Test Date	Test Name	Test Result	Normal Value
	LD	520 U/L	124-222
	Lymphocytes	4.7% (provisional value)	26-47
	MCH	27.0 pg	27.5-33.2
	MCHC	32.4 g/dL	31.7-35.3
	MCV	83.2 fL	83.6-98.2
	Monocytes	0.7% (provisional value)	2-8
	MPV	8.7 fL	9.2-12
	Na	135 mmol/L	138-145
	Neutrophils	92.4% (provisional value)	40-71
	Platelet count	242 x 1000/µL	158-348
	PT	12.6 second	no reference value
	PT	76.6%	70-130
	PT-INR	1.14 INR	0.85-1.15
	RBC	4.82 x 1000000/µL	3.86-4.92
	RDW-CV	16.8%	12.2-14.8
	RDW-SD	51.6 fL	41.2-53.6
	Reticulocyte	1.7%	0.5-1.5
	Reticulocyte	8.3 x 1000/µL	2-7
	SARS-COV2-PCR	Positive	-
	Total bilirubin	0.6 mg/dL	0.4-1.5
	Total protein	7.2 g/dL	6.6-8.1
	Uric acid	4.2 mg/dL	2.6-5.5
	WBC	11.5 x 1000/µL	3.3-8.6
	γ-GTP	26 U/L	9-32
[redacted] 202[redacted] (Study Day 43)	CRP	0.40 mg/dL	less than 0.14
	WBC	5.8 x 1000/µL	3.3-8.6
[redacted] 202[redacted] (Study Day 50)	Patch test	Negative	-
[redacted] 202[redacted] (Study Day 53)	DLST	Negative	-
[redacted] 202[redacted] (Study Day 57)	Patch test	Negative	-
Unknown	COVID-19		

Abbreviations: ALP = Alkaline phosphatase; ALT = Alanine aminotransferase; APTT = Activated partial thromboplastin time; AST = Aspartate aminotransferase; BUN = Blood urea nitrogen; Ca = Calcium; CK = Creatine kinase; Cl = Chloride; COVID-19 = Coronavirus disease 2019; CRP = C-reactive protein; DLST = Drug-induced lymphocyte stimulation test; eGFR = Estimated glomerular filtration rate; γ-GTP = Gamma-glutamyl transpeptidase; INR = International normalized ratio; K = Potassium; LD = Lactate dehydrogenase; MCH = Mean corpuscular hemoglobin; MCHC = Mean corpuscular hemoglobin concentration; MCV = Mean corpuscular volume; MPV = Mean platelet volume; Na = Sodium; PCR = Polymerase chain reaction; PT = Prothrombin time; PT-INR = Prothrombin time – international normalized ratio; RBC = Red blood cell; RDW-CV = Red blood cell distribution width – coefficient of variation; RDW-SD = Red blood cell distribution width – standard deviation; SARS-COV2-PCR = Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 polymerase chain reaction; WBC = White blood cell.

被験者番号 [redacted]

年齢[a]、人種、性別	4[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 −75）
スチル病の診断 /（診断日）	AOSD / 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day −28）
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 13） / 13 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 14）/ 202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 165） / 152 日間
治験薬の用量	100 mg
重篤な有害事象（医師記載用語）	スチル病（成人発症スチル病の再発）
発現日 / 持続期間	202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 155）/ 継続中
重症度 / 治験薬との因果関係	中等度 / 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	サイトメガロウイルス血症（2 件）、薬疹、爪囲炎、脂質異常症、乾癬性関節症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、うつ病、ステロイド糖尿病、乾癬
病歴（期間）	うつ病（20[redacted]年～継続中） パニック障害（20[redacted]年[redacted]月～継続中） 乾癬（20[redacted]年[redacted]月～継続中） 貧血（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～継続中） 子宮平滑筋腫（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～継続中） 脂肪肝（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～継続中） 肺腫瘤（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～継続中） 乳房嚢胞（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～継続中） 便秘（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～継続中） 歯周炎（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～継続中）
前治療薬（期間）	なし
併用薬[d]（期間）	betamethasone butyrate propionate（不明～継続中） alfacalcidol（不明～継続中） sodium gualenate hydrate（不明～継続中） domperidone（不明～継続中） escitalopram oxalate（不明～継続中） etizolam（不明～継続中） lorazepam（不明～継続中） loxoprofen sodium（不明～継続中） magnesium oxide（不明～継続中） olopatadine hydrochloride（不明～継続中） white soft paraffin（不明～継続中）

	vonoprazan fumarate（不明～継続中） zolpidem tartrate（不明～継続中） prednisolone（不明～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日～継続中） lidocaine; prilocaine（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日） mucopolysaccharide polysulfuric acid ester（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～継続中） valganciclovir hydrochloride（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日） epinephrine; lidocaine hydrochloride（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日） benzocaine（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日） gelatin（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日） amoxicillin（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日） bifidobacterium nos（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日） atovaquone（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日～継続中） nadifloxacin（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日） dimeticone（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日） calcium chloride dihydrate; potassium chloride; sodium chloride; sodium lactate（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日） midazolam（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日） pronase（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日） sodium bicarbonate（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日） lidocaine（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日） alendronate sodium（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～継続中） betamethasone dipropionate; calcipotriol（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 2023-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 4[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スチル病（AOSD の再発）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 13）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 6[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 138）、被験者は Week 20 来院（Visit 8）を行った。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 155）、被験者は発熱のため来院した。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、乳酸脱水素酵素（LDH）及びフェリチンの上昇並びに発熱が認められたことから、治験責任医師は、本事象をAOSDの再発と判断した［重篤な有害事象であるスチル病（AOSDの再発）の発現］。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 156）、スチル病（AOSDの再発）に対する治療として、prednisolone経口投与の用量を12.5 mg/日から20 mg/日に増量した（同日～202[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 165）、アナキンラの投与を中断した。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 166）、被験者は来院した。Prednisolone増量後もAST及びLDHの高値並びに発熱が持続していた。治験責任医師は、スチル病（AOSDの再発）のために入院が必要であると判断した。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 167）、悪心及び経口投与困難のため、prednisolone 20 mg/日の経口投与からprednisolone sodium succinate 40 mg/日の静脈内投与に用量を増量した。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 168）、スチル病（AOSDの再発）に対する治療として、methylprednisolone sodium succinate 1000 mg/日の静脈内投与（同日～202[redacted]年[redacted]月[redacted]日）によるステロイドパルス療法を開始し、prednisolone sodium succinateの静脈内投与を中止した。治験責任医師は治療変更が必要であると判断し、被験者は重篤な有害事象であるスチル病（AOSDの再発）のため試験を中止した。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 170）、ステロイドパルス療法を終了した。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 171）、スチル病（AOSDの再発）に対する治療として、prednisolone 70 mg/日の経口投与（同日～202[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を開始した。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 175）、スチル病（AOSDの再発）に対する治療として、ciclosporin 200 mg/日の経口投与（同日～202[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を開始した。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 180）、ciclosporin経口投与の用量を200 mg/日から250 mg/日に増量した（同日～202[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 182）、prednisolone経口投与の用量を70 mg/日から60 mg/日に減量した（同日～202[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 183）、ciclosporin経口投与の用量を250 mg/日から300 mg/日に増量した（同日～202[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 187）、スチル病（AOSDの再発）に対する治療として、methylprednisolone sodium succinate 1000 mg/日の静脈内投与（同日～202[redacted]年[redacted]月[redacted]日）によるステロイドパルス療法を開始し、prednisoloneの経口投与を中止した。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 189）、ステロイドパルス療法を終了した。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 190）、スチル病（AOSD の再発）に対する治療として、prednisolone 50 mg/日の経口投与（同日～継続中）、ciclosporin 200 mg/日の経口投与（同日～継続中）、tocilizumab 600 mg/週の静脈内投与（同日～継続中）を開始した。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 194）、治験薬投与中止後の安全性追跡調査来院を行った。治験責任医師は、本来院時に重篤な有害事象であるスチル病（AOSD の再発）が継続していることを確認し、本事象の転帰は軽快と報告した。

治験責任医師は、重篤な有害事象であるスチル病（AOSD の再発）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。

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

4[redacted]歳の女性被験者に発現した重篤な有害事象であるスチル病（AOSD の再発）は重症度が中等度であった。本事象は、入院に至ったため重篤と判断された。治験責任医師の判断と一致して、治験依頼者は、本事象とアナキンラとの因果関係を「関連なし（not related）」と判断した。本試験の対象疾患は AOSD の再発の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。

Parameter (Normal range) (unit)	ALT (7-23) (U/L)	AST (13-30) (U/L)	LDH (124-222) (U/L)	CRP (0-0.14) (mg/dL)	ferritin (10-120) (ng/mL)	Platelet (158-348) ($x10^3/\mu L$)	triglycerides (30-117) (mg/dL)	Other
[redacted]/202[redacted] (Study Day -1)	45	46	463	5.9	2400	424	-	
[redacted]/202[redacted] (Study Day 14)	39	49	517	2.24	-	407	251	
[redacted]/202[redacted] (Study Day 138)	29	44	474	0.32	175	324	337	
[redacted]/202[redacted] (Study Day 155)	30	71	963	4.8	1387	336	-	COVID-19 antigen test negative, influenza A and B antigen test negative
[redacted]/202[redacted] (Study Day 166)	80	173	1761	3.19	2560	210	186	
[redacted]/202[redacted] (Study Day 168)	126	211	1717	15.13	4254	-	-	
[redacted]/202[redacted] (Study Day 174)	52	58	892	10.32	3190	270	-	
[redacted]/202[redacted] (Study Day 176)	51	56	767	9.3	2536	301	-	
[redacted]/202[redacted] (Study Day 179)	35	35	583	19.35	2294	416	-	
[redacted]/202[redacted] (Study Day 182)	40	31	452	18.19	1966	495	-	
[redacted]/202[redacted] (Study Day 186)	32	26	368	16.83	1997	635	-	

Parameter (Normal range) (unit)	ALT (7-23) (U/L)	AST (13-30) (U/L)	LDH (124-222) (U/L)	CRP (0-0.14) (mg/dL)	ferritin (10-120) (ng/mL)	Platelet (158-348) ($x10^3/\mu L$)	triglycerides (30-117) (mg/dL)	Other
[redacted]/202[redacted] (Study Day 189)	26	25	376	8.07	1836	791	-	
[redacted]/202[redacted] (Study Day 194)	55	50	543	1.28	1726	452	278	

Abbreviations: ALT = Alanine aminotransferase; AST = Aspartate aminotransferase; COVID-19 = Coronavirus disease 2019; CRP = C-reactive protein; LDH = Lactate dehydrogenase.

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
スチル病の診断 / （診断日）	AOSD / 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day −7）
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 14） / 14 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 15）/ 202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 203） / 189 日間
治験薬の用量	100 mg
重篤な有害事象（医師記載用語）	スチル病（AOSD の再発）
発現日 / 持続期間	202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 206）/ 11 日間
重症度 / 治験薬との因果関係	中等度 / 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	該当なし
転帰	回復
非重篤な有害事象	注射部位反応、ステロイド糖尿病、肝機能検査異常
病歴（期間）	便秘（19[redacted]年～継続中） 脂質異常症（19[redacted]年～継続中） 高血圧（19[redacted]年～継続中） 不眠症（20[redacted]年～継続中） 間質性肺疾患（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～継続中） 骨粗鬆症（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～継続中） 慢性胃炎（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～継続中）
前治療薬（期間）	methylprednisolone sodium succinate（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日） tocilizumab（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
併用薬[d]（期間）	paracetamol（不明～継続中） atorvastatin calcium trihydrate（不明～継続中） eldecalcitol（不明～継続中） esomeprazole magnesium（不明～継続中） hydrocortisone butyrate（不明～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日） loxoprofen sodium（不明～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日～継続中） prednisolone（不明～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日） diphenhydramine（不明～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日） betamethasone butyrate propionate（不明～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日） nifedipine（不明～継続中） lidocaine;prilocaine（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日） sodium gualenate hydrate（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～継続中） sennoside a+b calcium（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）

	suvorexant（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日） sulfamethoxazole;trimethoprim（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～継続中） trazodone hydrochloride（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日） elobixibat（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～継続中） prednisolone（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～継続中） influenza vaccine（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日） ciclosporin（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日～継続中） ceftriaxone sodium sesquaterhydrate（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、非盲検投与期間の治験薬の投与中止後に重篤な有害事象であるスチル病（AOSD の再発）を発現した。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day −6）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 14）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 -1）、CRP 12.95 mg/dL（基準値：0～0.14 mg/dL）及びフェリチン 1859 ng/mL（基準値：10～120 ng/mL）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 1 日 1 回の投与を開始した。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 182）、Week 26 来院（Visit 9）が行われ、CRP 0.07 mg/dL 及びフェリチン 148 ng/mL であった。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 203）、CRP（0.51 mg/dL）及びフェリチン（217 ng/mL）が上昇したため、治験責任医師は治療変更が必要と判断した。被験者は治験薬の投与を中止した。非盲検投与期間でのアナキンラの最終投与は 202[redacted]年[redacted]月[redacted]日 8 時 12 分であった。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 204）、prednisolone 経口投与の用量を 14 mg/日から 20 mg/日に増量した。Ciclosporin 100 mg/日の経口投与を開始した。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 206）、被験者は発熱のため受診した。COVID-19 抗原検査及びインフルエンザ A/B 抗原検査は陰性であった。CRP の上昇及び発熱により、治験責任医師は AOSD の再発と判断した。治験責任医師は AOSD の再発のため入院が必要と判断した。被験者は同日に入院した。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 207）、ciclosporin 100 mg/日の経口投与を中断した。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 209）、CRP 4.00 mg/dL 及びフェリチン 248 ng/mL であった。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 211）、ciclosporin 100 mg/日の経口投与を再開し、tocilizumab 472.8 mg/2 週間の静脈内投与を開始した。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 213）、CRP 1.52 mg/dL、フェリチンは未測定であった。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 216）、被験者は退院した。AOSD の再発の転帰は回復／消失と判断された。

治験責任医師は、重篤な有害事象であるスチル病（AOSD の再発）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。重篤な有害事象の別要因としては、本試験の対象疾患の悪化が報告された。

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

7[redacted]歳の女性被験者に発現した重篤な有害事象であるスチル病（AOSD の再発）は重症度が中等度であった。本事象は、入院に至ったため重篤と判断された。参考安全性情報（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。本試験の対象疾患の悪化が本事象の一因であり、これによって本事象を説明できると考えた。

関連する臨床検査結果の一覧を以下に示す。

Parameter (Normal range) (unit)	CRP (0-0.14) (mg/dL)	ferritin (10-120) (ng/mL)	Other
[redacted]/202[redacted] (Study Day -1)	12.95	1859	-
[redacted]/202[redacted] (Study Day 15)	15.6	3552	-
[redacted]/202[redacted] (Study Day 182)	0.07	148	-
[redacted]/202[redacted] (Study Day 203)	0.51	217	-
[redacted]/202[redacted] (Study Day 206)	2.11	167	COVID-19 antigen test negative, influenza A and B antigen test negative
[redacted]/202[redacted] (Study Day 209)	4.00	248	-
[redacted]/202[redacted] (Study Day 213)	1.52	No result	-

Abbreviations: COVID-19 = Coronavirus disease 2019; CRP = C-reactive protein.

