの非盲検投与期間でアナキンラを投与された 14 例で 98.5 mg であった。

表 2.7.6.2-7 アナキンラの曝露期間（日）ーコア期（Week 26 来院まで）（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
	平均値（SD）	13.9 (0.4)	-	13.9 (0.4)
	中央値	14.0	-	14.0
	［最小値、最大値］	[13, 14]	-	[13, 14]
非盲検投与期間（Week 26 来院まで）				
	例数	8	6	14
	平均値（SD）	144.5 (55.8)	167.8 (0.8)	154.5 (42.7)
	中央値	165.5	168.0	167.0
	［最小値、最大値］	[7, 168]	[167, 169]	[7, 169]
全期間（Week 26 来院まで）				
	例数	8	6	14
	平均値（SD）	158.4 (55.8)	167.8 (0.8)	162.4 (41.2)
	中央値	179.5	168.0	168.5
	［最小値、最大値］	[21, 182]	[167, 169]	[21, 182]

略語：SD＝ 標準偏差
アナキンラの曝露期間（日）＝（各期間での最終投与日－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 2.7.6.2-8 アナキンラの 1 日投与量（mg）－コア期（Week 26 来院まで）（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
	平均値（SD）	71.3 (37.6)	-	71.3 (37.6)
	中央値	95.0	-	95.0
	［最小値、最大値］	[20, 100]	-	[20, 100]
非盲検投与期間（Week 26 来院まで）				
	例数	8	6	14
	平均値（SD）	80.3 (49.8)	85.5 (27.7)	82.5 (40.5)
	中央値	90.8	98.5	98.5
	［最小値、最大値］	[20, 172]	[30, 100]	[20, 172]
全期間（Week 26 来院まで）				
	例数	8	6	14
	平均値（SD）	79.0 (49.1)	85.5 (27.7)	81.8 (40.1)
	中央値	91.5	98.5	98.5
	［最小値、最大値］	[20, 165]	[30, 100]	[20, 165]

略語：SD＝ 標準偏差
アナキンラの 1 日投与量（mg）=各期間でのアナキンラの合計投与量（mg）/［(各期間での最終投与日－各期間での治験薬の初回投与日）＋1］
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

Week 54 来院までのアナキンラの曝露期間及び 1 日投与量をそれぞれ表 2.7.6.2-9 及び表 2.7.6.2-10 に示す。

Week 54 来院までの非盲検投与期間のアナキンラの曝露期間の中央値は、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。

Week 54 来院までの非盲検投与期間のアナキンラの 1 日投与量の中央値は、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 2.7.6.2-9 アナキンラの曝露期間（日）ーコア期（Week 54 来院まで）（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
	平均値（SD）	276.8 (135.7)	325.0 (71.2)	297.4 (111.7)
	中央値	362.5	364.5	363.5
	［最小値、最大値］	[7, 368]	[189, 365]	[7, 368]
全期間（無作為化二重盲検期間＋非盲検投与期間）				
	例数	8	6	14
	平均値（SD）	290.6 (135.9)	325.0 (71.2)	305.4 (110.4)
	中央値	376.5	364.5	365.0
	［最小値、最大値］	[21, 382]	[189, 365]	[21, 382]

略語：SD＝ 標準偏差
アナキンラの曝露期間（日）＝（各期間での最終投与日－各期間での治験薬の初回投与日）＋1
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 2.7.6.2-10 アナキンラの 1 日投与量（mg）ーコア期（Week 54 来院まで）（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
	平均値（SD）	82.5 (50.9)	86.1 (27.9)	84.0 (41.2)
	中央値	95.3	99.2	98.8
	［最小値、最大値］	[19, 177]	[30, 100]	[19, 177]
全期間（無作為化二重盲検期間＋非盲検投与期間）				
	例数	8	6	14
	平均値（SD）	81.2 (50.5)	86.1 (27.9)	83.3 (41.0)
	中央値	95.5	99.2	98.8
	［最小値、最大値］	[19, 172]	[30, 100]	[19, 172]

略語：SD＝ 標準偏差
アナキンラの 1 日投与量（mg）=各期間でのアナキンラの合計投与量（mg）/［（各期間での最終投与日－各期間での治験薬の初回投与日）＋1］
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

2.7.6.2.2.5.2 有害事象

2.7.6.2.2.5.2.1 有害事象発現例数の概要

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 の概要を表 2.7.6.2-11 に示す。

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。いずれの TEAE も非重篤であり、重篤な TEAE は認められなかった。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 件認められた。いずれの投与群でも重度の TEAE、死亡に至った TEAE、治験薬の投与中止に至った 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。また、MAS は報告されなかった。

表 2.7.6.2-11 TEAE 発現例数の概要－無作為化二重盲検期間（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 2.7.6.2-12 に示す。

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、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。治験薬と関連ありと判断された重度の TEAE、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）はいずれも認められなかった。また、MAS は報告されなかった。

表 2.7.6.2-12 TEAE 発現例数の概要ー非盲検投与期間（Week 26 来院まで）（安全性解析対象集団）

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

略語：DRESS = 好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応、SUSAR = 予期しない重篤な副作用の疑い、TEAE = 試験治療下で発現した有害事象
各カテゴリでは 1 件以上の事象を発現した被験者数を示した。
同一のカテゴリで複数の事象を発現した被験者は、そのカテゴリで 1 回のみカウントした。
a) 無作為化二重盲検期間でプラセボ投与に割り付けられ、Week 2 来院後の非盲検投与期間でアナキンラ投与を開始した被験者
b) 死亡を含む重篤な TEAE を示したが、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

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に発現した TEAE の概要を表 2.7.6.2-13 に示す。

TEAE は全体で 13 例（92.9%）に 75 件発現した。治験薬と関連ありと判断された TEAE は 10 例（71.4%）に 21 件発現した。重度の TEAE は 4 例（28.6%）に 5 件、重篤な TEAE は 5 例（35.7%）に 6 件、治験薬の投与中止に至った TEAE は 3 例（21.4%）に 3 件発現した。治験薬と関連ありと判断された重篤な TEAE、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（間質性肺疾患、肺高血圧症及び肺胞蛋白症）］はいずれも認め

られなかった。MAS が 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。本事象は治験薬の投与中止に至り、転帰は軽快であった。医療機器の不具合による TEAE は認められなかった。

表 2.7.6.2-13 TEAE 発現例数の概要－非盲検投与期間（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)[c]	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	7 (87.5) [46]	6 (100.0) [29]	13 (92.9) [75]
重度の TEAE	3 (37.5) [4]	1 (16.7) [1]	4 (28.6) [5]
重篤な TEAE（死亡を含む）[a]	4 (50.0) [5]	1 (16.7) [1]	5 (35.7) [6]
非重篤な TEAE	7 (87.5) [41]	6 (100.0) [28]	13 (92.9) [69]
治験薬と関連ありと判断された TEAE[b]	5 (62.5) [10]	5 (83.3) [11]	10 (71.4) [21]
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 (16.7) [1]	3 (21.4) [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
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 12-2

コア期

コア期に発現した TEAE の概要を表 2.7.6.2-14 に示す。

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）。医療機器の不具合による TEAE は認められなかった。

表 2.7.6.2-14 TEAE 発現例数の概要－コア期（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