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[redacted]日（Day −193）
スチル病の診断 / （診断日）	sJIA / 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day −146）
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	90 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 246） / 232 日間
治験薬の用量	202[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日：90 mg 202[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日：180 mg 202[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日：170 mg 202[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日：180 mg 202[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日：190 mg
重篤な有害事象（医師記載用語）	1) スチル病（sJIA の再発） 2) スチル病（sJIA の再発）
発現日 / 持続期間	1) 202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 23）/ 78 日間 2) 202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 239）/ 17 日間
重症度 / 治験薬との因果関係	1) 重度 / 関連なし（not related） 2) 重度 / 関連なし（not related）
重篤性の判断基準	1) 入院又は入院期間の延長 2) 入院又は入院期間の延長
治験薬の処置	1) 増量 2) 中止
転帰	1) 回復 2) 回復
非重篤な有害事象	注射部位反応（6 件）
病歴（期間）	ヘノッホ・シェーンライン紫斑病（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日） アレルギー性鼻炎（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～継続中）
前治療薬（期間）	なし
併用薬[d]（期間）	prednisolone（不明～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日～継続中） sulfamethoxazole; trimethoprim（不明～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日） bilastine（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日） betamethasone valerate（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日） heparin sodium（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日） methylprednisolone sodium succinate（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日、[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日） rebamipide（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～継続中） naproxen（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～継続中）

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 2023-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スチル病（sJIA の再発）を 2 回発現した。

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 90 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 4[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 90 mg の 1 日 1 回投与を継続した。

202[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 23）、被験者は寛解状態であったが、両手首及び足首に関節炎を発現した。被験者は実施医療機関に来院し、治験分担医師が以下の所見を確認した：両側手関節背側に熱感及び腫脹があり、左手関節にはわずかな背屈制限も認められた。左第一指の近位指節間関節に軽度腫脹があり、左側外側足関節に熱感及び軽度腫脹があった。これらの関節に運動痛はなかった。治験分担医師は CRP（2.58 mg/dL）及びフェリチン（684.0 ng/mL）の上昇を考慮して sJIA の再発（1 回目）と判断し［重篤な有害事象であるスチル病（sJIA の再発）の発現］、被験者は入院した。

202[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 24）、CRP、フェリチン及びマトリックスメタロプロテアーゼ-3（MMP-3）（測定値の報告なし）が上昇した。MAS の疑いはなかった。Prednisolone 10 mg/日（202[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から開始）の経口投与を含む併用薬の投与を継続した。

202[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 25）、午後に 37.9°C の発熱が認められ、その後 36°C 台に解熱した。MAS の疑いはなかった。

202[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 27）、37.6°C の発熱が認められた。筋骨格超音波検査の結果、両側遠位指節間関節に少量の滑液が認められた。両側手関節、両側指関節、左距腓関節、左舟状骨関節に軽度の滑膜炎が認められた。両側手関節伸筋腱に腱鞘炎が認められた。

202[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 28）、朝に手の腫脹が認められた。MAS の疑いはなかった。

202[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 29）（Week 4 来院）、関節の評価によって以下の所見が認められた：左肘関節に屈曲制限があり、両側手関節に腫脹、運動痛及びわずかな背屈制限があり、ほぼすべての中手指節関節、近位指節間関節及び遠位指節間関節に腫脹及び圧痛があり、両側膝関節に腫脹、熱感及びわずかな屈曲制限があり、両側足関節に腫脹、熱感（主に外側）及びわずかな背屈

痛があった。治験責任医師は、治験薬に対する反応が不十分であると判断し、治験実施計画書に従ってアナキンラを 2 mg/kg/日（90 mg/日）から 4 mg/kg/日（180 mg/日）へ増量した。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 30）、38°C 台の発熱が依然として認められたが、関節の腫脹はわずかに改善した。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 31）、被験者は持続的な関節痛を訴えた。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 33）、38.7°C の発熱が認められた。202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 33）、ステロイドパルス療法による凝固の予防目的で、heparin sodium 7.5 mL/日の静脈内投与（同日～202[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を開始した。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 34）、スチル病（sJIA の再発）に対する治療として、methylprednisolone sodium succinate 1000 mg/日の静脈内投与（同日～202[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を開始した［メチルプレドニゾロン静注療法（IVMP）の 1 コース目］。体温は 36.3°C であった。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 35）、関節痛が改善した。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 37）、血液検査の結果、CRP（0.41 mg/dL）及びフェリチン（737.0 ng/mL）が改善した。発熱も改善した（測定値の報告なし）。スチル病（sJIA の再発）に対する治療として、prednisolone 42 mg/日を静脈内投与（同日のみ）した。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 38）、スチル病（sJIA の再発）に対する治療として、prednisolone 45 mg/日の静脈内投与（同日～202[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を開始した。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 41）、スチル病（sJIA の再発）に対する治療として、methylprednisolone sodium succinate 1000 mg/日の静脈内投与（同日～202[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を開始した（IVMP の 2 コース目）。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 44）、スチル病（sJIA の再発）に対する治療として、prednisolone 45 mg/日の静脈内投与（同日～202[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を開始した。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 48）、スチル病（sJIA の再発）に対する治療として、prednisolone 45 mg/日の経口投与（同日～202[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を開始した。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 57）、体重が変化したため、アナキンラの用量を 180 mg/日から 170 mg/日に変更した。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 58）、prednisolone 経口投与の用量を 45 mg/日から 41 mg/日に減量した（同日～202[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 72）、prednisolone 経口投与の用量を 41 mg/日から 37 mg/日に減量した（同日～202[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 85）、体重が増加したため、アナキンラの用量を 170 mg/日から 180 mg/日に変更した。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 86）、prednisolone 経口投与の用量を 37 mg/日から 33 mg/日に減量した（同日～202[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 100）、prednisolone 経口投与の用量を 33 mg/日から 29 mg/日に減量した（同日～202[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。Prednisolone を減量しても、被験者の状態は安定していた。同日、重篤な有害事象であるスチル病（sJIA の再発）が消失し、被験者は退院した。

Prednisolone 経口投与の用量を 202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 114）に 25 mg、202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 128）に 21 mg、202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 142）に 17 mg、202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 156）に 13 mg へと段階的に減量した。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 170）、アナキンラの投与量を 180 mg/日から被験者の実際の体重に基づき 190 mg/日に変更し、prednisolone 経口投与の用量を 11 mg に減量した。

Prednisolone 経口投与の用量を 202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 184）に 10 mg、202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 198）に 9 mg へとさらに減量した。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 218）の診察時、CRP が弱陽性（0.86 mg/dL）であったため、202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 219）に prednisolone の用量を 10 mg に増量した。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 239）［Week 34 来院（Visit 10）］には被験者は寛解していたが、両手首に関節炎を発症した。この時の検査結果は CRP 1.81 mg/dL、フェリチン 164.0 ng/mL、及び MMP-3 303.0 ng/mL であった。両手首に腫脹がみられ、超音波検査で活動性炎症が確認された。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 240）、prednisolone 経口投与の用量を 15 mg に増量した。

血液検査結果から被験者は sJIA の再発（2 回目）と診断され、202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 246）に入院した。アナキンラの投与は同日に中止した。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 247）、tocilizumab 400 mg/2 週間の静脈内投与を開始した。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 249）、CRP は基準値範囲内（0.10 mg/dL）となった。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 252）、両手首の腫脹が改善した。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 253）、いずれの手首にも腫脹は認められなかった。

202[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 255）、血液検査にて改善（CRP 0.02 mg/dL、MMP-3 304.0 ng/dL、フェリチン 38.0 ng/mL、D ダイマー4.1 μg/mL）が確認され、被験者は退院した。sJIA の再発の転帰は回復／消失と判断された。

治験責任医師は、重篤な有害事象であるスチル病（sJIA の再発）（1 回目）について、重症度を重度と評価し、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）」、医療機器との因果関係を「関連なし」と判断した。

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）であるスチル病（sJIA の再発）（2 回目）について、重症度を重度と評価し、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。また、寄与因子として、本試験の対象疾患の悪化を挙げた。

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2回発現した重篤な有害事象であるスチル病（sJIAの再発）は重症度がいずれも重度であった。治験責任医師の判断と一致して、治験依頼者は、これらの事象と無作為化二重盲検期間の治験薬（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（sJIA）の悪化がこれらの事象の寄与因子であり、これによってこれらの事象を説明できると考えた。

関連する臨床検査結果の一覧を以下に示す。

Parameter (Normal range) (unit)	body temperature (-) (℃)	MMP-3 (17.3-59.7) (ng/mL)	CRP (0-0.14) (mg/dL)	D-dimer (0-1.0) (μg/mL)	ferritin (6.2-138.0) (ng/mL)	Other
[redacted]/202[redacted] (Study Day 23)	-	203.0	2.58	3.2	684.0	-
[redacted]/202[redacted] (Study Day 25)	37.9 in the afternoon, then 36 range	236.0	2.24	5.1	611.0	-
[redacted]/202[redacted] (Study Day 26)	-	287.0	2.80	5.6	633.0	-
[redacted]/202[redacted] (Study Day 27)	37.6	-	-	-	-	Musculoskeletal ultrasound: small amount of synovia was recognized in bilateral DIP. Mild synovitis was recognized on bilateral wrist joints, bilateral finger joints, left talocrural joint and left talonavicular joint. Tenosynovitis was also recognized on extensor tendon of bilateral wrist joint.
[redacted]/202[redacted] (Study Day 28)	-	255.0	7.33	6.7	737.0	-
[redacted]/202[redacted] (Study Day 29)	-	304.0	5.97	8.4	809.0	-
[redacted]/202[redacted] (Study Day 30)	38 range	-	-	-	-	-
[redacted]/202[redacted] (Study Day 33)	38.7 36.3	307.0	4.67	8.6	1626.0	-
[redacted]/202[redacted] (Study Day 34)	36.3	263.0	5.23	8.3	1986.0	-
[redacted]/202[redacted] (Study Day 35)	-	141.0	2.51	4.9	1836.0	-
[redacted]/202[redacted] (Study Day 37)	-	155.0	0.41	2.4	737.0	-
[redacted]/202[redacted] (Study Day 40)	-	91.0	0.10	2.6	313.0	-

Parameter (Normal range) (unit)	body temperature (-) (℃)	MMP-3 (17.3-59.7) (ng/mL)	CRP (0-0.14) (mg/dL)	D-dimer (0-1.0) (μg/mL)	ferritin (6.2-138.0) (ng/mL)	Other
[redacted]/202[redacted] (Study Day 44)	-	136.0	0.03	-	152.0	-
[redacted]/202[redacted] (Study Day 47)	-	87.0	0.03	1.1	131.0	-
[redacted]/202[redacted] (Study Day 50)	-	78.0	<0.02	0.7	116.0	-
[redacted]/202[redacted] (Study Day 54)	-	90.0	<0.02	0.7	57.2	-
[redacted]/202[redacted] (Study Day 57)	-	143.0	<0.02	<0.5	48.2	-
[redacted]/202[redacted] (Study Day 61)	-	88.0	0.02	<0.5	32.3	-
[redacted]/202[redacted] (Study Day 64)	-	75.0	<0.02	<0.5	30.1	-
[redacted]/202[redacted] (Study Day 68)	-	98.0	<0.02	<0.5	21.0	-
[redacted]/202[redacted] (Study Day 71)	-	85.0	<0.02	<0.5	18.8	-
[redacted]/202[redacted] (Study Day 75)	-	109.0	<0.02	<0.5	18.2	-
[redacted]/202[redacted] (Study Day 78)	-	97.0	<0.02	<0.5	18.8	-
[redacted]/202[redacted] (Study Day 83)	-	93.0	<0.02	<0.5	14.8	-
[redacted]/202[redacted] (Study Day 85)	-	145.0	<0.02	<0.5	19.1	-
[redacted]/202[redacted] (Study Day 89)	-	130.0	<0.02	<0.5	17.8	-
[redacted]/202[redacted] (Study Day 92)	-	96.0	<0.02	<0.5	16.0	-
[redacted]/202[redacted] (Study Day 96)	-	95.0	<0.02	<0.5	15.7	-
[redacted]/202[redacted] (Study Day 99)	-	75.0	<0.02	<0.5	20.7	-
[redacted]/202[redacted] (Study Day 169)	-	96.0	<0.02	-	17.0	
[redacted]/202[redacted] (Study Day 183)	-	89.0	<0.02	-	15.2	
[redacted]/202[redacted] (Study Day 197)	-	117.0	0.02	-	14.5	
[redacted]/202[redacted] (Study Day 218)	-	240.0	0.86	-	83.5	
[redacted]/202[redacted] (Study Day 239)	-	303.0	1.81	-	164.0	Ultrasound examination revealed inflammation.
[redacted]/202[redacted] (Study Day 246)	-	217.0	0.23	6.0	139.0	
[redacted]/202[redacted] (Study Day 249)	-	236.0	0.10	5.3	61.9	
[redacted]/202[redacted] (Study Day 251)	-	319.0	0.04	6.1	48.2	

Parameter (Normal range) (unit)	body temperature (-) (℃)	MMP-3 (17.3-59.7) (ng/mL)	CRP (0-0.14) (mg/dL)	D-dimer (0-1.0) (μg/mL)	ferritin (6.2-138.0) (ng/mL)	Other
[redacted]/202[redacted] (Study Day 253)	-	344.0	0.03	4.7	40.2	
[redacted]/202[redacted] (Study Day 255)	-	304.0	0.02	4.1	38.0	
[redacted]/202[redacted] (Study Day 260)	-	309.0	<0.02	2.1	33.1	
Unknown	-	-	-	-	-	body height: 15[redacted] cm
Unknown	-	-	-	-	-	body height: 16[redacted] cm
Unknown	-	-	-	-	-	body height: 16[redacted] cm
Unknown	-	-	-	-	-	body weight: 4[redacted] kg
Unknown	-	-	-	-	-	body weight: 4[redacted] kg
Unknown	-	-	-	-	-	body weight: 4[redacted] kg

Abbreviations: CRP = C-reactive protein; DIP = Distal inter phalangeal; MMP-3 = Matrix metalloproteinase-3.

2.7.6.3　健康被験者を対象とした第 1 相試験（0530 試験）

添付資料 5.3.1.1.1（参考資料）

2.7.6.3.1　試験方法の概略

標題

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

実施国及び施設数

米国（1 施設）

公表文献

なし

試験期間

1991 年 11 月 [redacted] 日（最初の被験者の治験薬初回投与日）～1991 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の最終観察日）

試験の目的

- 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旧製剤（[redacted] を含まない）と新製剤（[redacted] を含む）を皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティを 3 時間かけて静脈内投与したときと比較して決定する。
- アナキンラの異なる 2 製剤を健康男性被験者にそれぞれ皮下投与したときのバイオアベイラビリティを比較する。

開発の相

第 1 相

試験方法

本試験は、非盲検、3 期、バイオアベイラビリティ試験であった。適格となった被験者は、[redacted] を含まないアナキンラの旧製剤の皮下投与（A 期）又は静脈内投与（B 期）のいずれかに無作為に割り付けられ、アナキンラ 70 mg を投与された。2 回目の投与では、1 回目と異なる投与経路で旧製剤を投与された。3 回目の投与（C 期）では、いずれの被験者も[redacted] を含むアナキンラの新製剤を皮下投与された。被験者ごとに、治験薬の投与間に、1 週間以上のウォッシュアウト期間を設けた。

被験者数

12 例の健康被験者を対象に実施した。

対象

(1) 選択基準

1) 年齢が 18～35 歳の者
2) すべての病歴と身体検査［バイタルサイン、乳房検査、通常の臨床検査（血液学、血液生化学及び尿検査)］に基づいて良好な健康状態である者
3) 女性である場合、不妊手術（子宮摘出術及び両側卵管結紮術を含む）を受け、血清妊娠検査が陰性である者
4) 1983 年のメトロポリタン生命保険表（0530 試験 CSR Appendix A-1 治験実施計画書 APPENDIX 1A）に基づき、体重が身長に対する理想体重から±15%の範囲内である者
5) 尿薬物検査が陰性である者
6) 本試験への参加に書面で同意した者

(2) 除外基準

1) 慢性疾患の既往歴又は慢性的な薬物治療歴のある者
2) 試験開始前 3 ヵ月以内に重大な病気の既往歴がある者
3) 冠動脈疾患又は脳血管疾患を含む心血管異常の既往がある者
4) 血栓性疾患、糖尿病、その他の内分泌障害、又は肝臓、腎臓若しくは胆嚢の機能障害の既往がある者
5) 本試験開始前 7 日以内に処方薬を使用した者、投与前 48 時間以内に非処方薬を使用した者、又は本試験中に薬物治療が必要と予測される者
6) アナキンラの初回投与前 30 日以内に他の治験薬の投与を受けた者
7) 過去に本試験に参加した者
8) 過去 3 ヵ月以内にタバコ製品を使用した者
9) 投与前 48 時間以内にエタノールを摂取した者

治験薬（用法及び用量、投与期間）

(1) 治験薬

本試験ではアナキンラの旧製剤と新製剤を使用した。新製剤には[redacted]が添加されていた。各製剤の組成を表 2.7.6.3-1 に示す。旧製剤は、皮下投与前に治験実施計画書に従って無菌条件下で 70 mg/mL に希釈した。希釈には、アナキンラを含まない旧製剤と同様の成分のプラセボ製剤を使用した。