2.7.6.2.2.5.2.2 比較的よくみられる有害事象

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 2.7.6.2-15 に示す。

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）及び不眠症（2 例）、プラセボ群で皮脂欠乏症（2 例）であった。

表 2.7.6.2-15 SOC 及び PT 別の TEAE－無作為化二重盲検期間（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

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 2.7.6.2-16 に示す。

2 例以上に報告された TEAE は、全体で注射部位反応（9 例）、上咽頭炎（3 例）、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、sJIA の再発）（各 2 例）であった。

表 2.7.6.2-16 SOC 及び PT 別の TEAE－非盲検投与期間（Week 26 来院まで）（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]

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］
感染症および寄生虫症	5 (62.5) [11]	2 (33.3) [4]	7 (50.0) [15]
COVID-19	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (7.1) [1]
サイトメガロウイルス感染	0 [0]	1 (16.7) [1]	1 (7.1) [1]
毛包炎	0 [0]	1 (16.7) [1]	1 (7.1) [1]
手足口病	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (7.1) [1]
インフルエンザ	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (7.1) [1]
上咽頭炎	2 (25.0) [3]	1 (16.7) [1]	3 (21.4) [4]
爪囲炎	1 (12.5) [1]	1 (16.7) [1]	2 (14.3) [2]
上気道感染	1 (12.5) [4]	0 [0]	1 (7.1) [4]
臨床検査	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (7.1) [1]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (7.1) [1]
代謝および栄養障害	1 (12.5) [2]	2 (33.3) [2]	3 (21.4) [4]
脂質異常症	1 (12.5) [1]	1 (16.7) [1]	2 (14.3) [2]
ステロイド糖尿病	1 (12.5) [1]	1 (16.7) [1]	2 (14.3) [2]
筋骨格系および結合組織障害	2 (25.0) [3]	1 (16.7) [2]	3 (21.4) [5]
関節痛	0 [0]	1 (16.7) [1]	1 (7.1) [1]
乾癬性関節症	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (7.1) [1]
スチル病	2 (25.0) [2]	0 [0]	2 (14.3) [2]
腱鞘炎	0 [0]	1 (16.7) [1]	1 (7.1) [1]
精神障害	1 (12.5) [1]	1 (16.7) [1]	2 (14.3) [2]
うつ病	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (7.1) [1]
不眠症	0 [0]	1 (16.7) [1]	1 (7.1) [1]
皮膚および皮下組織障害	2 (25.0) [3]	3 (50.0) [3]	5 (35.7) [6]
皮脂欠乏症	0 [0]	1 (16.7) [1]	1 (7.1) [1]
薬疹	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (7.1) [1]
湿疹	0 [0]	1 (16.7) [1]	1 (7.1) [1]
汗疹	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (7.1) [1]
乾癬	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (7.1) [1]
皮膚萎縮	0 [0]	1 (16.7) [1]	1 (7.1) [1]

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

非盲検投与期間（Week 54 来院まで）

Week 54 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 2.7.6.2-17 に示す。

2 例以上に報告された TEAE は、全体で注射部位反応が 9 例（64.3%）、COVID-19 及び上咽頭炎が各 3 例（21.4%）、並びにインフルエンザ、爪囲炎、脂質異常症、ステロイド糖尿病、スチル病（医師記載用語：AOSD の再発及び sJIA の再発）及び汗疹が各 2 例（14.3%）であった。

表 2.7.6.2-17 SOC 及び PT 別の TEAE－非盲検投与期間（Week 54 来院まで）（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	7 (87.5) [46]	6 (100.0) [29]	13 (92.9) [75]
血液およびリンパ系障害	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (7.1) [1]
リンパ節症	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (7.1) [1]
胃腸障害	2 (25.0) [2]	0 [0]	2 (14.3) [2]
歯痛	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (7.1) [1]
嘔吐	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (7.1) [1]
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (50.0) [9]	5 (83.3) [11]	9 (64.3) [20]
胸痛	0 [0]	1 (16.7) [2]	1 (7.1) [2]
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]	2 (33.3) [2]	2 (14.3) [2]
脂肪肝	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]
免疫系障害	0 [0]	1 (16.7) [1]	1 (7.1) [1]
血球貪食性リンパ組織球症	0 [0]	1 (16.7) [1]	1 (7.1) [1]
感染症および寄生虫症	6 (75.0) [22]	2 (33.3) [4]	8 (57.1) [26]
COVID-19	3 (37.5) [3]	0 [0]	3 (21.4) [3]
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]
胃腸炎	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (7.1) [1]
手足口病	1 (12.5) [2]	0 [0]	1 (7.1) [2]
帯状疱疹	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (7.1) [1]
麦粒腫	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (7.1) [1]
インフルエンザ	2 (25.0) [3]	0 [0]	2 (14.3) [3]
上咽頭炎	2 (25.0) [4]	1 (16.7) [1]	3 (21.4) [5]
爪囲炎	1 (12.5) [1]	1 (16.7) [1]	2 (14.3) [2]
マイコプラズマ性肺炎	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (7.1) [1]
上気道感染	1 (12.5) [5]	0 [0]	1 (7.1) [5]
臨床検査	1 (12.5) [1]	1 (16.7) [1]	2 (14.3) [2]
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]
肝酵素上昇	0 [0]	1 (16.7) [1]	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]

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］
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) [4]	1 (16.7) [2]	3 (21.4) [6]
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) [3]	0 [0]	2 (14.3) [3]
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) [4]	3 (50.0) [5]	5 (35.7) [9]
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]	1 (16.7) [1]	2 (14.3) [2]
そう痒症	0 [0]	1 (16.7) [1]	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]
蕁麻疹	1 (12.5) [1]	0 [0]	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 (Final Analysis) Table 12-5

コア期

コア期に発現した TEAE を SOC 及び PT 別に表 2.7.6.2-18 に示す。

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）及び皮脂欠乏症が各 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。

表 2.7.6.2-18 SOC 及び PT 別の TEAE－コア期（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]

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］
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]
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]

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］
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]
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

2.7.6.2.2.5.2.3 治験薬と関連ありと判断された有害事象

無作為化二重盲検期間

無作為化二重盲検期間に発現し、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された TEAE を SOC 及び PT 別に表 2.7.6.2-19 に示す。

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、アナキンラ群の 4 例（50.0%）に発現し、いずれも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 は発現しなかった。

表 2.7.6.2-19 治験薬と関連ありと判断された SOC 及び PT 別の TEAE－無作為化二重盲検期間（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］
治験薬と関連ありと判断されたすべての TEAE[a]	4 (50.0) [7]	0 [0]	4 (26.7) [7]
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (50.0) [7]	0 [0]	4 (26.7) [7]
注射部位反応	4 (50.0) [7]	0 [0]	4 (26.7) [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
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) 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
MedDRA version 27.1.
Source: Sobi.ANAKIN-303 CSR (Final Analysis) Table 12-7

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、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された TEAE を SOC 及び PT 別に表 2.7.6.2-20 に示す。

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、全体で 9 例（64.3%）に発現した。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［9 例（64.3%）］であり、次いで、毛包炎及び脂質異常症［各 1 例（7.1%）］であった。