表 2.7.6.3-1 各製剤の組成

Component	ANAKINRA Original formulation (Lot No. [redacted])	ANAKINRA New formulation (Lot No. [redacted])
ANAKINRA per 1 mL vial	[redacted]mg/mL	70 mg/mL
Sodium chloride	[redacted]mM	140 mM

Component	ANAKINRA Original formulation (Lot No. [redacted])	ANAKINRA New formulation (Lot No. [redacted])
Ethylene diamine tetra-acetic acid (EDTA)	[redacted]mM	0.5 mM
Citric acid	[redacted]mM	10 mM
Polysorbate-80	[redacted]	0.1% w/w

Abbreviation: EDTA = Ethylenediaminetetraacetic acid.
Source: 0530 CSR Clinical study safety summary Table B

(1) 用法及び用量、投与期間

被験者はA期、B期、C期にそれぞれ1回ずつ治験薬の投与を受けた。

1) A期

旧製剤（[redacted]を含まない）のアナキンラ1.0 mL（70 mg）を上腕後部に単回皮下投与した。

2) B期

旧製剤のアナキンラ70 mgを100 mLの生理食塩水で希釈し、3時間かけて単回静脈内投与した。

3) C期

新製剤（[redacted]を含む）のアナキンラ1.0 mL（70 mg）を上腕後部に単回皮下投与した。

評価項目

(1) 薬物動態

薬物動態（PK）評価用の血液検体の採取を治験薬投与後24時間に頻回に実施し、PKパラメータを算出した。

(2) 安全性

1) 有害事象
2) 身体所見
3) バイタルサイン
4) 臨床検査値
5) 抗体検査

統計解析方法

(1) 解析対象集団

安全性の解析には、12例全例を含めた。

(2) 解析手法

1) 薬物動態

アナキンラの血漿中濃度の推移は統計学的モーメント理論を用いて解析した。血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（AUC）及び1次モーメント曲線下面積（AUMC）は標

準的な手法を用いて推定した。上昇するアナキンラの血漿中濃度に対しては線形台形法を用い、低下するアナキンラの血漿中濃度に対しては対数台形法を用いた。AUC 及び AUMC は、アナキンラの血漿中濃度-時間曲線の終末部分の対数線形回帰に基づき、無限大までを外挿した。PK パラメータ［定常状態での分布容積（V_{ss}）、静脈内投与時の血漿クリアランス（CL）、平均滞留時間（MRT）並びに皮下投与時のバイオアベイラビリティ及び平均吸収時間（MAT）］は、統計学的モーメント理論に基づき算出した。終末相半減期（$t_{1/2\beta}$）はアナキンラの血漿中濃度の消失速度定数を用いて算出した。

2) 安全性

有害事象は Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms（COSTART）を用いてコーディングした。有害事象名の和訳に際し、参考として ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.27.1 を用いた。

2.7.6.3.2 試験の結果の要約

2.7.6.3.2.1 被験者の内訳

試験に組み入れた 12 例のうち、11 例が 3 つの投与期を完了した。試験を完了しなかった 1 例は A 期及び B 期でアナキンラを投与された後に試験を中止し、C 期の投与を受けなかった。当該被験者の中止理由は、個人的な理由であった。

2.7.6.3.2.2 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

すべての被験者は男性で、平均年齢（標準偏差）は 23.8（3.5）歳であり、年齢の範囲は 20～30 歳であった。9 例は白人で、3 例がヒスパニックであった。

2.7.6.3.2.3 薬物動態

PK の結果から、新製剤を皮下投与したときのアナキンラの絶対的バイオアベイラビリティ及び吸収速度は、旧製剤を投与したときと比較して向上したことが示された。

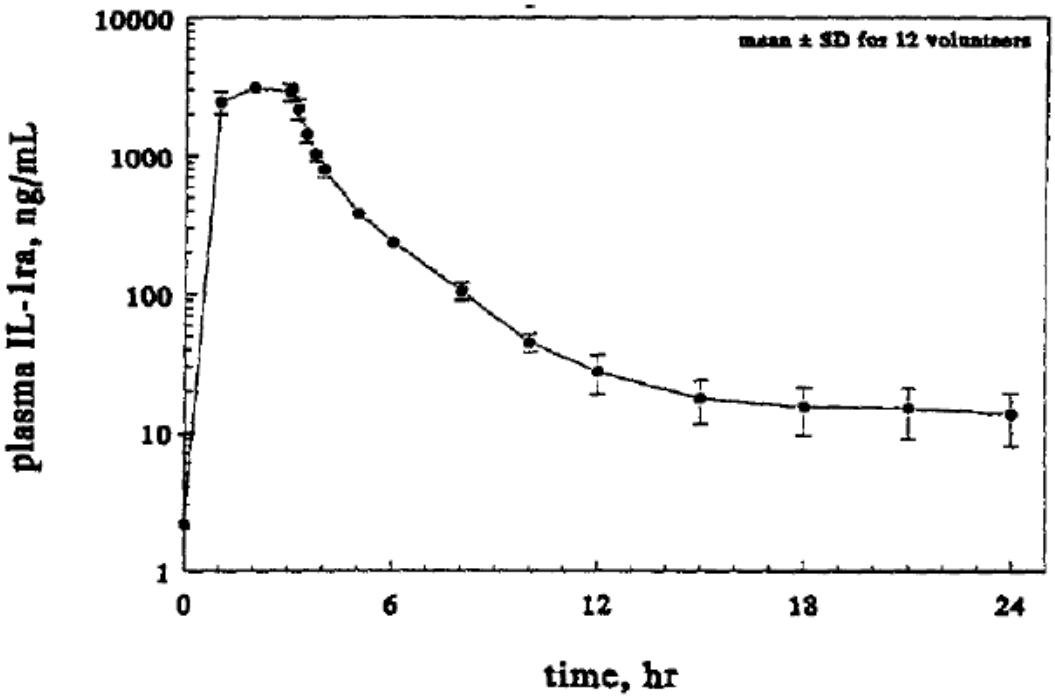
アナキンラ 70 mg を健康被験者に 3 時間かけて静脈内投与したときのアナキンラの血漿中濃度の推移を図 2.7.6.3-1、PK パラメータを表 2.7.6.3-2 に示す。アナキンラ 70 mg を健康被験者に 3 時間かけて静脈内投与したときの結果から、アナキンラは血漿から急速に消失することが示された。持続静脈内投与時の MRT（$MRT_{infusion}$）の平均値（標準偏差）は 3.8（0.6）時間、静脈内ボーラス投与時の MRT の推定値（MRT_{bolus}）の平均値（標準偏差）は 2.3（0.6）時間であり、アナキンラの急速な消失が反映されていた。アナキンラの持続静脈内投与時の $t_{1/2\beta}$ の平均値（標準偏差）は 12（5）時間であった。V_{ss} の平均値（標準偏差）は 15（3）L［0.20（0.04）L/kg］であった。アナキンラの CL の平均値（標準偏差）は 113（14）mL/min［1.5（0.2）mL/min/kg］であり、アナキンラは血漿から速やかに除去された。血漿 CL 及び V_{ss} は体重と相関しなかった。

アナキンラ 70 mg の旧製剤及び新製剤を皮下投与したときの血漿中濃度の推移を図 2.7.6.3-2 に、PK パラメータを表 2.7.6.3-3 に示す。アナキンラの皮下投与時の MRT（$MRT_{s.c.}$）の平均値

は 8～9 時間であり、MRT_{bolus}（約 2 時間）と比較して顕著に長かった。よって、皮下吸収過程が血漿からのアナキンラ消失の律速因子であることが示された。これは、MAT の平均値が約 6～7 時間であったことと一貫していた。皮下投与時のアナキンラの $t_{1/2\beta}$ は 2～3 時間であった。

皮下投与時のアナキンラの最高濃度（C_{max}）の平均値（標準偏差）は、旧製剤［759（149）ng/mL］と比較して[redacted]を含む新製剤投与時の方が高かった［852（129）ng/mL］。一方で、最高濃度到達時間（T_{max}）の平均値には差がなかった［新製剤：4.64（1.96）時間、旧製剤：4.91（1.76）時間］。皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティ［皮下投与時の薬物濃度-時間曲線下面積（$AUC_{s.c.}$）/静脈内投与時の薬物濃度-時間曲線下面積（$AUC_{i.v.}$）］の平均値は、旧製剤［83.7（14.7）%］と比較して[redacted]を含む新製剤でやや高かった［95.4（11.0）%］。旧製剤と比較して、新製剤で MRT の平均値が約 8%減少し、MAT の平均値が約 10%減少したことから、新製剤の吸収速度は旧製剤よりも早いことが示された。

図 2.7.6.3-1 アナキンラ 70 mg を 3 時間かけて静脈内投与したときの血漿中濃度の推移



Abbreviations: IL-1ra = Interleukin-1 receptor antagonist; SD = Standard deviation.
Source: 0530 CSR Figure 1

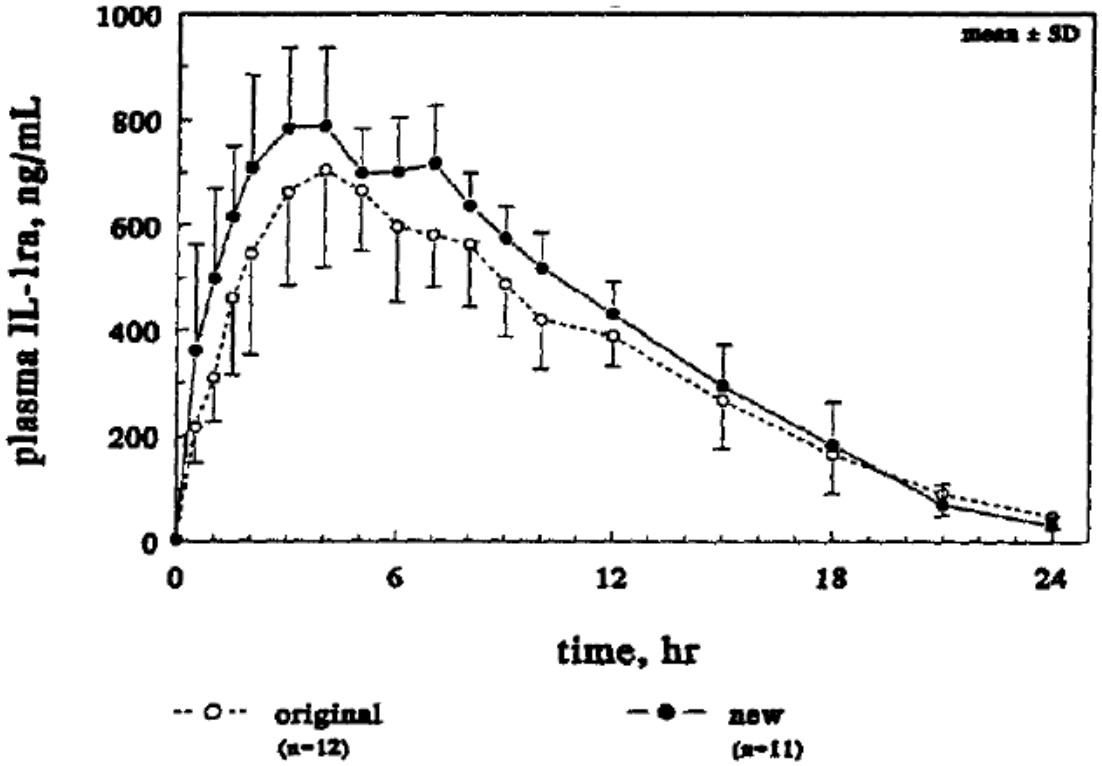
表 2.7.6.3-2 アナキンラ 70 mg を 3 時間かけて静脈内投与したときの PK パラメータ

Parameter	Mean ± SD*	Mean ± SD**
Number of subjects	12	11
Age, yr	23.8 ± 3.5	23.8 ± 3.7
Weight, kg	75.7 ± 8.9	77.0 ± 8.1

Parameter	Mean ± SD*	Mean ± SD**
Height, m	70.3 ± 2.6	70.4 ± 2.7
24-hr creatinine clearance, mL/min	103 ± 22	106 ± 25
Maximum measured plasma IL-1ra, ng/mL	3190 ± 285	3190 ± 299
Steady-state distribution volume, liter	15.2 ± 3.1	15.1 ± 3.3
Steady-state distribution volume, liter/kg	0.202 ± 0.041	0.196 ± 0.037
Clearance, mL/min	113 ± 14	115 ± 14
Clearance, mL/min/kg	1.51 ± 0.22	1.50 ± 0.23
Mean residence time for the infusion, hr	3.79 ± 0.64	3.74 ± 0.65
Mean residence time for an equivalent bolus, hr	2.29 ± 0.64	2.24 ± 0.65
Apparent elimination half-life, hr	12.3 ± 5.0	11.7 ± 4.9
AUC, (ng/ml)hr	10400 ± 1170	10300 ± 1150

Abbreviations: AUC = Area under the curve; IL-1ra = Interleukin-1 receptor antagonist; PK = Pharmacokinetics; SD = Standard deviation.
* mean ± SD for all 12 subjects who entered the study
** mean ± SD for the subset of subjects who completed the entire study (of the 12 subjects who entered the study, subject [redacted] did not receive treatment C [s.c. administration of the new formulation])
Source: 0530 CSR Table I

図 2.7.6.3-2 アナキンラ 70 mg を皮下投与したときの血漿中濃度の推移



Abbreviations: IL-1ra = Interleukin-1 receptor antagonist; SD = Standard deviation.
Source: 0530 CSR Figure 2

表 2.7.6.3-3 アナキンラ 70 mg の 2 つの製剤を皮下投与したときの PK パラメータ

Parameter	Treatment A Original formulation without polysorbate-80		Treatment C New formulation with polysorbate-80
	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD
Number of subjects	12	11*	11*
Age, yr	23.8 ± 3.5	23.8 ± 3.7	23.8 ± 3.7
Weight, kg	75.7 ± 8.9	77.0 ± 8.1	77.0 ± 8.1
Height, m	70.3 ± 2.6	70.4 ± 2.7	70.4 ± 2.7
Maximum measured plasma rhIL-1ra, ng/mL	762 ± 142	759 ± 149	852 ± 129**
Time to measured maximum plasma rhIL-1ra, hr	4.83 ± 1.70	4.91 ± 1.76	4.64 ± 1.96
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng/mL) hr	8280 ± 667	8250 ± 686	9630 ± 648**
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng/mL) hr	8540 ± 735	8490 ± 750	9730 ± 667**
Absolute bioavailability, %	83.2 ± 14.1	83.7 ± 14.7	95.4 ± 11.0**
Mean residence time for the s.c. injection, hr	9.14 ± 1.32	9.08 ± 1.36	8.39 ± 0.95**
Mean absorption time, hr	6.86 ± 1.26	6.84 ± 1.32	6.15 ± 1.07**
Apparent elimination half-life, hr	3.23 ± 1.07	3.13 ± 1.06	2.31 ± 0.19**

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}24h}$ = Area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hours; $AUC_{0\text{-}\infty}$ = Area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity; PK = Pharmacokinetics; rhIL-1ra = Recombinant human interleukin-1 receptor antagonist; s.c. = Subcutaneous; SD = Standard deviation.
* mean ± SD for the subset of subjects who completed the entire study (of the 12 subjects who began the study, subject [redacted] did not receive treatment C [s.c. administration of the new formulation])
** Treatment C (new formulation) different from Treatment A (original formulation), 11 subjects, paired Student's t, $p < 0.05$
Source: 0530 CSR Table II

2.7.6.3.2.4 安全性

2.7.6.3.2.4.1 曝露状況

12 例のうち、11 例がすべての投与期を完了した。残りの 1 例は、A 期及び B 期でアナキンラを投与されたものの、C 期で投与を受けなかった。

表 2.7.6.3-4 治験薬の曝露状況

Treatment group	Number of subjects exposed
Original ANAKINRA formulation, 70 mg	
SC dose	12
IV dose	12
New ANAKINRA formulation, 70 mg	
SC dose	11

Abbreviations: IV = Intravenous; SC = Subcutaneous.
Source: 0530 CSR Clinical study safety summary Table A

2.7.6.3.2.4.2 有害事象

有害事象は、旧製剤を皮下投与した 12 例中 4 例及び静脈内投与した 12 例中 3 例で認められた（表 2.7.6.3-5）。新製剤を皮下投与したときには有害事象は認められなかった。すべての有害事象の重症度は軽度から中等度であった。最も多く認められた有害事象は頭痛であり、旧製剤を静脈内投与した 2 例及び皮下投与した 1 例で認められた。治験薬とおそらく関連ありと判断された有害事象は注射部位疼痛のみであり、旧製剤を皮下投与された 1 例で認められた。

表 2.7.6.3-5 有害事象を発現した被験者数（発現割合）

Body system Preferred term	ANAKINRA 70 mg		
	Original formulation SC dose	Original formulation IV dose	New formulation SC dose
ANY ADVERSE EVENT	4 (33)	3 (25)	0 (0)
一般・全身障害	1 (8)	2 (17)	0 (0)
頭痛	1 (8)	2 (17)	0 (0)
投与部位の状態	1 (8)	0 (0)	0 (0)
疼痛	0 (0)	1 (8)	0 (0)
胃腸障害	0 (0)	1 (8)	0 (0)
悪心	0 (0)	1 (8)	0 (0)
筋骨格系障害	1 (8)	0 (0)	0 (0)
不随意性筋収縮	1 (8)	0 (0)	0 (0)
神経系障害	1 (8)	0 (0)	0 (0)
頭部ふらふら感	1 (8)	0 (0)	0 (0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0)	1 (8)	0 (0)
発疹	0 (0)	1 (8)	0 (0)
感染症および寄生虫症	1 (8)	0 (0)	0 (0)
結膜炎	1 (8)	0 (0)	0 (0)

Abbreviations: IV = Intravenous; SC = Subcutaneous.
Source: 0530 CSR Clinical study safety summary Table C

2.7.6.3.2.4.2.1 死亡

死亡は認められなかった。

2.7.6.3.2.4.2.2 重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.3.2.4.2.3 投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.6.3.2.4.3　その他の安全性評価項目

2.7.6.3.2.4.3.1　臨床検査値

血中尿素窒素、クロール、クレアチニン、ナトリウム、総タンパク質及び血小板の平均値に変化が認められたものの、いずれも臨床的に重要な変化ではなかった。これらの臨床検査のうち、総タンパク質異常が旧製剤を投与した 3 例で認められたことを除き、いずれの検査値も正常範囲であった。

いずれの被験者にも抗アナキンラ抗体は認められなかった。

2.7.6.3.2.4.3.2　バイタルサイン

心拍数、呼吸数、血圧及び体温の平均値に臨床的に重要な変化は認められなかった。旧製剤を投与した 1 例で心拍数の低下（投与前：76 bps、投与後：48 bps）が認められたものの、その他のバイタルサインに目立った変化はなく、当該被験者で有害事象は認められず、併用薬の使用はなかった。

2.7.6.3.3　結論

- 絶対的バイオアベイラビリティの平均値（標準偏差）は、旧製剤で 83.7（14.7）%、新製剤で 95.4（11.0）%であった。また、旧製剤と比較して、新製剤では MRT の平均値が約 8%減少し、MAT の平均値が約 10%減少した。これらの PK の結果から、[redacted] を含む新製剤を皮下投与したときのアナキンラの絶対的バイオアベイラビリティ及び吸収速度は、旧製剤を投与したときと比較して向上したことが示された。
- アナキンラ 70 mg を健康被験者に単回投与したときの忍容性は概ね良好であった。
- 本試験では重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。
- 治験薬とおそらく関連ありと判断された有害事象は、注射部位疼痛（1 例、旧製剤の皮下投与）のみであった。アナキンラの新製剤の皮下投与では有害事象は認められなかった。
- バイタルサイン及び臨床検査値の結果に臨床的に重要な変化は認められなかった。

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）

添付資料 5.3.3.1.1（参考資料）

2.7.6.4.1　試験方法の概略

標題

健康被験者を対象にインターロイキン-1 受容体アンタゴニストを単回漸増静脈内投与したときの安全性、薬物動態、抗原性及び *E. coli* 由来のエンドトキシン血症に対する作用を評価する非盲検試験

実施国及び施設数

米国（1 施設）

公表文献

Granowitz EV, Porat R, Mier JW, Pribble JP, Stiles DM, Bloedow DC, et al. Pharmacokinetics, safety and immunomodulatory effects of human recombinant interleukin-1 receptor antagonist in healthy humans. Cytokine. 1992;4:353-360.

試験期間

19[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の組入れ日）～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の試験完了日）

試験の目的

本試験では、健康被験者を対象に遺伝子組換えヒトインターロイキン-1 受容体アンタゴニスト（rhIL-1Ra）であるアナキンラを静脈内投与したときの安全性、薬物動態（PK）及び抗原性、並びに *E. coli* 由来のエンドトキシン血症に対するアナキンラの作用を評価することを目的とした。

開発の相

第 1 相

試験方法

本試験は、健康被験者を対象に *E. coli* 由来のエンドトキシンを非併用又は併用下で単回漸増静脈内投与したアナキンラを評価する非盲検試験であった。本試験はスクリーニング期間（最長 3 週間）、投与期間（投与 72 時間後まで）及び追跡調査期間（投与 2～6 週間後に 1 回来院）で構成された。

被験者は治験薬の投与前日の夜から 24 時間治験実施医療機関に入院した。投与後 24 時間及び 72 時間に来院し評価を実施した。また、投与期間完了 2～6 週間後に追加の評価を実施した。

アナキンラ及びプラセボは、3 時間かけて静脈内投与した。エンドトキシンは、静脈内ボーラス投与した。アナキンラ+エンドトキシン併用ではエンドトキシン投与後にアナキンラを投与した。被験者はプラセボ（生理食塩液）、アナキンラ単独（1.0、2.0、3.0、5.0、7.0 又は 10.0 mg/kg

の 6 用量のうち 1 つ)、エンドトキシン単独（3.0 ng/kg）又はアナキンラ（1.0、5.0 又は 10.0 mg/kg の 3 用量のうち 1 つ）+エンドトキシン（3.0 ng/kg）を投与された。

被験者数

(1)　計画時

完了被験者数：最低 39 例

(2)　解析時

組入れ被験者数：43 例［プラセボ群 4 例、アナキンラ単独群 25 例（1.0 mg/kg：3 例、2.0 mg/kg：6 例、3.0 mg/kg：4 例、5.0 mg/kg：4 例、7.0 mg/kg：4 例、10.0 mg/kg：4 例)、エンドトキシン単独群 5 例、アナキンラ（1.0、5.0 又は 10.0 mg/kg）+エンドトキシン群 9 例（各用量 3 例)］

当初、アナキンラ単独投与は各用量 3 例の予定であった。アナキンラ 2.0 mg/kg 投与で肝機能検査値の上昇が認められたため、3 例の被験者を追加し、その後の各用量の被験者数を 3 例から 4 例に変更した。エンドトキシン単独投与は、最初の 3 例でばらつきが認められたため、2 例の被験者を追加した。

対象

年齢 18 歳以上 30 歳以下の男性被験者を本試験の対象とした。

(1)　選択基準

1) 健康で本試験で得られたデータの解釈を妨げるような活動性の医学的問題がない者
2) ヒト免疫不全ウイルスが陰性である者
3) 試験に関連する処置を実施する前に文書による同意書を提出した者
4) 試験の開始から 24 時間治験実施医療機関に入院し、治験薬の投与 72 時間後及び投与 2～6 週間後に追跡調査のため来院することが可能な者

(2)　除外基準

1) アナキンラ又はエンドトキシンに対するアレルギーの記録がある者
2) 腎臓、肝臓、心臓、内分泌、血液、神経系、免疫性又はその他の全身性疾患の重大な既往歴がある者（治験責任医師による判断）
3) スクリーニング期間前 30 日以内に外科手術、重大な熱傷又は敗血症の既往歴がある者
4) 試験開始前 24 時間以内にアスピリン、その他の非ステロイド性抗炎症薬、アセトアミノフェン又はグルココルチコイドを服用した者
5) 最近のアルコール又は薬物乱用の既往歴がある者
6) 文書による同意書、試験治療下で発現した有害事象（TEAE）に関する情報、又はアナキンラ若しくはエンドトキシンに対する耐性に関する情報を提出できないような知的能力の程度に制限がある者
7) スクリーニング前 30 日以内に治験薬又は医療機器を使用した他の治験に参加した者

治験薬（用法及び用量、投与期間）

(1) 治験薬

アナキンラ注射溶液（200 mg/mL）、エンドトキシン注射溶液（250 ng/mL）、プラセボ（生理食塩液）

(2) 用法及び用量、投与期間

アナキンラ単独：アナキンラ 1.0、2.0、3.0、5.0、7.0 又は 10.0 mg/kg を 3 時間かけて静脈内投与した。

アナキンラ+エンドトキシン併用：エンドトキシン 3.0 ng/kg を静脈内ボーラス投与後、アナキンラ 1.0、5.0 又は 10.0 mg/kg を 3 時間かけて静脈内投与した。

エンドトキシン単独：エンドトキシン 3.0 ng/kg を静脈内ボーラス投与後、プラセボ（生理食塩液）を 3 時間かけて静脈内投与した。

プラセボ：生理食塩液を 3 時間かけて静脈内投与した。

評価項目

(1) 薬物動態

投与後 0.5、0.75、1.0、1.5、2.0、3.0、3.25、3.5、4.0、4.5、5.0、6.0、7.0、8.0、9.0、10.0、11.0 及び 12.0 時間に得られた血漿中濃度データから PK パラメータを計算した。

(2) 安全性

TEAE、身体所見、臨床検査及び抗原性プロファイルより安全性を評価した。

(3) 抗原性

血清検査でインターロイキン-1 受容体アンタゴニスト（IL-1Ra）に対する抗体の発現を評価した。

統計解析方法

(1) 解析対象集団

本試験は、43 例の健康被験者を対象に実施した。

(2) 解析手法

1) 薬物動態

アナキンラ濃度は酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）を用いて血漿及び尿の検体を測定した。なお、ELISA ではアナキンラと内在性 IL-1Ra を区別しないため、解析結果は IL-1Ra 濃度として得られた。血漿中アナキンラ濃度に対する時間曲線は統計学的モーメント理論を用いて解析した。血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（AUC）及びモーメント曲線下面積（AUMC）は標準的な方法（Gibaldi and Perrier 1982）を用いて推定した。血漿中アナキンラ濃度の上昇は線形台形法を用い、低下は対数台形法を用いた。AUC 及び AUMC は終末相の血漿中アナキンラ濃度に対する時間曲線の対数線形回帰に基づいて無限大まで外挿した。PK パラメータは統計学的モーメント理論（Gibaldi and Perrier 1982）に基づいて、以下のように算出した。

- 定常状態での分布容積：V_{ss} = [Dose/AUC]･[(AUMC/AUC) - (infusion time/2)]

- 血漿クリアランス：血漿 CL = dose/AUC
- 持続静脈内投与時の平均滞留時間：$MRT_{infusion}$ = AUMC/AUC
- 静脈内ボーラス投与時の平均滞留時間の推定値：$MRT_{bolus} = MRT_{infusion}$ - (infusion time/2)

終末相半減期（$t_{1/2}$）は $t_{1/2\beta} = 1n(2) / \beta$ で算出し、β は血漿中アナキンラ濃度の終末相の消失速度定数とした。β は血漿中アナキンラ濃度に対する時間曲線から終末 4 ポイントのデータを対数線形回帰に基づいて推定した。

2) 安全性

身体所見、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）及び TEAE のデータを収集し、記述統計量を用いて解析した。TEAE を発現した被験者数及び TEAE の種類は投与群別に要約した。臨床検査値はスクリーニング期間中の測定値と比較した。また、ベースラインから各評価時点までの値の散布図を作成し、外れ値を特定した。有害事象は Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms（COSTART）を用いてコーディングした。有害事象名の日本語訳に際し、参考として ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.27.1 を用いた。

2.7.6.4.2 試験の結果の要約

2.7.6.4.2.1 被験者の内訳

本試験では、43 例の被験者が組み入れられて、11 投与群のいずれかの投与に割り付けられ、治験薬の投与を受けた。試験を中止した被験者はいなかった。

2.7.6.4.2.2 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.4-1 に示す。本試験では、年齢 18 歳以上 30 歳以下の男性被験者を組み入れた。全体の年齢の平均値（標準偏差）は 24.5（2.5）歳であり、いずれの投与群でも同様であった。平均体重は、プラセボ群の 1 例を除くと同様であった。本被験者の体重は 110 kg であり、他の投与群の最大値と比較して約 20 kg 大きい値であった。人種は、白人/ヒスパニック系が 38 例、アジア人が 3 例、不明が 2 例であった。

表 2.7.6.4-1 人口統計学的特性

Characteristic	Statistic	Placebo (N=4)	ANIRIL Alone@ (N=25)	Endotoxin Alone (N=5)	ANIRIL + Endotoxin (N=9)	All Treatments@ (N=43)
Age (years)	n	4	25	5	9	43
	Mean	25 75	24.24	23.80	25.00	24 49
	Median	24 5	24.0	24 0	25.0	24 0
	S D.	2 87	2.22	3 77	2 65	2 53
	Min ,Max.	24,30	20,29	18,28	22,30	18,30
Race						
Caucasian/Hispanic	n (%)	3 (75)	21 (84)	5 (100)	9 (100)	38 (88)
Asian	n (%)	1 (25)	2 (8)	0	0	3 (7)
Weight (kg)	n	4	25	5	9	43
	Mean	83 55	76 36	75.94	74 46	76 59
	Median	77 60	75.20	77.40	74 50	75 20
	S D	19.35	10.33	6.11	6 24	10 21
	Min.,Max	69.0,110 0	57.7,90.4	69.4,82 9	62.7,81 0	57 7,110 0

@ Subjects [redacted] and [redacted] on ANIRIL alone have declined to state their race.

Abbreviation: ANTRIL=anakinra
Source: 0503 CSR Clinical study safety summary Table 1

2.7.6.4.2.3 薬物動態

人口統計学的特性及びアナキンラの PK パラメータを表 2.7.6.4-2（アナキンラ単独投与被験者）及び表 2.7.6.4-3（エンドトキシン単独投与被験者、アナキンラ+エンドトキシン併用投与被験者）に、血漿中アナキンラ濃度の推移を図 2.7.6.4-1（アナキンラ単独投与被験者）及び図 2.7.6.4-2（エンドトキシン単独投与被験者、アナキンラ+エンドトキシン併用投与被験者）に示す。アナキンラ 1.0～10.0 mg/kg を投与したときのアナキンラの最高濃度（C_{max}）の平均値（標準偏差）は、2910（25）～28500（4000）ng/mL の範囲であった。C_{max} 及び AUC は、用量に比例して増加した。アナキンラ単独投与でのアナキンラの PK は線形であり、用量の影響を受けず、アナキンラ単独投与全体の V_{ss}［平均値（標準偏差）、以下同様］は 0.155（0.029）L/kg、血漿 CL は 1.99（0.24）mL/min/kg、$t_{1/2}$ は 2.08（0.45）時間であった。

アナキンラ+エンドトキシン併用投与での血漿中の平均滞留時間は、アナキンラ単独投与と比較してわずかな減少が認められたが、他の PK パラメータではエンドトキシンとの併用投与による変化は認められなかった。