表 2.7.6.2-20 治験薬と関連ありと判断された SOC 及び PT 別の TEAE－非盲検投与期間（Week 26 来院まで）（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］
治験薬と関連ありと判断されたすべての TEAE[b]	4 (50.0) [9]	5 (83.3) [11]	9 (64.3) [20]
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (50.0) [9]	5 (83.3) [9]	9 (64.3) [18]
注射部位反応	4 (50.0) [9]	5 (83.3) [9]	9 (64.3) [18]
感染症および寄生虫症	0 [0]	1 (16.7) [1]	1 (7.1) [1]
毛包炎	0 [0]	1 (16.7) [1]	1 (7.1) [1]
代謝および栄養障害	0 [0]	1 (16.7) [1]	1 (7.1) [1]
脂質異常症	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
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
MedDRA version 27.1.
Source: Sobi.ANAKIN-303 CSR (Interim Analysis at Week 26) Table 12-6

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に発現し、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された TEAE を SOC 及び PT 別に表 2.7.6.2-21 に示す。

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、全体で 10 例（71.4%）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、帯状疱疹及び脂質異常症が各 1 例（7.1%）で認められた。

表 2.7.6.2-21 治験薬と関連ありと判断された SOC 及び PT 別の TEAE－非盲検投与期間（Week 54 来院まで）（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］
治験薬と関連ありと判断されたすべての TEAE	5 (62.5) [10]	5 (83.3) [11]	10 (71.4) [21]
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (50.0) [9]	5 (83.3) [9]	9 (64.3) [18]
注射部位反応	4 (50.0) [9]	5 (83.3) [9]	9 (64.3) [18]
感染症および寄生虫症	1 (12.5) [1]	1 (16.7) [1]	2 (14.3) [2]
毛包炎	0 [0]	1 (16.7) [1]	1 (7.1) [1]
帯状疱疹	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (7.1) [1]
代謝および栄養障害	0 [0]	1 (16.7) [1]	1 (7.1) [1]
脂質異常症	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 (Final Analysis) Table 12-8

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、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された TEAE を SOC 及び PT 別に表 2.7.6.2-22 に示す。

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、全体で 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。

表 2.7.6.2-22 治験薬と関連ありと判断された SOC 及び PT 別の TEAE－コア期（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］
治験薬と関連ありと判断されたすべての TEAE	6 (75.0) [17]	5 (71.4) [11]	11 (73.3) [28]
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (75.0) [16]	5 (71.4) [9]	11 (73.3) [25]
注射部位反応	6 (75.0) [16]	5 (71.4) [9]	11 (73.3) [25]
感染症および寄生虫症	1 (12.5) [1]	1 (14.3) [1]	2 (13.3) [2]
毛包炎	0 [0]	1 (14.3) [1]	1 (6.7) [1]
帯状疱疹	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (6.7) [1]
代謝および栄養障害	0 [0]	1 (14.3) [1]	1 (6.7) [1]
脂質異常症	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 12-9

2.7.6.2.2.5.2.4 重症度別の有害事象

無作為化二重盲検期間

アナキンラ群の 6 例に発現した TEAE のうち、1 例に発現した注射部位反応は重症度が中等度であったが、その他の TEAE はいずれも軽度であった。プラセボ群の 3 例に発現した TEAE の重症度はいずれも軽度であった。いずれの投与群でも重度の TEAE は認められなかった。

非盲検投与期間（Week 26 来院まで）

全体で 12 例に発現した TEAE のうち、重症度が重度の事象はスチル病（医師記載用語：sJIA の再発）及び COVID-19（各 1 例）であり、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、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。

非盲検投与期間（Week 54 来院まで）

全体で 13 例に発現した TEAE のうち、重症度が重度の事象は 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）］が報告されたが、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。これらの事象の転帰は、血球貪食性リンパ組織球症が軽快、その他の事象が回復であった。

コア期

全体で 15 例に発現した TEAE のうち重症度が重度の事象は 5 件であり、いずれの事象も非盲検投与期間に報告された。詳細は非盲検投与期間の結果に記載した。

2.7.6.2.2.5.2.5 死亡

本試験のコア期に、死亡に至った TEAE は認められなかった。

2.7.6.2.2.5.2.6 重篤な有害事象

無作為化二重盲検期間

重篤な TEAE 及び SUSAR はいずれも認められなかった。

非盲検投与期間（Week 26 来院まで）

Week 26 来院までの非盲検投与期間に発現した、重篤な TEAE を SOC 及び PT 別に表 2.7.6.2-23 に示す。

重篤な TEAE は、全体で 3 例（21.4%）に発現した。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。本事象によりアナキンラの用量が増量され、転帰は回復と報告された。

本試験の Week 26 来院までに、重篤な TEAE を発現した被験者の叙述は 2.7.6.2.4 項に示した。

SUSAR は報告されなかった。

表 2.7.6.2-23 SOC 及び PT 別の重篤な TEAE－
非盲検投与期間（Week 26 来院まで）（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

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に発現した、重篤な TEAE を SOC 及び PT 別に表 2.7.6.2-24 に示す。

重篤な TEAE は、全体で 5 例（6 件）に発現した。PT 別の内訳は、スチル病が 2 例（3 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。

- 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の投与を中止し、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の投与を中止し、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。本事象によりアナキンラの投与が中断され、転帰は回復と報告された。

本試験の非盲検投与期間期に重篤な TEAE を発現した被験者の叙述は 2.7.6.2.4 項に示した。

SUSAR は報告されなかった。

表 2.7.6.2-24 SOC 及び PT 別の重篤な TEAE－
非盲検投与期間（Week 54 来院まで）（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	4 (50.0) [5]	1 (16.7) [1]	5 (35.7) [6]
免疫系障害	0 [0]	1 (16.7) [1]	1 (7.1) [1]
血球貪食性リンパ組織球症	0 [0]	1 (16.7) [1]	1 (7.1) [1]
感染症および寄生虫症	2 (25.0) [2]	0 [0]	2 (14.3) [2]
COVID-19	1 (12.5) [1]	0 [0]	1 (7.1) [1]
マイコプラズマ性肺炎	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) [3]	0 [0]	2 (14.3) [3]
スチル病	2 (25.0) [3]	0 [0]	2 (14.3) [3]

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 12-10

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 2.7.6.2-25 に示した。

重篤な TEAE は、全体で 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。

非盲検投与期間（Week 54 来院まで）の項に記載した重篤な TEAE に加え、安全性追跡調査中に 1 例で重篤なスチル病が報告された。本事象の重症度は中等度であり、治験責任医師により治験薬と関連なしと判断され、転帰は回復と報告された。

SUSAR は報告されなかった。

表 2.7.6.2-25 SOC 及び PT 別の重篤な TEAE－コア期（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

2.7.6.2.2.5.2.7 投与中止に至った有害事象

無作為化二重盲検期間

治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。

非盲検投与期間（Week 26 来院まで）

治験薬の投与中止に至った TEAE は、全体の 14 例中 1 例［スチル病（医師記載用語：AOSD の再発）、7.1%］に発現した。本事象は重篤な TEAE として報告された（2.7.6.2.2.5.2.6 項）。

非盲検投与期間（Week 54 来院まで）

治験薬の投与中止に至った TEAE は、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）が報告され、すべて重篤な TEAE として報告された（2.7.6.2.2.5.2.6 項）。

コア期

治験薬の投与中止に至った TEAE は、全体で 3 例（3 件）に発現した。これらの事象はすべて非盲検投与期間に報告された。

2.7.6.2.2.5.2.8　注目すべき有害事象

本試験のコア期に、注目すべき TEAE［DRESS 及び肺に関連する事象（間質性肺疾患、肺高血圧症及び肺胞蛋白症）］は認められなかった。

2.7.6.2.2.5.3　その他の安全性評価項目

2.7.6.2.2.5.3.1　臨床検査値

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傾向が認められた。

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。コア期に、総コレステロール値がベースライン時の正常値から 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。

SOC「臨床検査」に分類される TEAE（PT）として、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が非盲検投与期間の Week 26 来院時点で 1 例に 1 件報告された。本事象は非重篤で、重症度は軽度であり、治験薬と関連なしと判断され、アナキンラの投与期間中に消失した。脂質異常症の TEAE が非盲検投与期間で 2 例に 2 件報告された。1 例に報告された脂質異常症は非重篤で、重症度は軽度であり、治験薬と関連なしと判断され、アナキンラの用量は変更されなかった。Week 26 時点で本事象の転帰は未回復と報告された。別の 1 例に報告された脂質異常症は非重篤で、重症度は軽度であり、治験薬と関連ありと判断され、アナキンラの用量は変更されなかった。Week 26 時点で本事象の転帰は報告されなかった。

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、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（1 件）で認められた。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転帰が報告されなかった。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 は、Week 26 までに認められた脂質異常症（2 例）のみであった。これらの事象はいずれも非重篤かつ軽度であり、アナキンラの用量は変更されなかった。1 例に報告された脂質異常症は治験薬と関連なしと判断され、データカットオフ時点の転帰は未回復であった。もう 1 例に報告された脂質異常症は治験薬と関連ありと判断され、被験

者が継続期に移行した 1 例であったためにデータカットオフ時点では転帰が報告されなかった。これらの有害事象を除いて、有害事象として報告された臨床検査値異常はなかった。

本試験のコア期に、DRESS は報告されなかった。

2.7.6.2.2.5.3.2　バイタルサイン

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重要な経時的変化は認められなかった。

2.7.6.2.2.6　免疫原性

2.7.6.2.2.6.1　ベースライン、Week 2、4、12、34 及び 54 来院における ADA、NAb 及び交差反応性の発現、並びに ADA の抗体価

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

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

Week 12 来院での ADA 発現の内訳は、試験治療下で発現した ADA（Treatment-induced ADA）が 8 例（53.3%）［4 例（50.0%）、4 例（57.1%）］、試験治療下で抗体価が上昇した ADA（Treatment-boosted ADA）が 3 例（20.0%）［2 例（25.0%）、1 例（14.3%）］、試験治療下で影響がなかった ADA（Treatment-unaffected ADA）が 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 交差反応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%）［1 例（12.5%）、0 例］、Week 4 来院で 6 例（40.0%）［6 例（75.0%）、0 例］、Week 12 来院で 11 例（73.3%）［6 例（75.0%）、5 例（71.4%）］、治験薬投与中止時点で 1 例（6.7%）［1 例（12.5%）、0 例］であった。NAb 発現は、Week 12 来院で 4 例（26.7%）［2 例（25.0%）、2 例（28.6%）］に認められた。

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

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

2.7.6.2.2.6.2 Week 2、4、12、34 及び 54 来院における有害事象に関連した ADA の発現及び抗体価

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。

2.7.6.2.2.6.3 Week 2、4、12、34 及び 54 来院における ACR30 反応及び CRP 値に関連した ADA の発現及び抗体価、並びに NAb の発現

本試験のコア期で、ADA 又は NAb の発現及び抗体価と ACR30 反応のパターンに明確な関係は認められなかった。また、ADA 又は NAb の発現及び抗体価と CRP 値に明確な関係は認められなかった。

2.7.6.2.3 結論ーコア期

本試験は、日本人のスチル病患者（sJIA 及び AOSD）を対象にアナキンラを皮下投与したときの有効性及び安全性を検討する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、第 3 相試験であった。

主要評価項目である Week 2 来院前の 7 日間に疾患に起因する発熱を伴わない Week 2 来院における ACR30 反応で、プラセボに対するアナキンラの臨床的に意味のある統計学的な優越性が認められた。また、Week 2 来院前の 7 日間に発熱及び発疹がない被験者の割合、並びに Week 2 来院における発熱を伴わない ACR50 及び ACR70 反応率についても、プラセボと比較してアナキンラで高かった。疾患活動性、全身状態及び疾患関連疼痛に関する評価項目並びに炎症マーカー（CRP、フェリチン、ヘモグロビン、血小板数及び白血球数）では、プラセボと比較してアナキンラで改善の程度が大きかった。アナキンラの効果は Week 1 来院には認められており、効果の早期発現について、プラセボと比較してアナキンラで良好な結果が認められた。さらに、アナキンラの有効性は、非盲検投与期間でのアナキンラ投与切替え群の被験者を含めて、大部分の被験者で Week 54 まで持続した。疾患発症時の年齢別［16 歳未満（sJIA）16 歳以上（AOSD)］の部分集団解析でも、発熱を伴わない Week 2 来院における ACR30 反応はアナキンラを投与された被験者で一貫して認められた。

コア期全体の安全性の結果は、アナキンラの既知の安全性及び忍容性プロファイルと一貫しており、新たな又は注目すべき安全性の懸念は報告されなかった。

概して、日本人のスチル病患者（sJIA 及び AOSD）に対する Week 54 までのアナキンラの有効性が示され、安全性及び忍容性は良好であった。

2.7.6.2.4　叙述ーコア期

本試験に組み入れられたすべての被験者（15 例）の叙述は、Sobi.ANAKIN-303 試験 CSR（Final Analysis）Section 14.3.3 に示した。

死亡の叙述

本試験のコア期に、死亡は報告されなかった。

重篤な有害事象の叙述

本試験のコア期に、重篤な有害事象を発現した被験者の叙述を以下に示す。

被験者番号 [redacted]

年齢[a]、人種、性別	7[redacted]歳、日本人、女性
スチル病の症状の発現日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day −30）
スチル病の診断 /（診断日）	AOSD / 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day −1）
無作為化二重盲検期間の投与群	プラセボ群
無作為化二重盲検期間（2 週間）の治験薬投与	プラセボを 1 日 1 回皮下投与
治験薬の初回投与日 / 最終投与日 / 投与期間[b]	202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）/ 202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 13） / 13 日間
治験薬の用量	-
非盲検投与期間の治験薬投与	アナキンラを 1 日 1 回皮下投与
治験薬の初回投与日 / 最終投与日 / 投与期間[c]	202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 14）/ 202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 315） / 302 日間
治験薬の用量	100 mg
重篤な有害事象（医師記載用語）	血球貪食性リンパ組織球症（マクロファージ活性化症候群）
発現日 / 持続期間	202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 315）/ 継続中
重症度 / 治験薬との因果関係	重度 / 関連なし（not related）
重篤性の判断基準	入院又は入院期間の延長
治験薬の処置	投与中止
転帰	軽快
非重篤な有害事象	注射部位反応（3 件）、皮脂欠乏症、腱鞘炎、関節痛、皮膚萎縮、汗疹、そう痒症、脱水
病歴（期間）	腱断裂（19[redacted]年～19[redacted]年） 季節性アレルギー（19[redacted]年～継続中） 虫垂炎（19[redacted]年[redacted]月～[redacted]月） 腰部脊柱管狭窄症（20[redacted]年～継続中） 眼精疲労（20[redacted]年～継続中） 便秘（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～継続中） 変形性関節症（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～継続中） 鉄欠乏性貧血（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～継続中） 糖尿病（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～継続中）
前治療薬（期間）	fentanyl（不明～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日） remifentanil hydrochloride（不明～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日） dexamethasone sodium phosphate（不明～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日） loxoprofen sodium（不明～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日） rebamipide（不明～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
併用薬[d]（期間）	magnesium oxide（不明～継続中） cyanocobalamin（不明～継続中） dequalinium chloride（不明～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日） difluprednate（不明～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日） mirogabalin besilate（不明～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日～継続中） paracetamol（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～継続中） ketoprofen（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～継続中） ferric sodium citrate（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