血漿 CL 値は、腎クリアランスのメカニズムと一致しているが、尿中に回収されるアナキンラはごくわずかであった。

エンドトキシン単独投与では、IL-1Ra の産生が引き起こされ、その結果、内在性 hIL-1Ra の血漿中濃度が増加した。

表 2.7.6.4-2 人口統計学的特性及びアナキンラの PK パラメータ（アナキンラ単独投与被験者）

Parameter	Saline	Dose of ANTRIL						
		1 mg/kg	2 mg/kg	3 mg/kg	5 mg/kg	7 mg/kg	10 mg/kg	All doses
Number of subjects	4	3	6	4	4	4	4	25
age (yrs)	25.8 (2.9)	24.3 (0.6)	23.8 (1.9)	22.5 (1.3)	25.8 (2.2)	26.0 (2.7)	23.3 (2.5)	24.2 (2.2)
weight (kg)	83.8 (19.1)	78.7 (18.7)	83.3 (8.4)	75.0 (4.9)	71.6 (11.7)	74.9 (10.0)	71.6 (10.1)	76.3 (10.5)
CL_{cr} (mL/min)	162 (50.7)	112 (19.6)	149 (29.3)	121 (4.12)	109 (19.3)	99.0 (9.90)	126 (11.3)	122 (25)
C_{max} (ng/mL)	0.595 (0.256)	2910 (25)	6390 (1510)	7350 (790)	15300 (1400)	23600 (2800)	28500 (4000)	NA
AUC	4.12 (1.13)	8960 (190)	16700 (2600)	22000 (2000)	43500 (4600)	66300 (4300)	82400 (4000)	NA
V_{ss} (L)	NA	11.6 (5.9)	12.8 (2.8)	12.3 (2.1)	11.6 (2.0)	11.0 (3.7)	11.5 (3.0)	11.9 (3.0)
V_{ss} (L/kg)	NA	0.145 (0.056)	0.154 (0.030)	0.163 (0.022)	0.164 (0.031)	0.145 (0.033)	0.158 (0.020)	0.155 (0.029)
CL (mL/min)	NA	146 (34)	170 (31)	171 (12)	136 (8)	132 (19)	145 (21)	152 (26)
CL (mL/min/kg)	NA	1.86 (0.04)	2.04 (0.30)	2.29 (0.22)	1.93 (0.21)	1.77 (0.12)	2.03 (0.10)	1.99 (0.24)
% of dose in urine	NA	ND	0.000769 (0.00141)	0.0300 (0.0300)	0.00254 (0.00279)	0.306 (0.368)	3.31 (3.51)	3.97 (3.29)
$MRT_{infusion}$	NA	2.81 (0.53)	2.77 (0.21)	2.69 (0.17)	2.92 (0.24)	2.87 (0.27)	2.80 (0.17)	2.81 (0.25)
$MRT_{i.v.}$	NA	1.31 (0.53)	1.27 (0.21)	1.19 (0.17)	1.42 (0.24)	1.37 (0.27)	1.30 (0.17)	1.31 (0.25)
beta (hr^{-1})	NA	0.308 (0.095)	0.369 (0.090)	0.438 (0.090)	0.327 (0.063)	0.314 (0.044)	0.314 (0.013)	0.348 (0.080)
$t_{1/2}$beta	NA	2.43 (0.86)	1.95 (0.35)	1.63 (0.34)	2.19 (0.48)	2.24 (0.29)	2.21 (0.10)	2.08 (0.45)

CL_{cr} = creatinine plasma clearance
C_{max} = maximum IL-1ra plasma concentrations
AUC = area under the plasma IL-1ra concentration vs time curve
V_{ss} = steady state volume of distribution
CL = IL-1ra plasma clearance
$MRT_{infusion}$ = mean residence time for infusion
$MRT_{i.v.}$ = mean residence time for intravenous bolus equivalent to infusion
beta = rate constant for the terminal decline in plasma IL-1ra concentrations
$t_{1/2}$beta = IL-1ra terminal elimination half-life

Abbreviation: ANTRIL=anakinra
Source: 0503 CSR Final Pharmacokinetic report Table 1

表 2.7.6.4-3 人口統計学的特性及びアナキンラの PK パラメータ
（エンドトキシン単独投与被験者及びアナキンラ+エンドトキシン併用投与被験者）

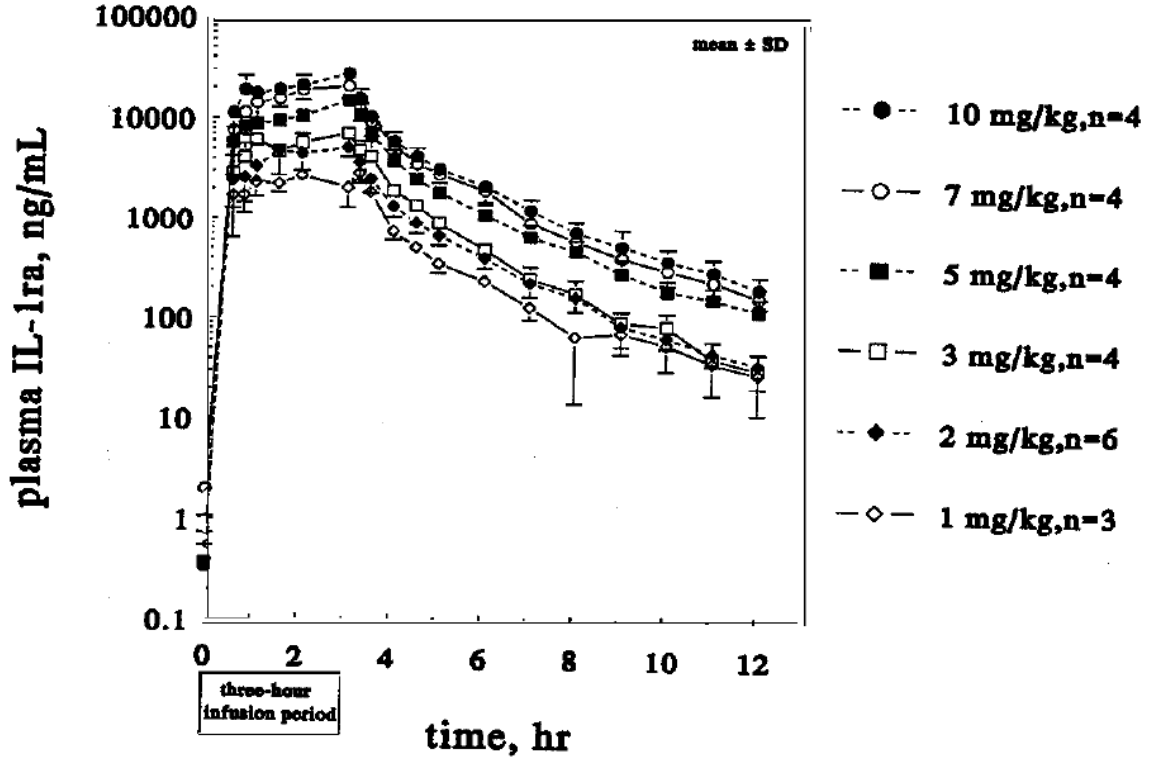
Parameter†	Endotoxin alone‡	Dose of ANTRIL plus endotoxin‡			
		1 mg/kg	5 mg/kg	10 mg/kg	All doses
Number of subjects	5	3	3	3	9
age (yrs)	23.8 (3.8)	23.0 (0.0)	28.0 (2.0)	24.0 (1.7)	25.0 (2.7)
weight (kg)	76.5 (5.8)	69.1 (6.0)	73.9 (6.1)	80.7 (1.3)	74.5 (6.7)
Cl_{cr} (mL/min)	125 (33)	133 (34)	117 (49)	158 (36)	136 (39)
C_{max} (ng/mL)	159 (36)	2660 (730)	15300 (5200)	32200 (9300)	NA
AUC	540 (158)	7160 (1240)	39700 (10100)	78900 (15800)	NA
V_{ss} (L)	NA	11.0 (1.6)	11.3 (4.1)	11.2 (1.7)	11.2 (2.4)
V_{ss} (L/kg)	NA	0.161 (0.036)	0.151 (0.042)	0.139 (0.022)	0.150 (0.032)
CL (mL/min)	NA	163 (24)	165 (61)	174 (30)	168 (37)
CL (mL/min/kg)	NA	2.37 (0.38)	2.21 (0.64)	2.16 (0.39)	2.25 (0.45)
% of Dose in urine	NA	0.00120 (0.00208)	0.146 (0.232)	0.225 (0.209)	3.43 (4.05)
$MRT_{infusion}$	NA	2.63 (0.15)	2.64 (0.11)	2.57 (0.03)	2.62 (0.10)
MRT_{iv}	NA	1.13 (0.14)	1.14 (0.11)	1.07 (0.03)	1.12 (0.10)
beta (hr^{-1})	0.232 (0.021)	0.408 (0.044)	0.346 (0.051)	0.273 (0.030)	0.343 (0.069)
$t_{1/2}$beta	3.01 (0.28)	1.71 (0.19)	2.03 (0.30)	2.56 (0.28)	2.10 (0.43)

† Cl_{cr} = creatinine plasma clearance
C_{max} = maximum IL-1ra plasma concentrations
AUC = area under the plasma IL-1ra concentration vs time curve
V_{ss} = steady state volume of distribution
CL = IL-1ra plasma clearance

† $MRT_{infusion}$ = mean residence time for infusion
MRT_{iv} = mean residence time for intravenous bolus equivalent to infusion
beta = rate constant for the terminal decline in plasma IL-1ra concentrations
$t_{1/2}$beta = IL-1ra terminal elimination half-life
‡ Endotoxin was administered at a dose of 3 ng/kg in the endotoxin alone and endotoxin plus ANTRIL treatment groups

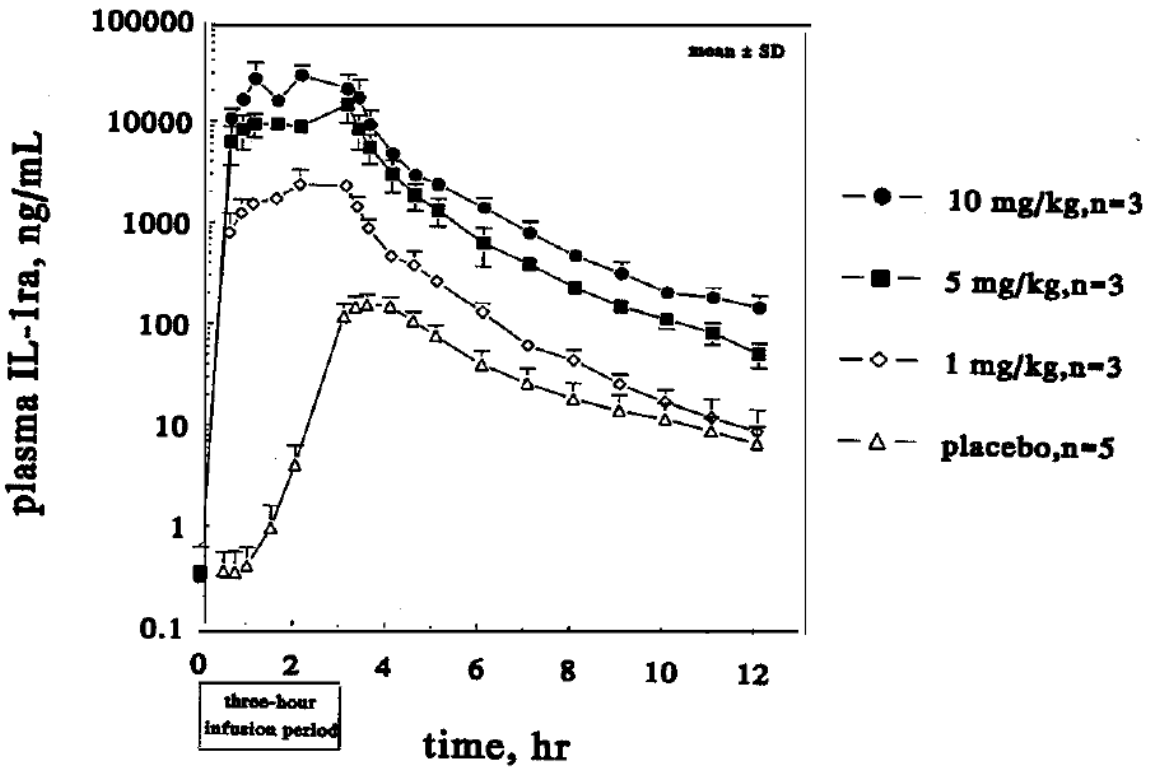
Abbreviation: ANTRIL=anakinra
Source: 0503 CSR Final Pharmacokinetic report Table 2

図 2.7.6.4-1　アナキンラ 1.0～10.0 mg/kg を投与したときの血漿中アナキンラ濃度の推移
（アナキンラ単独投与被験者）



Source: 0503 CSR Final Pharmacokinetic report Figure 1

図 2.7.6.4-2 アナキンラをエンドトキシンと併用投与したときの血漿中アナキンラ濃度の推移（エンドトキシン単独投与被験者及びアナキンラ+エンドトキシン併用投与被験者）



Source: 0503 CSR Final Pharmacokinetic report Figure 2

2.7.6.4.2.4 安全性

2.7.6.4.2.4.1 曝露状況

本試験では、43 例の被験者が組み入れられて、すべての被験者が投与を完了した。被験者は、プラセボ（生理食塩液）、アナキンラ単独（1.0、2.0、3.0、5.0、7.0 又は 10.0 mg/kg の 6 用量のうち 1 つ）、エンドトキシン単独（3.0 ng/kg）又はアナキンラ（1.0、5.0 又は 10.0 mg/kg の 3 用量のうち 1 つ）+エンドトキシン（3.0 ng/kg）を投与された。各投与群の被験者数は、プラセボ群が 4 例、アナキンラ単独群が 25 例（1.0 mg/kg：3 例、2.0 mg/kg：6 例、3.0 mg/kg：4 例、5.0 mg/kg：4 例、7.0 mg/kg：4 例、10.0 mg/kg：4 例）、エンドトキシン単独群が 5 例、アナキンラ（1.0、5.0 又は 10.0 mg/kg）+エンドトキシン群が 9 例（各用量 3 例）であった。

2.7.6.4.2.4.2 有害事象

2.7.6.4.2.4.2.1 有害事象発現例数の概要

本試験に組み入れられた 43 例の被験者のうち 38 例（88%）に TEAE が認められた。各投与群の TEAE の発現割合はプラセボ群で 75%、アナキンラ単独群で 84%、エンドトキシン単独群で 100%、アナキンラ+エンドトキシン群で 100%であった。

2.7.6.4.2.4.2.2 比較的よくみられる有害事象

COSTART 器官分類（body system）及び基本語別の TEAE を表 2.7.6.4-4 に示す。最もよくみられた TEAE の器官分類（body system）は「全身系」であり、各投与群の発現割合はプラセボ群で 50%、アナキンラ単独群で 48%、エンドトキシン単独群で 100%、アナキンラ+エンドトキシン群で 100%であった。次いで、アナキンラ単独群では「神経系」が 28%、アナキンラ+エンドトキシン群では「消化器系」が 89%、「神経系」が 78%であった。「全身系」で認められた主な TEAE は、様々な疼痛、発熱及び疲労であった。アナキンラ単独群でのみ発現し 2 例以上に認められた TEAE は、上気道感染、尿意切迫、迷走神経性反応及び血清 GPT 増加であった。エンドトキシン単独群及びアナキンラ+エンドトキシン群で発現割合が 60%以上であった TEAE は、頭痛、疲労、悪寒及び発熱であった。エンドトキシン単独群で発現割合が他の投与群と比較して約 30%高かった TEAE は、胸部絞扼感、筋肉痛、関節痛及び関節硬直であった。アナキンラ+エンドトキシン群で発現割合が他の投与群と比較して 20%以上高かった TEAE は、頭痛、疲労、悪寒、頭部ふらふら感及び口内乾燥であった。

表 2.7.6.4-4 COSTART 器官分類（body system）及び基本語別の TEAE

Body system/ preferred term	Placebo (N=4)	ANTRIL alone (N=25)	Endotoxin alone (N=5)	ANTRIL plus endotoxin (N=9)
Any adverse event	3 (75)	21 (84)	5 (100)	9 (100)
全身系	2 (50)	12(48)	5 (100)	9 (100)
頭痛	1 (25)	6 (24)	3 (60)	8 (89)
疲労	1 (25)	3 (12)	3 (60)	9 (100)
悪寒†	0 (0)	0 (0)	4 (80)	9 (100)
発熱	0 (0)	1 (4)	5 (100)	7 (78)
背部痛	1 (25)	3 (12)	2 (40)	3 (33)
腹部仙痛	0 (0)	1 (4)	1 (20)	1 (11)
胸部絞扼感	0 (0)	1 (4)	2 (40)	0 (0)
腹痛	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
疼痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11)
胸痛	0 (0)	0 (0)	1 (20)	0 (0)
頚部硬直	0 (0)	0 (0)	1 (20)	0 (0)
右上腹部痛	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
全身脱力	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
神経系	2 (50)	7 (28)	3 (60)	7 (78)
頭部ふらふら感	1 (25)	6 (24)	1 (20)	6 (67)
ピリピリ感	1 (25)	2 (8)	2 (40)	2 (22)
浮動性めまい	0 (0)	2 (8)	2 (40)	2 (22)
振戦	0 (0)	0 (0)	1 (20)	0 (0)
消化器系	1 (25)	5 (20)	2 (40)	8 (89)
口内乾燥	1 (25)	4 (16)	2 (40)	6 (67)