	heparinoid（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～継続中） olopatadine hydrochloride（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日～継続中） clobetasol propionate（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日） sennoside a+b calcium（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～継続中） mometasone furoate（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日） betamethasone butyrate propionate（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日） valganciclovir hydrochloride（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）

Abbreviations: AOSD = Adult onset Still's disease; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; WHO-DD = World Health Organization Drug Dictionary.
MedDRA ver. 27.1, WHO-DD ver. 2024-SEP
a) ベースライン時の年齢
b) 無作為化二重盲検期間の最終投与日 – 無作為化二重盲検期間の初回投与日 +1
c) 非盲検投与期間の最終投与日 – 非盲検投与期間の初回投与日 +1
d) 重篤な有害事象の発現日までに使用開始した併用薬
Source: Sobi.ANAKIN-303 CSR (Final Analysis) Section 14.3.3

本被験者は 7[redacted]歳の日本人女性であり、非盲検投与期間に重篤な有害事象である血球貪食性リンパ組織球症（マクロファージ活性化症候群）を発現した。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day −7）に被験者を本試験に組み入れ、202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）にプラセボ群に無作為割付けし、202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）から 202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 13）までの無作為化二重盲検期間にプラセボを 1 日 1 回投与した。治験薬の初回投与時点での体重は 5[redacted] kg であった。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 14）、被験者は非盲検投与期間に移行し、アナキンラ 100 mg の 1 日 1 回投与を開始した。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 307）、Week 44 来院（Visit 11）でフェリチン 898.0 ng/mL、乳酸脱水素酵素検査（LD-IFCC）321 U/L 検査値異常が観察された。これらの異常値は基礎疾患によるものと判断され、治験薬投与は継続した。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 315）、被験者は 202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 313）に 38.4°C、202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 314）に 37.9°C の発熱があったと担当治験コーディネーター（CRC）に申告した。状態把握のため臨時の検査を実施した。感染マーカー［LD-IFCC、フェリチン、CRP 及び可溶性インターロイキン-2 受容体（S-IL2R）］の上昇が認められ、サイトメガロウイルス（CMV）感染又は基礎疾患の増悪が発熱の原因と考えられた。CMV 感染に対する治療として、valganciclovir hydrochloride 1800 mg/日の経口投与開始と、アナキンラの投与中断を決定した。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 316）、CMV 抗原検査結果は陰性と確認された。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 317）、被験者は規定外来院し、院内で検査が行われた。検査結果に基づきマクロファージ活性化症候群（MAS）と診断された。治験実施計画書に従い、MAS 発症のため同日に本試験を中止した。ステロイドパルス療法として methylprednisolone sodium succinate 1000 mg/日の静脈内投与を開始した。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 319）、ステロイドパルス療法が完了した。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 320）、prednisolone 50 mg/日の経口投与を開始した。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 327）、ciclosporin 100 mg/日の経口投与を開始した。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 333）、ciclosporin の投与量を 125 mg/日に増量した。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 334）、入院治療開始以降、発熱は認められず症状は安定していた。フェリチン値は高値を維持したものの、退院可能と判断された。同日、prednisolone 経口投与の用量を 40 mg/日に減量した。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 339）、被験者は退院した。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 349）、外来受診時、経過は良好であったが肝機能値及びフェリチン値は高値のままであった。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 350）、prednisolone 経口投与の用量を 30 mg/日に減量した。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 359）、外来受診時、経過は良好であった。検査結果から体調の回復が判断された。MAS の転帰は軽快と判断された。

治験責任医師は、重篤な有害事象である血球貪食性リンパ組織球症（MAS）について、無作為化二重盲検期間及び非盲検投与期間の治験薬との因果関係をいずれも「関連なし（not related）」、医療機器との因果関係を「関連なし」と判断した。他に、本試験の対象疾患の増悪が MAS の原因となった可能性があると報告された。

治験依頼者の見解（202[redacted]年[redacted]月[redacted]日）：

無作為化二重盲検期間でプラセボを投与後、非盲検投与期間でアナキンラを投与中に7[redacted]歳の女性被験者に発現した重篤な有害事象である血球貪食性リンパ組織球症（MAS）は重症度が重度であった。本事象は、入院に至ったため重篤と判断された。参考安全情報［治験薬概要書（IB）第[redacted]版］では本事象は未記載である。治験責任医師の判断と一致して、治験依頼者は、本事象と治験薬（アナキンラ）との因果関係を「関連なし（not related）」と判断した。基礎疾患である全身型若年性特発性関節炎を伴う成人発症スチル病（AOSD）が、本事象の背景となった可能性があるとした。

関連する臨床検査結果の一覧を以下に示す。

	AST (13-30) (U/L)	LD-IFCC (124-222) (U/L)	ferritin (5.0-177.6) (ng/mL)	CRP (0.00-0.30) (mg/dL)	Platelet (158-348) ($x10^3/\mu L$)	D-dimer (0.0-1.0) (μg/mL)	IL-6 (≤7.0) (pg/mL)	S-IL2R (204-587) (U/mL)
[redacted]/202[redacted] (Study Day -10)	-	-	-	-	-	-	-	2230.18
[redacted]/202[redacted] (Study Day 181)	20	216	138.0	0.09	246	-	-	-
[redacted]/202[redacted]	23	208	77.0	0.01	242	-	-	-

	AST (13-30) (U/L)	LD-IFCC (124-222) (U/L)	ferritin (5.0-177.6) (ng/mL)	CRP (0.00-0.30) (mg/dL)	Platelet (158-348) (x10³/μL)	D-dimer (0.0-1.0) (μg/mL)	IL-6 (≤7.0) (pg/mL)	S-IL2R (204-587) (U/mL)
(Study Day 244)								
[redacted]/202[redacted] (Study Day 307)	25	321	898.0	0.04	306	-	-	-
[redacted]/202[redacted] (Study Day 315)	50	608	9867.0	4.83	134	-	-	4272.67
[redacted]/202[redacted] (Study Day 317)	67	811	31752.0	8.12	95	7.3	52.000	-
[redacted]/202[redacted] (Study Day 320)	85	417	17238.0	1.72	166	2.8	-	3275.25
[redacted]/202[redacted] (Study Day 322)	53	328	6962.0	0.56	268	3.8	-	-
[redacted]/202[redacted] (Study Day 324)	24	321	4531.0	0.14	345	3.2	-	-
[redacted]/202[redacted] (Study Day 328)	18	277	3174.0	0.01	304	3.3	-	-
[redacted]/202[redacted] (Study Day 330)	17	244	2154.0	<0.01	262	1.7	-	-
[redacted]/202[redacted] (Study Day 334)	17	221	1396.0	<0.01	194	1.5	-	-
[redacted]/202[redacted] (Study Day 349)	44	345	1178.0	0.16	178	2.0	-	-
[redacted]/202[redacted] (Study Day 359)	17	298	573.0	0.05	227	-	-	-

Abbreviations: AST = Aspartate aminotransferase; CRP = C-reactive protein; IFCC = International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine; IL-6 = Interleukin-6; LD = Lactate dehydrogenase; S-IL2R = Soluble interleukin-2 receptor.

被験者番号 [redacted]

年齢[a]、人種、性別	[redacted]歳、日本人、男性
スチル病の症状の発現日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day −19）
スチル病の診断 /（診断日）	sJIA / 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day −5）
無作為化二重盲検期間の投与群	アナキンラ群
無作為化二重盲検期間（2 週間）の治験薬投与	アナキンラを 1 日 1 回皮下投与
治験薬の初回投与日 / 最終投与日 / 投与期間[b]	202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）/ 202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 14） / 14 日間
治験薬の用量	20 mg
非盲検投与期間の治験薬投与	アナキンラを 1 日 1 回皮下投与
治験薬の初回投与日 / 最終投与日 / 投与期間[c]	202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 15）/ 202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 376） / 362 日間
治験薬の用量	202[redacted]年[redacted]月[redacted]日～202[redacted]年[redacted]月[redacted]日：20 mg 202[redacted]年[redacted]月[redacted]日：30mg
重篤な有害事象（医師記載用語）	マイコプラズマ性肺炎（マイコプラズマ肺炎）
発現日 / 持続期間	202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 198）/ 11 日間
重症度 / 治験薬との因果関係	重度 / 関連なし（not related）
重篤性の判断基準	入院又は入院期間の延長
治験薬の処置	投与中断
転帰	回復
非重篤な有害事象	上気道感染（5 件）、手足口病（2 件）、注射部位反応、汗疹、蕁麻疹、嘔吐、インフルエンザ
病歴（期間）	単径ヘルニア（不明～20[redacted]年[redacted]月） 膀胱尿管逆流（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～継続中） 停留精巣（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日） 気管支肺異形成症（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～継続中） 急性腎盂腎炎（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）
前治療薬（期間）	なし
併用薬[d]（期間）	cefaclor（不明～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日） lidocaine;prilocaine（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日） betamethasone valerate;gentamicin sulfate（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日） paracetamol（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日） tipepidine hibenzate（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日） carbocisteine（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日） hydrocortisone butyrate（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日） ambroxol hydrochloride（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日） levocetirizine dihydrochloride（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日） pranlukast（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日） amoxicillin trihydrate（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）

	ampicillin sodium（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; sJIA = Systemic juvenile idiopathic arthritis; WHO-DD = World Health Organization Drug Dictionary.
MedDRA ver. 27.1, WHO-DD ver. 2024-SEP
a) ベースライン時の年齢
b) 無作為化二重盲検期間の最終投与日 – 無作為化二重盲検期間の初回投与日 +1
c) 非盲検投与期間の最終投与日 – 非盲検投与期間の初回投与日 +1
d) 重篤な有害事象の発現日までに使用開始した併用薬
Source: Sobi.ANAKIN-303 CSR (Final Analysis) Section 14.3.3

本被験者は[redacted]歳の日本人男性であり、非盲検投与期間に重篤な有害事象であるマイコプラズマ性肺炎（マイコプラズマ肺炎）を発現した。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day −1）に被験者を本試験に組み入れ、202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）にアナキンラ群に無作為割付けし、202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）から 202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 14）までの無作為化二重盲検期間にアナキンラ 20 mg を 1 日 1 回投与した。治験薬の初回投与時点での体重は 1[redacted] kg であった。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 191）、被験者は 38.5° C の発熱を報告した。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 193）、被験者は前夜から続く発熱のため救急外来を受診し、上気道感染症と診断された。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 198）、発熱は解消したが咳が続き、被験者は他院を受診した。検査の結果、被験者は X 線で肺炎と診断され入院となった。マイコプラズマ肺炎の同定検査は、フィルムアレイ検査以外は実施されなかった。被験者の両親が CRC に本事象について連絡した。酸素投与（鼻カニュラ 2L/分）及び ampicillin sodium（用量不明）の静脈内投与を開始した。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 199）、フィルムアレイ検査の結果、マイコプラズマ肺炎が陽性と判明した。Ampicillin sodium の静脈内投与から clarithromycin 150 mg/日、carbocisteine 330 mg/日及び ambroxol hydrochloride 10 mg/日の経口投与に切り替えた。酸素投与は継続した。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 200）、アナキンラの投与を中断した［直前の投与は[redacted]月[redacted]日（Day 199）］。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 204）、追加治療及びアナキンラの投与の再開のため、被験者は治験実施医療機関へ転院した。Clarithromycin、carbocisteine 及び ambroxol hydrochloride の経口投与並びに酸素投与は継続した。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 205）、発熱及び咳はなかった。アナキンラの投与を再開した。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 206）、アナキンラの投与再開後に特記すべき変化はなかった。酸素投与を中止した。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 208）、酸素投与が不要となり被験者は退院した。マイコプラズマ肺炎は消失した。

治験責任医師は、重篤な有害事象（入院又は入院期間の延長）であるマイコプラズマ性肺炎（マイコプラズマ肺炎）について、重症度を重症と評価し、無作為化二重盲検期間及び非盲検投与期間の治験薬との因果関係をいずれも「関連なし（not related）」と判断した。

治験責任医師は、マイコプラズマ感染が、マイコプラズマ肺炎の原因となった可能性があると判断した。

治験依頼者の見解（202[redacted]年[redacted]月[redacted]日）：

無作為化二重盲検期間でアナキンラを投与後、非盲検投与期間でアナキンラを投与中に[redacted]歳の男性被験者に発現した重篤な有害事象であるマイコプラズマ性肺炎（マイコプラズマ肺炎）は重症度が重度であった。本事象は、入院に至ったため重篤と判断された。本事象は参考安全情報（IB 第[redacted]版）に記載されている。治験責任医師の判断と一致して、治験依頼者は、本事象と治験薬（アナキンラ）との因果関係を「関連なし（not related）」と判断した。基礎疾患であるsJIA、慢性肺疾患及び早産児であることが寄与因子となる可能性があるとした。

関連する臨床検査結果の一覧を以下に示す。

Test Date	Test Name	Test Result	Normal Value	Unit
[redacted]/202[redacted] (Study Day 191)	body temperature	38.5	-	°C
unknown	body temperature	36.4	-	°C
unknown	body temperature	37.2	-	°C
unknown	body temperature	36.3	-	°C
unknown	weight	1[redacted]	-	kg
unknown	height	8[redacted]	-	centimetre
[redacted]/202[redacted] (Study Day 199)	film array	positive for mycoplasma pneumonia	-	-
[redacted]/202[redacted] (Study Day 204)	fibrin degradation product	<2.5	<5.0	µg/mL
	D-dimer	1.4	<1.0	µg/mL
	total protein	6.8	6.6-8.1	g/dL
	albumin	4.1	4.1-5.0	g/dL
	blood urea nitrogen	10.5	8.0-20.0	mg/dL
	creatinine	0.25	0.65-1.07	mg/dL
	uric acid	3.0	3.7-7.8	mg/dL
	sodium	140	138-145	mEq/L
	potassium	3.7	3.6-4.8	mEq/L
	chloride	102	101-108	mEq/L
	calcium	9.6	8.8-10.1	mg/dL
	inorganic phosphorus	4.9	2.7-4.6	mg/dL
	lactate dehydrogenase	264	124-222	U/L
	AST	28	13-30	U/L
	ALT	8	10-42	U/L
	γ-GTP	10	13-64	U/L