Body system/ preferred term	Placebo (N=4)	ANTRIL alone (N=25)	Endotoxin alone (N=5)	ANTRIL plus endotoxin (N=9)
悪心	0 (0)	1 (4)	1 (20)	3 (33)
下痢	0 (0)	1 (4)	0 (0)	1 (11)
嘔吐	0 (0)	0 (0)	1 (20)	1 (11)
嘔吐	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
筋骨格系	0 (0)	4 (16)	4 (80)	4 (44)
筋肉痛	0 (0)	4 (16)	3 (60)	3 (33)
関節痛	0 (0)	0 (0)	2 (40)	1 (11)
関節硬直	0 (0)	0 (0)	2 (40)	1 (11)
皮膚及び付属器系	0 (0)	2 (8)	2 (40)	4 (44)
多汗	0 (0)	1 (4)	2 (40)	3 (33)
そう痒症	0 (0)	1 (4)	0 (0)	1 (11)
発汗	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
呼吸器系	0 (0)	4 (16)	1 (20)	2 (22)
鼻閉	0 (0)	1 (4)	1 (20)	2 (22)
上気道感染	0 (0)	2 (8)	0 (0)	0 (0)
咽頭炎	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
泌尿生殖器系	0 (0)	5 (20)	1 (20)	1 (11)
尿意切迫	0 (0)	4 (16)	0 (0)	0 (0)
排尿困難	0 (0)	1 (4)	1 (20)	1 (11)
心血管系	0 (0)	4 (16)	0 (0)	1 (11)
迷走神経性反応	0 (0)	3 (12)	0 (0)	0 (0)
温感	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11)
動悸	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
代謝及び栄養系	1 (25)	2 (8)	0 (0)	0 (0)
血清 GPT 増加	0 (0)	2 (8)	0 (0)	0 (0)
血清 GOT 増加	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
口渇	1 (25)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
特殊感覚系	0 (0)	1 (4)	1 (20)	0 (0)
耳がつまった感じ	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)
羞明	0 (0)	0 (0)	1 (20)	0 (0)

Note: Any adverse event line reports the number of subjects who had at least one adverse event. Body system lines give the number of subjects who had at least one adverse event within that body system. Individual event lines give the number of subjects who had at least one occurrence of that particular event. Percentages are based on the number of subjects in each treatment group.
† One occurrence of chills for subject [redacted] on ANTRIL 5 mg/kg+endotoxin was assessed as severe.
Abbreviations: ANTRIL=anakinra; COSTART=Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms; TEAE=treatment-emergent adverse event
Source: 0503 CSR Clinical study safety summary Table B

2.7.6.4.2.4.2.3 治験薬と関連ありと判断された有害事象

試験治療と「関連あり（probably related）」と判断された TEAE を以下に示した。

- アナキンラ 2.0 mg/kg 投与の 2 例に一過性の肝酵素上昇（血清 GPT 増加及び血清 GOT 増加が 1 例、血清 GPT 増加が 1 例）が認められた
- アナキンラ 3.0 mg/kg 投与の 1 例に軽度の頭痛（約 22 時間続き、治療なしで回復）が認められた
- 多くの被験者でエンドトキシンと関連ありの TEAE が認められた：発熱、悪寒、疲労、振戦、頭痛、関節痛、関節硬直、多汗、筋肉痛、背部痛、悪心、嘔吐、頭部ふらふら感

2.7.6.4.2.4.2.4 重症度別の有害事象

アナキンラ 5.0 mg/kg+エンドトキシン投与の 1 例に重度の TEAE（悪寒）が認められた。

2.7.6.4.2.4.2.5 死亡

試験期間中に死亡は認められなかった。

2.7.6.4.2.4.2.6 重篤な有害事象

試験期間中に重篤な TEAE は認められなかった。

2.7.6.4.2.4.2.7 試験中止に至った有害事象

試験期間中に試験中止に至った TEAE は認められなかった。

2.7.6.4.2.4.3 その他の安全性評価項目

2.7.6.4.2.4.3.1 臨床検査値

注目すべき臨床検査値（散布図により特定された外れ値）のほとんどは、臨床的には重要ではなく、TEAE として報告されなかった。アナキンラ投与被験者（アナキンラ単独群及びアナキンラ+エンドトキシン群）で多く認められた注目すべき臨床検査値は、肝機能検査値の上昇及び血清リンの上昇であった。ほとんどの肝機能検査値の上昇及び血清リンの上昇は一時的で基準値範囲をわずかに超える値であるが、アナキンラの曝露との関連を否定できなかった。

2.7.6.4.2.4.3.2 バイタルサイン

いずれの被験者のバイタルサインにも臨床的に重要な変化は認められなかった。

2.7.6.4.2.5 抗原性

抗体検査の結果は、すべての被験者で陰性であった。

2.7.6.4.3 結論

- 健康被験者にアナキンラを単回静脈内投与したとき、忍容性は概ね良好であった。
- 試験治療と関連ありと判断された TEAE には、アナキンラ投与被験者での一過性の肝酵素上昇、エンドトキシン単独投与又はアナキンラ+エンドトキシン併用投与被験者でのエンドトキシンに関連する症状が含まれた。

- 予想どおり、エンドトキシンを投与された被験者では、一過性の体温上昇及び心拍数の増加が認められた。
- 血液学的検査及び血液生化学検査では、投与群間で有意な差は認められなかったが、アナキンラ投与の 5 例で血清リンのわずかな上昇が認められた。

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）

添付資料 5.3.3.1.2（参考資料）

2.7.6.5.1 試験方法の概略

標題

日本人健康成人被験者を対象に遺伝子組換えヒトインターロイキン-1 受容体アンタゴニストを単回漸増静脈内投与したときの安全性、薬物動態、抗原性及び忍容性を評価する非盲検試験

実施国及び施設数

日本（1 施設）

公表文献

なし

試験期間

19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月

試験の目的

本試験の目的は、日本人健康成人被験者を対象に遺伝子組換えヒトインターロイキン-1 受容体アンタゴニスト（rhIL-1Ra）であるアナキンラを静脈内投与したときの以下の項目とした。

- アナキンラを静脈内投与したときの安全性を評価する。
- アナキンラを静脈内投与した後の薬物動態（PK）を特定する。
- アナキンラの抗原性を評価する。

開発の相

第 1 相

試験方法

本試験は、日本人健康成人被験者を対象に単回漸増静脈内投与したアナキンラを評価する非盲検試験であった。本試験はスクリーニング期間、投与期間及び追跡調査期間で構成された。適格と判断された被験者は 7 つの投与群の 1 つに割り付けられ（表 2.7.6.5-1）、3 時間かけて治験薬を静脈内投与された。

表 2.7.6.5-1 治験薬を割り付けられた被験者数

Treatment group	Number of subjects
Placebo (normal saline)	6
Anakinra 1.0 mg/kg	4
Anakinra 2.0 mg/kg	4
Anakinra 3.0 mg/kg	4
Anakinra 5.0 mg/kg	4
Anakinra 7.0 mg/kg	4

Treatment group	Number of subjects
Anakinra 10.0 mg/kg	4

Source: 0541 CSR Table A

被験者を試験の開始から 72 時間治験実施医療機関に入院させ、その間に PK 及び安全性の評価を実施した。また、治験薬の投与完了から 6 週間後に追加の評価を実施した。

治験薬は 3 つのステップで投与された（表 2.7.6.5-2）。先行のステップで治験薬の投与を完了してから次のステップで治験薬の投与を開始するまで最低 1 週間の間隔を空けた。各被験者は治験薬を 1 回投与された。

表 2.7.6.5-2 治験薬の評価の順序

Step 1	Step 2	Step 3
Placebo (N=2)	Placebo (N=2)	Placebo (N=2)
Anakinra 1.0 mg/kg (N=4)	Anakinra 3.0 mg/kg (N=4)	Anakinra 7.0 mg/kg (N=4)
Anakinra 2.0 mg/kg (N=4)	Anakinra 5.0 mg/kg (N=4)	Anakinra 10.0 mg/kg (N=4)

Source: 0541 CSR Table B

被験者は治験薬の投与前日の夕方に治験実施医療機関に入院した。試験は午前 8 時に開始し、朝食の摂取は不可とした。被験者は投与日の午前 8 時から 9 時までに体温を測定した。治験薬の投与開始から約 6 時間後に軽食を摂取した。被験者は治験実施医療機関に入院している間ベッドで安静にすることとし、喫煙並びにアルコール及びカフェインを含む飲料の摂取はいずれも不可とした。被験者は治験薬の投与開始後 72 時間治験実施医療機関に入院した。

被験者数

(1) 計画時：最低 30 例

(2) 解析時：30 例

対象

(1) 選択基準

1) 健康で本試験で得られたデータの解釈を妨げるような活動性の医学的問題がない者
2) ヒト免疫不全ウイルス、B 型肝炎ウイルス及び梅毒の血清反応が陰性である者
3) 試験に関連する処置を実施する前に文書による同意説明文書を提出した者
4) 試験の開始から 72 時間治験実施医療機関に入院し、治験薬の投与 6 週間後に追跡調査のため来院することが可能な者

(2) 除外基準

1) アナキンラに対するアレルギーの記録がある者
2) 腎臓、肝臓、心臓、内分泌、血液、神経系、免疫性又はその他の全身性疾患の重大な既往歴がある者（治験責任医師による判断）

3) スクリーニング期間前 30 日以内に外科手術、重大な熱傷又は敗血症の既往歴がある者
4) 試験開始前 24 時間以内にアスピリン、その他の非ステロイド性抗炎症薬、アセトアミノフェン又はグルココルチコイドを服用した者
5) 最近のアルコール又は薬物乱用の既往歴がある者
6) 文書による同意説明文書、又は試験治療下で発現した有害事象（TEAE）若しくはアナキンラに対する忍容性に関する情報を提出できないような知的能力の程度が制限される者
7) スクリーニング前 6 ヵ月以内に治験薬又は医療機器を使用した他の治験に参加した者

治験薬（用法及び用量、投与期間）

(1) 治験薬

アナキンラ

(2) 用法及び用量、投与期間

アナキンラの用量は表 2.7.6.5-2 に示したとおり、段階的に用量を増加する順序で連続して投与した。アナキンラは滅菌生理食塩液で希釈し（総量 100 mL）、3 時間かけて静脈内投与した。

評価項目

(1) 薬物動態

アナキンラの投与後 0.5、1.0、2.0、3.0、3.25、3.5、4.0、4.5、5.0、6.0、7.0、8.0、9.0、10.0、12.0、15.0、18.0、21.0 及び 24.0 時間に得られた血漿中濃度データ及び投与後 24 時間の尿データから PK パラメータを計算した。

(2) 安全性

アナキンラを静脈内投与した後の安全性を以下の項目で評価した。

身体所見

8) 臨床検査パラメータ
9) TEAE

(3) 抗原性

血清検査でアナキンラの抗体の発現を評価した。

統計解析方法

(1) 解析対象集団

本試験は 30 例の日本人健康成人被験者を対象に実施した。

PK の解析は 27 例を対象に実施した。

除外した 3 例では血漿中アナキンラの消失速度がアナキンラの投与を受けた他の被験者と比較して遅く、明らかな違いが認められた。すべての被験者についてアナキンラの投与中に得られた情報を確認した結果、これら 3 例のみで投与中、アナキンラ溶液の注入がスムーズではな

く、投与部位を変更していたことが明らかになった。これら 3 例では、少なくともアナキンラの用量の一部が血管周囲（間質）の領域に投与され、この領域からアナキンラがゆっくりと吸収されたことが、血漿中アナキンラの消失速度が低下した限定要因である可能性が最も高いと思われた。この解釈は、アナキンラの排泄が吸収速度により限定される現象と一貫しており、これはすべての動物種及びヒトで認められている現象である。これら 3 例の血漿中アナキンラの消失は他の被験者と異なっており、原因もほぼ明らかであるため、これら 3 例は PK の解析から除外された。

(2) 解析手法

1) 薬物動態

アナキンラ濃度は酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）を用いて血漿及び尿の検体を測定した。血漿中アナキンラ濃度に対する時間曲線は統計学的モーメント理論を用いて解析した。投与後 24 時間までのアナキンラの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（AUC）及び 1 次モーメント時間曲線下面積（AUMC）は標準的な方法（Gibaldi and Perrier 1982）を用いて推定した。血漿中アナキンラ濃度の上昇は線形台形法を用い、低下は対数台形法を用いた。AUC 及び AUMC は終末相の血漿中アナキンラ濃度に対する時間曲線の対数線形回帰に基づいて無限大まで外挿した。すべての算出には検体を実際に採取した時間を使用した。PK パラメータは統計学的モーメント理論（Gibaldi and Perrier 1982）に基づいて、以下のように算出した。

- 定常状態での分布容積：V_{ss} = [Dose/AUC]･[(AUMC/AUC) - (infusion time/2)]
- 血漿クリアランス：血漿 CL = dose/AUC
- 持続静脈内投与時の平均滞留時間：$MRT_{infusion}$ = AUMC/AUC
- 静脈内ボーラス投与時の平均滞留時間の推定値：$MRT_{bolus} = MRT_{infusion}$ - (infusion time/2)

終末相半減期（$t_{1/2}$）は $t_{1/2\beta} = 1n(2) / \beta$ で算出し、β は血漿中アナキンラ濃度の終末相の消失速度定数とした。β は血漿中アナキンラ濃度に対する時間曲線から終末 5 ポイントのデータを対数線形回帰に基づいて推定した。

2) 安全性

身体所見、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）及び TEAE のデータを収集し、記述統計量を用いて解析した。

TEAE を発現した被験者数及び TEAE の種類は投与群別に要約した。臨床検査値はスクリーニング期間中の測定値と比較した。有害事象名の日本語訳には、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.27.1 を用いた。

2.7.6.5.2 試験の結果の要約

2.7.6.5.2.1 被験者の内訳

本試験は 30 例の日本人健康成人被験者を対象に実施した。試験を中止した被験者はいなかった。

2.7.6.5.2.2 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.5-3 に示す。

被験者の年齢の平均値（標準偏差）は 22.2（2.0）歳で、範囲は 20～28 歳であった。体重の平均値（標準偏差）は 64.9（7.1）kg で、範囲は 50.0～76.5 kg であった。

表 2.7.6.5-3 人口統計学的特性

Characteristic statistic	All treated subjects (N=30)
Age (years)	
mean	22.2
SD	2.0
min, max	20, 28
Weight (kg)	
Mean	64.9
SD	7.1
min, max	50.0, 76.5

Abbreviations: max= maximum; min= minimum; SD=standard deviation
Source: 0541 CSR Table C

2.7.6.5.2.3 薬物動態

人口統計学的特性及びアナキンラの PK パラメータを表 2.7.6.5-4 に、血漿中アナキンラ濃度の推移を図 2.7.6.5-1 に、尿中回収率を図 2.7.6.5-2 に示す。

アナキンラ投与群（1.0、2.0、3.0、5.0、7.0 又は 10.0 mg/kg 群）の血漿中最高濃度（C_{max}）の平均値（標準偏差）は 2170（220）～25200（4500）ng/mL の範囲であった。C_{max} 及び AUC は用量に比例して増加した。

人口統計学的特性に投与群間で重要な違いは認められなかった。アナキンラの投与を受けた被験者では β（$p<0.0001$）及び $t_{1/2\beta}$（$p<0.0001$）の変化に関する統計学的な解析結果から認められた傾向を除いて、用量の増加（1.0～10.0 mg/kg）に伴う PK パラメータの影響は認められなかった。アナキンラの用量の増加（1.0～10.0 mg/kg）に伴い $t_{1/2\beta}$ は 2.92 時間が 3.61 時間に延長（24%の増加）した。$MRT_{infusion}$ 及び MRT_{bolus} にアナキンラの用量の影響は認められなかった。

表 2.7.6.5-4 にはアナキンラの各投与群の PK パラメータ（平均値）の結果を示した。$MRT_{infusion}$ の平均値（標準偏差）は 2.80（0.18）時間、MRT_{bolus} の平均値（標準偏差）は 1.30