	ALP (IFCC method)	87	38-113	U/L
	total bilirubin	0.5	0.4-1.5	mg/dL
	triglycerides	140	40-234	mg/dL
	glucose	77	73-109	mg/dL
	creatine kinase	41	59-248	U/L
	amylase	95	44-132	U/L
	CRP	<0.03	≤0.14	mg/dL
	chyle serum status	0	-	-
	hemolysis serum status	0	-	-
	jaundice serum status	0	-	-
	IgG	847	861-1747	mg/dL
	IgA	96	93-393	mg/dL
	IgM	197	33-183	mg/dL
	β2-microglobulin	1.73	0.90-2.00	mg/L
	ferritin	11	14-304	ng/mL
	MMP-3	30.0	36.9-121.0	ng/mL
	sIL-2R	960.0	156.6-474.5	U/mL
	KL-6	1051	<500	U/mL
	eGFR (estimated with creatinine)	Not calculable	-	mL/min/1.73 m^2
	white blood cells	8.5	3.3-8.6	$\times 10^3/\mu L$
	red blood cells	533	435-555	$\times 10^4/\mu L$
	hemoglobin	13.3	13.7-16.8	g/dL
	hematocrit	40.4	40.7-50.1	%
	mean corpuscular volume	75.8	83.6-98.2	fL
	mean corpuscular hemoglobin	25.0	27.5-33.2	pg
	mean corpuscular hemoglobin concentration	32.9	31.7-35.3	g/dL
	RBC volume distribution width	13.1	11.6-14.0	%
	platelet count	46.3	15.8-34.8	$\times 10^4/\mu L$
	mean platelet volume	8.2	9.2-12.0	fL
	stab neutrophil	0.0	0.5-6.5	%
	segmented neutrophil	40.0	38.0-74.0	%
	lymphocyte	49.0	16.5-49.5	%
	monocyte	6.0	2.0-10.0	%
	eosinophil	3.0	0.0-8.5	%
	basophil	0.0	0.0-2.5	%
	atypical lymphocyte	2.0	0.0	%
	absolute neutrophil count	3.1	-	$\times 10^3/\mu L$
	absolute eosinophil count	0.2	-	$\times 10^3/\mu L$
	absolute basophil count	<0.1	-	$\times 10^3/\mu L$
	absolute monocyte count	0.5	-	$\times 10^3/\mu L$
	absolute lymphocyte count	4.6	-	$\times 10^3/\mu L$
	blood sedimentation	9	2-10	mm (1 hr)
	PT	10.6	Reference ±10%	sec

	PT reference	12.0	-	sec
	PT activity (%)	114.3	80.0-120.0	%
	PT-INR	0.94	0.90-1.10	-
	APTT	31.0	reference ±25%	sec
	APTT reference	27.9	-	sec
	fibrinogen	269	200-400	mg/dL

Abbreviations: ALP = Alkaline phosphatase; ALT = Alanine aminotransferase; APTT = Activated partial thromboplastin time; AST = Aspartate aminotransferase; CRP = C-reactive protein; eGFR = Estimated glomerular filtration rate; γ-GTP = Gamma-glutamyl transpeptidase; IFCC = International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine; IgA = Immunoglobulin A; IgG = Immunoglobulin G; IgM = Immunoglobulin M; KL-6 = Krebs von den Lungen-6; MMP-3 = Matrix metalloproteinase-3; PT = Prothrombin time; PT-INR = Prothrombin time-international normalized ratio; RBC = Red blood cells; sIL-2R = Soluble interleukin-2 receptor.

被験者番号 [redacted]

年齢[a]、人種、性別	1[redacted]歳、日本人、女性
スチル病の症状の発現日	20[redacted]年[redacted]月
スチル病の診断 / （診断日）	AOSD / 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day −6）
無作為化二重盲検期間の投与群	アナキンラ群
無作為化二重盲検期間（2 週間）の治験薬投与	アナキンラを 1 日 1 回皮下投与
治験薬の初回投与日 / 最終投与日 / 投与期間[b]	202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）/ 202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 14）/ 14 日間
治験薬の用量	100 mg
非盲検投与期間（Week 26 まで）の治験薬投与	アナキンラを 1 日 1 回皮下投与
治験薬の初回投与日 / 最終投与日 / 投与期間[c]	202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 15）/ 202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 379）/ 365 日間
治験薬の用量	100 mg
重篤な有害事象（医師記載用語）	COVID-19（COVID-19 感染）
発現日 / 持続期間	202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 33）/ 14 日間
重症度 / 治験薬との因果関係	重度 / 関連なし（not related）
重篤性の判断基準	入院又は入院期間の延長
治験薬の処置	投与中断
転帰	回復
非重篤な有害事象	注射部位反応（2 件）、歯痛、胃腸炎
病歴（期間）	季節性アレルギー（20[redacted]年～継続中）
前治療薬（期間）	paracetamol（不明～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
併用薬[d]（期間）	paracetamol（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日） eldecalcitol（不明～継続中） lansoprazole（不明～継続中） sulfamethoxazole（不明～継続中） trimethoprim（不明～継続中） prednisolone（不明～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日） lidocaine（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日） guaiazulene（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日） amoxicillin trihydrate（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日） clavulanate potassium（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日） difluprednate（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日） olopatadine hydrochloride（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～継続中） prednisolone sodium phosphate（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～継続中） tocilizumab（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～継続中）

Abbreviations: AOSD = Adult onset Still's disease; COVID-19 = Coronavirus disease 2019; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; WHO-DD = World Health Organization Drug Dictionary.
MedDRA ver. 27.1, WHO-DD ver 2024-SEP
a) ベースライン時の年齢
b) 無作為化二重盲検期間の最終投与日 − 無作為化二重盲検期間の初回投与日 ＋1
c) 非盲検投与期間の Week 26 までの最終投与日 − 非盲検投与期間の Week 26 までの初回投与日 ＋1

d)　重篤な有害事象の発現日までに使用開始した併用薬
Source: Sobi.ANAKIN-303 CSR (Interim Analysis at Week 26) Section 14.3.3

本被験者は 1[redacted] 歳の日本人女性であり、非盲検投与期間に重篤な有害事象である COVID-19［新型コロナウイルス感染症（COVID-19）感染］を発現した。

202[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day −3）に被験者を本試験に組み入れ、202[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）にアナキンラ群に無作為割付けし、202[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）から 202[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 14）までの無作為化二重盲検期間にアナキンラ 100 mg を 1 日 1 回投与した。治験薬の初回投与時点での体重は 5[redacted]kg であった。

202[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 15）、被験者は非盲検投与期間に移行し、アナキンラ 100 mg の 1 日 1 回投与を継続した。