（0.18）時間で、これらの被験者（27 例）の血漿からアナキンラが急速に消失したことを反映している。また、その他の PK パラメータの平均値は V_{ss} が 12.7 L 及び 0.196 L/kg、CL が 163 mL/min 及び 2.50 mL/min/kg、並びに $t_{1/2\beta}$ が 3.39 時間であった。

24 時間尿のアナキンラの尿中回収率は変動し、用量の増加に伴い増加した（スピアマンの相関係数 0.89、p=0.0001）。アナキンラの尿中回収率の平均値（標準偏差）は 0.00680（0.00298）%（1.0 mg/kg 投与後）～7.78（4.71）%（10.0 mg/kg 投与後）の範囲であった。

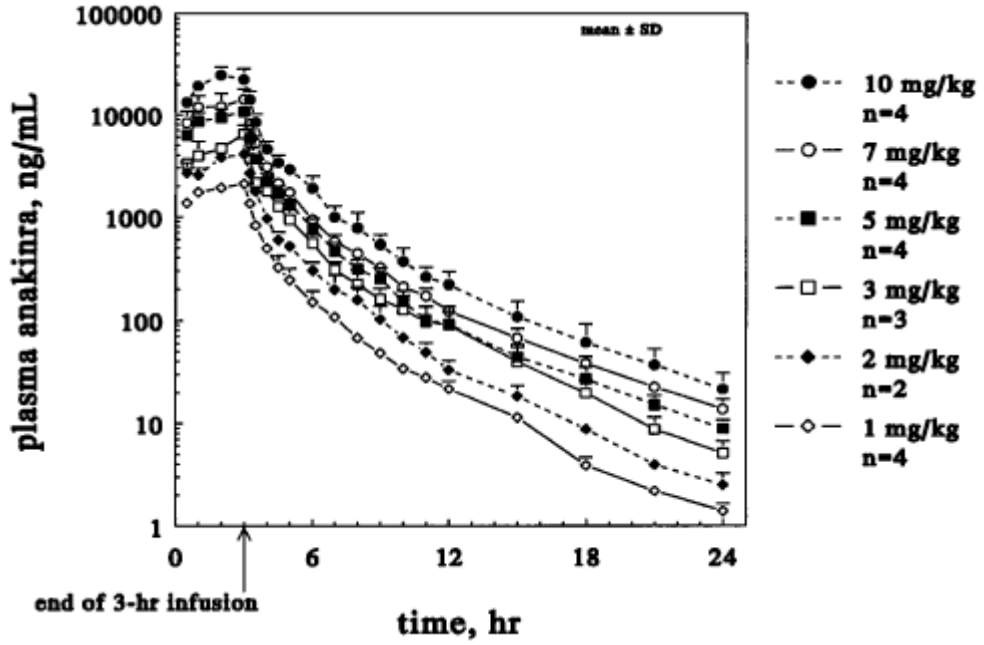
アナキンラの投与を受けたすべての被験者で CL は体重に伴い増加したが（線形回帰、r^2=0.24、p=0.023）、V_{ss} は増加しなかった。本試験ではアナキンラの CL にクレアチニンクリアランス（CL_{cr}）との相関はみられなかった（おそらく健康成人被験者の CL_{cr} の範囲が限られているため）。本試験の被験者で算出されたアナキンラの CL は、文献により複数の動物種で報告された低分子タンパク製剤の既知の腎クリアランス機序と一貫していた（Nielsen et al. 1990、Emmanouel et al. 1980、Maack et al. 1979）。これらの文献では、アナキンラ（17,258 ダルトン）に近い分子量である低分子タンパク製剤が循環血液から糸球体でろ過され、その後近位尿細管細胞に再吸収され、そこで代謝される根拠が示されている。低分子タンパク製剤は近位尿細管細胞に再吸収され、体循環には再び戻らないと考えられる。低分子タンパク製剤の近位尿細管細胞への再吸収は非常に効率的で、低分子タンパク製剤の用量のうち尿から回収されるのは（回収されたとしても）、ごく僅かである。仮説として、ヒトではこの腎臓の機序によってアナキンラの大部分が処理され、残りのアナキンラは別の機序（おそらく肝臓）で処理されると考えられる。アナキンラの CL の腎機序の重要性はラットモデルで立証されている。ラットではアナキンラの総 CL の約 80%は腎クリアランスが占めている。ラットモデルではラットの糸球体ろ過と同程度の速度で腎クリアランスが生じて、尿管に入るアナキンラの量はごく微量で、その後尿中に排泄される。ラットの腎外クリアランス機序は特定されていないが、アナキンラの組織分布試験では肝臓がクリアランスの可能性のある部位として特定されている。本試験のアナキンラのデータはラットの腎クリアランスのデータと一致しており、アナキンラの CL［平均値（標準偏差）：163（31）mL/min］は CL_{cr}［平均値（標準偏差）：123（16）mL/min］よりもやや大きく、ELISA で検出可能なごく少量が尿中から回収された。

表 2.7.6.5-4 人口統計学的特性及びアナキンラの PK パラメータの平均値（標準偏差）†

Parameter	Normal Saline	Dose of anakinra						
		1.0 mg/kg	2.0 mg/kg	3.0 mg/kg	5.0 mg/kg	7.0 mg/kg	10.0 mg/kg	All doses
Number of subjects	6	4	2	3	4	4	4	27
age (yr)	23.2 (2.5)	21.5 (1.3)	21.0 (0.0)	22.0 (2.0)	21.3 (1.3)	22.0 (1.6)	24.0 (3.3)	22.3 (2.1)
height (cm)	173 (3)	175 (6)	173 (1)	174 (5)	172 (6)	172 (6)	172 (4)	173 (4)
weight (kg)	65.6 (5.2)	68.1 (6.0)	63.3 (6.7)	62.2 (5.0)	72.4 (8.7)	64.6 (8.0)	59.5 (6.6)	65.4 (7.1)
CL_{cr} (mL/min)	122 (8)	118 (10)	111 (5)	127 (23)	131 (16)	128 (22)	117 (26)	123 (16)
C_{max} (ng/mL)	ND ‡	2170 (220)	4090 (390)	6450 (1410)	10900 (500)	14600 (3500)	25200 (4500)	NA §
AUC ([ng/mL]hr)	NA	6930 (410)	13100 (500)	19000 (3800)	33900 (5000)	44800 (10000)	77800 (11400)	NA
V_{ss} (L)	NA	12.0 (0.9)	12.6 (0.9)	15.2 (1.2)	13.3 (0.8)	14.3 (7.5)	9.56 (1.59)	12.7 (3.6)
V_{ss} (L/kg)	NA	0.177 (0.007)	0.201 (0.035)	0.246 (0.041)	0.187 (0.035)	0.217 (0.093)	0.164 (0.044)	0.196 (0.053)
CL (mL/min)	NA	164 (17)	161 (11)	167 (23)	179 (12)	176 (55)	129 (19)	163 (31)
CL (mL/min/kg)	NA	2.41 (0.14)	2.56 (0.10)	2.71 (0.60)	2.51 (0.42)	2.71 (0.62)	2.18 (0.31)	2.50 (0.42)
% of dose in urine	NA	0.00680 (0.00298)	0.00761 (0.00022)	0.0364 (0.0145)	0.674 (0.788)	3.54 (4.83)	7.78 (4.71)	2.53 (4.16)
$MRT_{infusion}$ (hr)	NA	2.72 (0.06)	2.81 (0.18)	3.03 (0.12)	2.74 (0.06)	2.79 (0.26)	2.74 (0.20)	2.80 (0.18)
MRT_{bolus} (hr)	NA	1.22 (0.06)	1.31 (0.18)	1.53 (0.12)	1.24 (0.06)	1.29 (0.26)	1.24 (0.20)	1.30 (0.18)
β (hr^{-1})	NA	0.238 (0.095)	0.223 (0.000)	0.235 (0.026)	0.189 (0.014)	0.183 (0.005)	0.193 (0.007)	0.208 (0.026)
$t_{1/2\beta}$ (hr)	NA	2.92 (0.17)	3.10 (0.00)	2.98 (0.35)	3.68 (0.26)	3.78 (0.09)	3.61 (0.14)	3.39 (0.40)

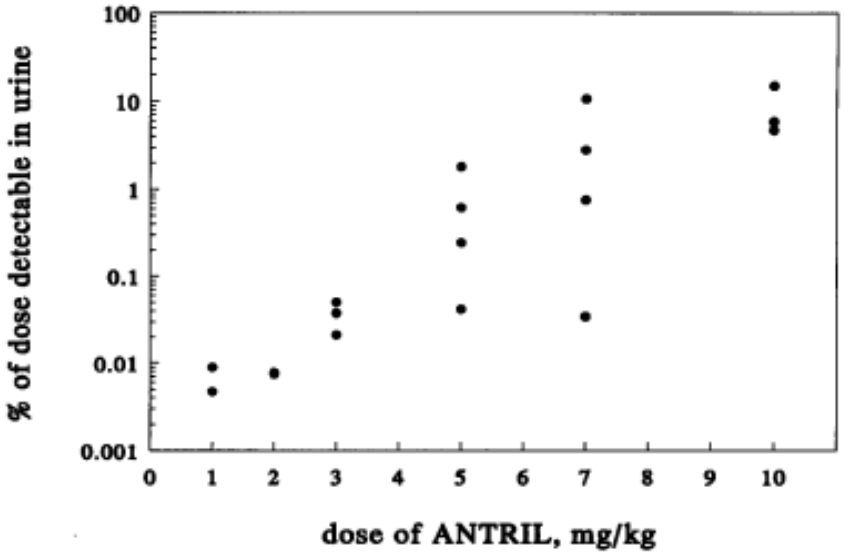
Abbreviations: AUC=area under the plasma anakinra concentration vs time curve; β=rate constant for the terminal decline in plasma anakinra concentrations; CL=anakinra plasma clearance; CLcr=creatinine plasma clearance; C_{max}=maximum anakinra plasma concentrations; MRT_{bolus}=mean residence time for intravenous bolus equivalent to infusion; $MRT_{infusion}$=mean residence time for infusion; PK=pharmacokinetics; SD=standard deviation; $t_{1/2\beta}$=anakinra terminal elimination half-life; V_{ss}=steady state volume of distribution
Mean (SD)
ANTRIL=anakinra
† does not include subjects (subjects [redacted] and [redacted][2.0 mg/kg] and subject [redacted][3.0 mg/kg]) documented to have experienced interruption of infusion during ANTRIL administration.
‡ ND=not detectable
§ NA=not applicable
Source: 0541 CSR Table 1

図 2.7.6.5-1 血漿中アナキンラ濃度の推移



Source: 0541 CSR Figure 1

図 2.7.6.5-2 アナキンラの尿中回収率



ANTRIL=anakinra
Source: 0541 CSR Figure 2

2.7.6.5.2.4 安全性

2.7.6.5.2.4.1 曝露状況

組み入れた 30 例の全例がプラセボ（生理食塩液）又はアナキンラ（1.0、2.0、3.0、5.0、7.0 又は 10.0 mg/kg の 6 用量のうち 1 つ）の投与を受けた。

2.7.6.5.2.4.2 有害事象の概要

有害事象を発現した被験者一覧を表 2.7.6.5-5 に示す。

プラセボ群の 1 例は立ちくらみを発現したが直ぐに消失し、体位性低血圧によるものと考えられた。治験責任医師はアナキンラとの因果関係をおそらく関連なしと判断した。

アナキンラ 3 mg/kg 群では 3 例に有害事象が認められた。

1 例は投与開始後 33 時間及び 57 時間に軽度の発熱を発現した。いずれの発熱も次の観察時点で消失し、アナキンラとの因果関係は不明と判断された。

1 例は投与日の深夜から軽度～中等度の発熱（37.8℃～38.5℃）を発現した。発熱は感冒によるものと判断され、翌日の午後に体温は正常に回復した。被験者は投与開始後 15 時間（発熱発現時）に口渇及び咽喉痛を訴えた。翌朝、咽頭発赤が認められたが、その他の有害事象は消失した。午後にはすべての有害事象が消失した。本被験者はアナキンラの投与前に軽度の扁桃腫大を発現した。そのため、投与後に発現した有害事象は投与前に発現した感冒によるものと判断され、アナキンラとの因果関係はおそらく関連なしと判断された。

1 例は投与開始後 6 時間に軽度の頭痛を発現したが、1 時間後に治療を必要とせずに消失した。本事象とアナキンラとの因果関係は不明と判断された。

いずれの被験者にも全身性又は局所的なアレルギー反応は認められなかった。

表 2.7.6.5-5 有害事象を発現した被験者一覧

Dose	Volunteer No.	Age	Symptoms	Time of appearance (after start of infusion)	Degree	Treatment	Progress after appearance	Relation to anakinra	Remarks
Placebo	[redacted]	2[redacted]	立ちくらみ	3.25hr	Mild	Rest, lying down	Disappeared (3.5hr)	Probably None	Because of suddenly standing up after lying down for 3hr
Anakinra 3 mg/kg	[redacted]	2[redacted]	発熱	33hr 57hr	Mild Mild	None None	Disappeared (48hr) Disappeared (72hr)	Unclear Unclear	
	[redacted]	2[redacted]	発熱	11hr	Mild ~ Moderate	None	18~21hr: Moderate Disappeared (27hr)	Probably None	Due to a cold before infusion start
			口渇	15hr	Mild	None	Disappeared (18hr)		
			頭痛及び咽喉痛	18hr	Mild	None	Disappeared (24hr)		
			咽頭発赤	24hr	Mild	None	Disappeared (27hr)		
	[redacted]	2[redacted]	頭痛	6hr	Mild	None	Disappeared (7hr)	Unclear	

Source: 0541 CSR Appendix E Table 3

2.7.6.5.2.4.3 その他の安全性評価項目

2.7.6.5.2.4.3.1 臨床検査値

臨床検査値の異常が認められた被験者は、以下のとおりであった。

- 血清トリグリセリド濃度の増加が、プラセボ群で 3 例、アナキンラ 2 mg/kg 群及びアナキンラ 7 mg/kg 群で各 1 例に認められた。
- 血清鉄濃度の減少がアナキンラ 3 mg/kg 群及びアナキンラ 5 mg/kg 群で各 1 例、増加がアナキンラ 10 mg/kg 群で 1 例に認められた。
- 総コレステロール濃度の増加が、プラセボ群で 1 例に認められた。
- 白血球の増加が、プラセボ群及びアナキンラ 2 mg/kg 群で各 1 例に認められた。
- 異型リンパ球が、アナキンラ 3 mg/kg 群で 1 例に発現した。

9 例（12 件）に認められた臨床検査値の変化について、明確にアナキンラとの因果関係を関連なしとすることはできないが、いずれも軽度で治療を必要とせずに消失した。

リンパ球数の減少がアナキンラ 3 mg/kg 群で 1 例に認められたが、治療を必要とせずに消失した。本事象はアナキンラの投与前に発現した感冒によるものと思われ、治験責任医師はアナキンラとの因果関係をおそらく関連なしと判断した。

臨床検査値の重要な変化の発現頻度及び重症度は、アナキンラの用量に依存しなかった。

1 例の TNF-α 濃度はベースライン値が高く（850 pg/ml）、投与後のすべての測定時点でも TNF-α 濃度は高かった（580～610 pg/ml）。

サイトカイン濃度はほとんどの測定時点で検出されず、検出された測定時点の濃度は検査方法の検出下限であった。

2.7.6.5.2.4.3.2 バイタルサイン

ベースラインと比較して様々な測定時点で血圧、脈拍数及び呼吸数に変化が認められたが、正常な生理学的範囲内であった。

2.7.6.5.2.4.3.3 心電図

投与期間中の心電図に重要な変化は認められなかった。

2.7.6.5.2.4.3.4 身体所見

投与期間中にすべての被験者の体重に変化は認められなかった。

2.7.6.5.2.5 抗原性

アナキンラの投与後 6 週間の血清抗アナキンラ抗体は、すべての被験者で陰性であった。

2.7.6.5.3 結論

日本人健康成人被験者を対象にアナキンラを単回静脈内投与したときの PK の解析結果から以下の結論が示唆された。

アナキンラの PK は線形で、β 及び $t_{1/2\beta}$ を除いて用量による影響は認められなかった。また、$MRT_{infusion}$ にもアナキンラの用量による影響は認められなかった。

- アナキンラの CL は体重と相関が認められた。
- アナキンラの投与中（3 時間）及びその後の 21 時間の血漿中アナキンラの測定値［アナキンラを 1.0～10.0 mg/kg の範囲で投与したときの PK パラメータの平均値（標準偏差)］から日本人健康成人被験者に対するアナキンラの分布が特徴づけられた。
  - V_{ss}：12.7（3.6）L 及び 0.196（0.053）L/kg
  - CL：163（31）mL/min 及び 2.50（0.42）mL/min/kg
  - $t_{1/2\beta}$：3.39（0.40）時間［アナキンラの用量の増加（1.0～10.0 mg/kg）に伴い 2.92 時間が 3.61 時間に延長］
- 尿から回収されるアナキンラはごく僅かであったが、アナキンラの CL は腎クリアランス機序と一貫していた。

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）

添付資料 5.3.3.3.1（参考資料）

2.7.6.6.1 試験方法の概略

標題

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

実施国及び施設数

米国（2 施設）

公表文献

Yang B, Baughman S, Frazier J, et al. Pharmacokinetics (PK) of Anakinra in Subjects With Various Degrees of Renal Function. Clin Pharmacol Ther. 2002;71:P14. Abstract.