202[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 16）、非重篤な有害事象である注射部位反応が両大腿に発現した。

202[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 24）、38°C の発熱が認められ、両大腿の注射部位反応が紅斑、灼熱感及び疼痛を伴って悪化した。

202[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 26）、発熱が 39°C に悪化した。被験者は実施医療機関に来院し、注射部位反応又は蜂巣炎と診断された。アナキンラの投与を中断し、抗生物質治療を開始した。202[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 26）、蜂巣炎の予防のため amoxicillin trihydrate 1500 mg/日及び clavulanate potassium 375 mg/日の経口投与（同日～202[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）を開始した。被験者は 202[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 28）までに解熱した。

202[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 30）（Week 4 来院）、注射部位反応が軽減し、関節痛が新たに認められた。皮膚科医により蜂巣炎の可能性は低いと診断され、アナキンラによる注射部位反応が最も疑われた。臨床検査及び症状に基づき、被験者のスチル病が悪化したと判断された。注射部位反応に対する治療として、抗ヒスタミン薬及び局所ステロイドの投与を開始した。同日、アナキンラの投与を再開した。

202[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 33）、発熱はなく、関節痛は夕方までに消失した。しかし、19 時 00 分にアナキンラを投与した 2 時間後に、38°C の発熱、並びに体幹、四肢及び顔面にそう痒性皮疹が認められた。同日、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2（SARS-CoV-2）のポリメラーゼ連鎖反応（PCR）検査結果は陽性であった［重篤な有害事象である COVID-19（COVID-19 感染）の発現］。

202[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 34）午前 9 時頃、被験者は症状の対処方法について CRC 及び担当医師に電話で相談した。担当医師はアナキンラ又は抗生物質による薬疹を疑い、アナキンラ及び抗生物質の投与中止を指示した。午後 9 時頃、高熱及び皮疹が持続したため、被験者は再度 CRC に電話連絡し、救急外来に搬送された。被験者は担当医師及び皮膚科医の診察を受け、皮疹についてアナキンラ又は抗生物質による薬疹が疑われた。同日、被験者は入院した。入院時、

SARS-CoV-2 の PCR 検査結果は陽性であった。フェリチン及び炎症反応が低下していたため、発熱の原因が AOSD の悪化よりも薬疹及び COVID-19 である可能性が高いと考えられた。同日、アナキンラの投与を中断した。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 35）、薬疹に対する治療として、dexchlorpheniramine maleate 5 mg を静脈内投与し、抗アレルギー薬及び局所ステロイドの投与を継続した。COVID-19 感染に対する治療として、nirmatrelvir 600 mg/日及び ritonavir 200 mg/日の経口投与（いずれも同日～202[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を開始した。38°C～40°C の範囲の持続的な発熱が認められ、解熱目的で paracetamol 400 mg/日の経口投与及び paracetamol 500 mg/日の静脈内投与（いずれも同日～202[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を開始した。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 39）、nirmatrelvir 及び ritonavir の経口投与を中止した。発熱は 36°C 台に改善し、皮疹は徐々に減少した。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 43）、白血球数 5.8 × 1000/μL（基準値：3.3～8.6 × 1000/μL）、C 反応性タンパク（CRP）0.40 mg/dL（基準値：0.14 mg/dL 未満）であった。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 45）、皮疹がアナキンラに関連する事象である可能性を否定できなかったため、アナキンラの投与再開前に薬剤誘発性リンパ球刺激試験（DLST）を実施した。また、皮疹は何らかの薬剤に起因すると疑われたが、皮疹が解熱と同時に消失したため、皮疹は COVID-19 感染に関連していると結論付けられた。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 46）、皮疹が消失し、AOSD の悪化の所見も認められなかったため、被験者は退院した。皮疹が消失したため、重篤な有害事象である COVID-19 の転帰は回復と判断された。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 53）、アナキンラに対する DLST の結果は陰性であった。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 57）、パッチテストの結果は陰性であった。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 59）、被験者は入院し、アナキンラの投与が再開された。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 65）、アナキンラの投与再開時に注射部位反応が発現したが、発熱及び全身性皮疹は認められなかった。アナキンラの投与を継続し、被験者は退院した。

非重篤な有害事象である注射部位反応の転帰は報告されなかった。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 34）以降［202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 30）のアナキンラ投与再開後］に認められた発熱は、COVID-19 感染に関連するものと考えられた。したがって、202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 28）以前に認められた発熱は、注射部位反応によるものと結論付けられた。

DLST 及びパッチテストの両方の結果が陰性であることや、発熱及び皮疹出現のタイミング、並びに COVID-19 に関連する蕁麻疹様発疹の可能性を考慮して、アナキンラ及び抗生物質との因果関係は否定された。当初、薬剤誘発性と考えられていた皮疹は、COVID-19 感染に関連するものと判断された。

これらの結果に基づき、当初報告されていた「薬疹」の有害事象は取り下げられ、COVID-19感染として報告されている有害事象にまとめられた。

治験責任医師は、重篤な有害事象であるCOVID-19について、重症度を重度と評価し、治験薬との因果関係を「関連なし（not related）」、医療機器との因果関係を「関連なし」と判断した。

治験依頼者の見解（202[redacted]年[redacted]月[redacted]日）：

1[redacted]歳の女性被験者に発現した重篤な有害事象であるCOVID-19は、重篤性の判断基準が入院であった。治験責任医師の判断と一致して、治験依頼者は、本事象と治験薬（アナキンラ）との因果関係を「関連なし（not related）」と判断した。基礎疾患のスチル病が本事象に対する交絡因子である可能性があるとした。

関連する臨床検査結果の一覧を以下に示す。

Test Date	Test Name	Test Result	Normal Value
[redacted] 202[redacted] (Study Day 24)	Body temperature	38°C	
[redacted] 202[redacted] (Study Day 26)	Body temperature	39°C	
[redacted] 202[redacted] (Study Day 33)	Body temperature	38°C	
	SARS-COV2-PCR	Positive	
[redacted] 202[redacted] (Study Day 34)	Albumin	3.7 g/dL	4.1-5.1
	ALP	74 U/L	38-113
	ALT	17 U/L	7-13
	Amylase	58 IU/L	44-132
	APTT	28.0 second	26-38
	AST	31 U/L	13-30
	Basophils	0.1% (provisional value)	less than 1
	BUN	9.9 mg/dL	8.0-20.0
	Ca	9.1 mg/dL	8.8-10.1
	Ca correction	9.4 mg/dL	8.8-10.1
	CK	23 U/L	41-153
	Cl	98 mmol/L	101-108
	Creatinine	0.59 mg/dL	0.46-0.79
	CRP	4.29 mg/dL	less than 0.14
	D-dimer	9.2 µg/mL	less than 1
	eGFR	109.7 mL/min/1.73m^2	more than 60
	Eosinophils	2.1% (provisional value)	less than 7
	Ferritin	838 mg/mL	8.8-10.1
	Fibrinogen	377 mg/dL	200-400
	Glucose	106 mg/dL	73-109
	Hematocrit	40.1%	35.1-44.4
	Hemoglobin	13.0 g/dL	11.6-14.8
	Influenza A PCR	Negative	-
	Influenza B PCR	Negative	-
	K	4 mmol/L	3.6-4.8