Yang B, Baughman S, Sullivan JT. The Kidney is the Major Organ of Elimination of Kineret™ (anakinra) [abstract]. To be presented at the European League Against Rheumatism Annual Meeting on 12 to 15 June 2002 in Stockholm, Sweden.

試験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の追跡調査来院日）

試験の目的

(1) 主要目的

腎機能の程度別に被験者を分類し、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薬物動態（PK）を比較する。

(2) 副次目的

腎機能の程度別に被験者を分類し、アナキンラの安全性及び忍容性を評価する。

開発の相

第 1 相

試験方法

本試験は、アナキンラ 100 mg を単回皮下投与したときのアナキンラの PK、安全性及び忍容性を評価することを目的とした非盲検の記述的試験であった。本試験では、治験薬投与の 21 日前までにスクリーニングを実施した。適格と判断された被験者は治験薬投与の 12 時間前までに実施医療機関に入院した。被験者は、必要に応じて実施した透析の時間を除き、試験期間を通して入院した。クレアチニンクリアランス（CL_{cr}）に基づく腎機能の程度別に、被験者を 5 つのグループのいずれかに割り付けた。ただし、血液透析を必要とする末期腎不全（ESRD）を有する

被験者はグループ 5 に割り付けた。

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

Day 1 の朝にアナキンラ 100 mg を単回皮下投与し、投与後 96 時間まで PK 解析のための検体を採取した。有害事象は試験期間を通してモニターした。臨床的に重要な有害事象又は臨床検査値の異常が認められた場合、その異常が消失するか臨床的に安定するまで追跡した。

被験者数

(1)　計画時：30 例
　　異なる程度の腎機能障害を有する被験者：24 例
　　正常な腎機能を有する被験者：6 例

(2)　解析時：30 例

対象

(1)　主な適格基準

1)　異なる程度の腎機能を有する男性又は女性

2)　以下のいずれかを満たす者

a)　年齢（差が 15 歳以内）、性別及び体重が互いに比較可能な腎機能障害又は ESRD 患者

b)　35～75 歳で、関節リウマチ患者の典型的な特徴に該当し、かつ正常な腎機能を有する者

3)　正常又は臨床的に許容される身体検査、心電図及び臨床検査の所見を有する者。臨床的に許容される所見には、腎機能障害又は ESRD 患者に予測される異常を含めた。

治験薬（用法及び用量、投与期間）

(1)　治験薬

治験薬は[redacted]社が製造したアナキンラ（ロット番号：[redacted]）であった。アナキンラは無色から白色の透明な液体注射製剤（100 mg/mL）であった。この溶液は、10 mM クエン酸ナトリウム、140 mM 塩化ナトリウム及び 0.5 mM エチレンジアミン四酢酸（EDTA）を緩衝液として pH6.5 に調整されており、0.1%（w/w）のポリソルベート 80（Tween® 80）が含まれた。アナキンラは、100 mg/mL のアナキンラ 1.00 mL（採取可能量）を 3 mL のガラスバイアルとして提供された。

(1)　用法及び用量、投与期間

アナキンラ 100 mg を被験者の三角筋部位に 1 回皮下投与した。

評価項目

(1) 薬物動態

主要評価項目は、腎機能障害を有する被験者でのアナキンラの PK を評価することであり、以下の PK パラメータを基に評価した。

1) 投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）
2) 投与後 0 時間から定量可能な最終測定時点までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-last}）
3) 最高濃度（C_{max}）
4) 最高濃度到達時間（T_{max}）
5) 終末相半減期（$t_{1/2\beta}$）
6) 皮下投与後の見かけの総クリアランス（CL/F）

(2) 安全性

副次評価項目として、アナキンラ 100 mg を単回皮下投与したときの安全性及び忍容性を臨床検査、有害事象、心電図及び身体検査の結果から評価した。

統計解析方法

(1) 解析対象集団

PK 解析は、試験期間中にアナキンラの血漿中濃度のデータが得られた被験者を対象に実施した。

安全性の解析は、アナキンラの投与を受けたすべての被験者を対象に実施した。

(2) 解析手法

1) 薬物動態

アナキンラの PK パラメータをノンコンパートメント解析で推定した。個々の被験者のアナキンラの血漿中薬物濃度-時間プロファイルを腎機能の程度別のグループごとに示した。人口統計学的特性及び PK パラメータの記述統計量を腎機能の程度別のグループごとに示した。CL_{cr} と特定の PK パラメータの関係の評価には、線形回帰を用いた。

2) 安全性

有害事象の発現割合は、器官分類及び基本語（PT）別に要約した。なお、有害事象は[redacted]社が改良した World Health Organization Adverse Reaction Terms（WHOART）を用いてコーディングした。有害事象名の日本語訳に際し、参考として ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.27.1 を用いた。

2.7.6.6.2 試験の結果の要約

2.7.6.6.2.1 被験者の内訳

米国の 2 施設で 30 例を本試験に組み入れた。30 例全例が治験薬の投与を受け、全例が試験を完了した。各グループの被験者の内訳は、腎機能障害グループ各 6 例及び健康被験者 6 例であった（表 2.7.6.6-1）。

表 2.7.6.6-1 被験者の内訳及び主な中止理由

	Renal Impairment Group					
	Normal	Mild	Moderate	Severe	ESRD	Total
Subjects enrolled	6	6	6	6	6	30
Test Article Accounting						
Subjects who never received test article	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Subjects who received test article	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	30 (100)
Subjects who completed test article	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	30 (100)
Subjects who discontinued test article	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Study Completion Accounting						
Subjects who completed study	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	30 (100)
Subjects who are on-going	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Subjects who discontinued study	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Note: Percentages based on subjects enrolled.
Source: 20000268 CSR Table 8-1

2.7.6.6.2.2 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.6-2 に示す。女性よりも男性（67%）が多く、被験者の大部分は白人（67%）であった。被験者の平均年齢（標準偏差）は 55.6（12.4）歳であり、年齢の範囲は 36～79 歳であった。年齢の分布に腎機能障害グループ間で小さな違いが見られた。65 歳以上の被験者は、重度の腎機能障害グループ（4/6 例、67%）及び中等度の腎機能障害グループ（3/6 例、50%）で、軽度の腎機能障害グループ（1/6 例、17%）及び正常グループ（0 例）と比較して多かった。

表 2.7.6.6-2 人口統計学的特性

	Renal Impairment Group					
	Normal (N=6)	Mild (N=6)	Moderate (N=6)	Severe (N=6)	ESRD (N=6)	Total (N=30)
Sex – n (%)						
Female	3 (50)	1 (17)	3 (50)	2 (33)	1 (17)	10 (33)
Male	3 (50)	5 (83)	3 (50)	4 (67)	5 (83)	20 (67)

	Renal Impairment Group					
	Normal (N=6)	Mild (N=6)	Moderate (N=6)	Severe (N=6)	ESRD (N=6)	Total (N=30)
Race – n (%)						
White	4 (67)	5 (83)	6 (100)	4 (67)	1 (17)	20 (67)
Black	1 (17)	0 (0)	0 (0)	2 (33)	4 (67)	7 (23)
Hispanic	1 (17)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	3 (10)
Age - years						
n	6	6	6	6	6	30
Mean	45.3	52.7	66.3	63.2	50.5	55.6
SD	6.0	10.2	12.7	12.3	8.0	12.4
SE	2.4	4.2	5.2	5.0	3.3	2.3
Median	45.5	49.0	67.5	66.0	51.5	53.0
Q1, Q3	43.0, 48.0	47.0, 62.0	55.0, 78.0	52.0, 74.0	45.0, 55.0	47.0, 66.0
Min, Max	36.0, 54.0	41.0, 68.0	51.0, 79.0	45.0, 76.0	39.0, 61.0	36.0, 79.0
Geriatric Age Group – n (%)						
≥ 65	0 (0)	1 (17)	3 (50)	4 (67)	0 (0)	8 (27)
≥ 75	0 (0)	0 (0)	3 (50)	1 (17)	0 (0)	4 (13)

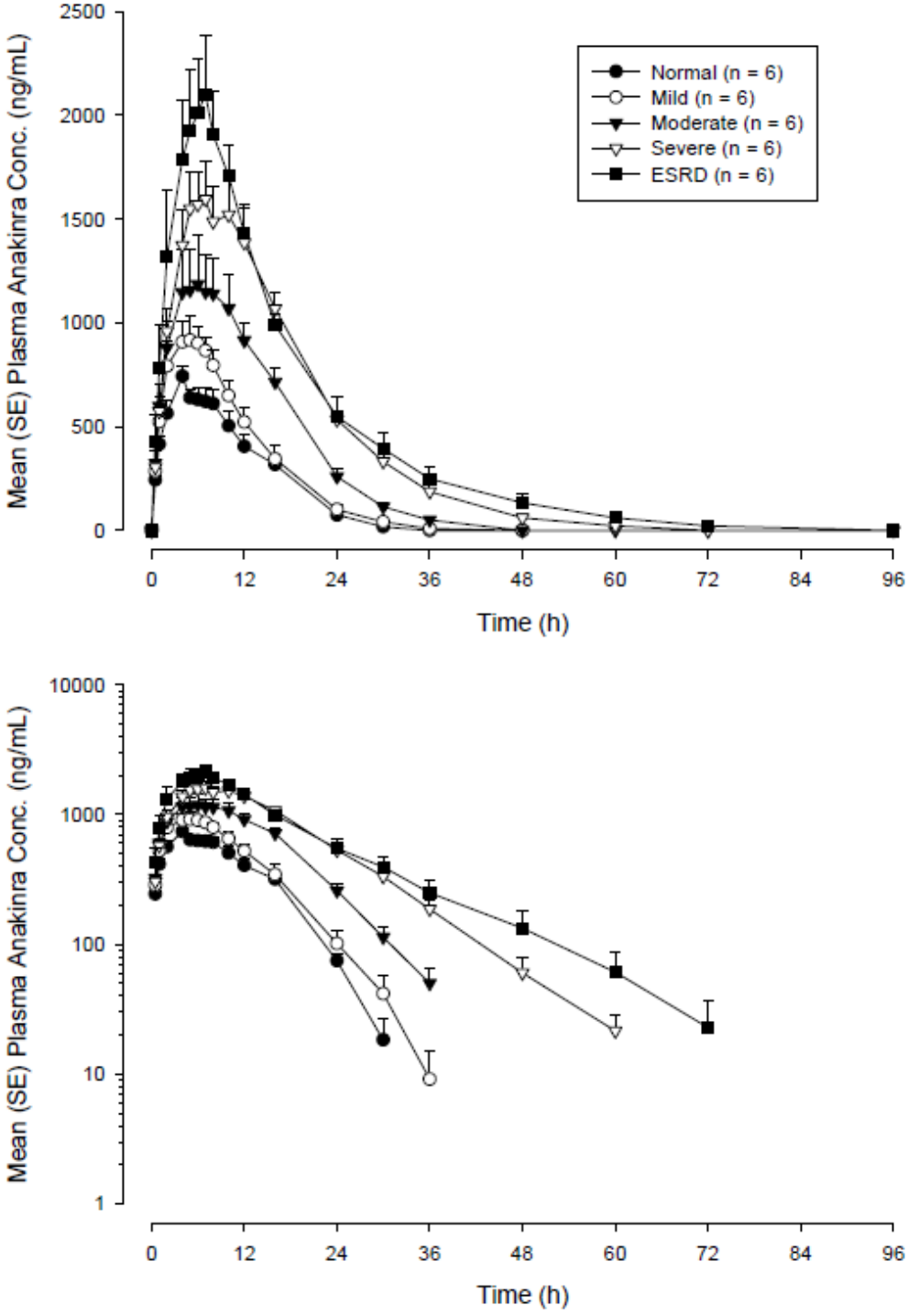
Abbreviations: SD=Standard Deviation; SE=Standard Error; Q1=First Quartile; Q3=Third Quartile.
Source: 20000268 CSR Table 8-2

2.7.6.6.2.3 薬物動態

腎機能の程度別のグループごとの血漿中アナキンラ濃度の平均値（標準誤差）の推移を図 2.7.6.6-1 に、腎機能の程度別のグループごとの PK パラメータの要約を表 2.7.6.6-3 に示す。

アナキンラ 100 mg の単回皮下投与後の全身曝露量は腎機能の低下に伴って増加した。正常な腎機能を有するグループと比較すると、アナキンラの血漿 CL/F の平均値は腎機能の低下に伴って減少した。減少した割合は、軽度の腎機能障害グループで 16%、中等度の腎機能障害グループで 50%、重度の腎機能障害グループで 70%、ESRD グループで 75%であった。線形回帰を用いた解析により、CL_{cr} はアナキンラの血漿 CL/F、全身曝露量及び C_{max} と有意に相関していることが示された。

図 2.7.6.6-1　血漿中アナキンラ濃度の平均値（標準誤差）の推移



Note: Top panel, linear plot; bottom panel, semilogarithmic plot.
Source: 20000268 CSR Figure 9-1

表 2.7.6.6-3 アナキンラの PK パラメータ

Parameter	Pharmacokinetic Parameters by Renal Impairment Group				
	Normal	Mild Impairment	Moderate Impairment	Severe Impairment	ESRD
n	6	6	6	6	6
T_{max} (h)	4.0 (2.0 – 8.0)	6.0 (2.0 – 7.0)	6.0 (4.0 – 12.0)	6.5 (5.0 – 10.0)	7.0 (5.0 – 7.0)
C_{max} (ng/mL)	773 (121)	984 (246)	1319 (480)	1667 (434)	2172 (720)
$t_{1/2}$ (h)	5.24 (0.45)	4.48 (1.27)	5.24 (1.02)	7.15 (1.73)	9.71 (3.44)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	10188 (2083)	13015 (3943)	21130 (5900)	33082 (5273)	39439 (4335)
CL/F (mL/min)					
mean (SD)	170 (37)	142 (59)	84.5 (24.7)	51.5 (8.4)	42.7 (4.7)
geometric mean	167	134	81.6	50.9	42.5
CL_{cr} (mL/min)	87 to 117	57 to 78	35 to 48	12 to 21	ND

Note: Data are reported as mean (SD), except for T_{max}, reported as median (range), and CL_{cr}, reported as the range. The geometric mean for CL/F is also presented.
Abbreviations: T_{max}=Time at which C_{max} was observed; C_{max}=Maximum observed concentration; $t_{1/2}$=Half-life associated with the terminal phase; $AUC_{0-\infty}$=Area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; CL/F=Plasma clearance after SC administration; CL_{cr}=Creatinine clearance; ND=Not determined.
Source: 20000268 CSR Table 9-1

2.7.6.6.2.4 安全性

2.7.6.6.2.4.1 曝露状況

組み入れた 30 例全例がアナキンラ 100 mg 単回皮下投与を受けた。

2.7.6.6.2.4.2 有害事象

2.7.6.6.2.4.2.1 有害事象発現例数の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.6-4 に示す。

有害事象は 30 例中 9 例（30%）に発現した。有害事象は、腎機能が正常な被験者及び ESRD を有する被験者（各 3 例）で多く認められた。試験期間を通して、死亡、重篤な有害事象、重度の有害事象及び試験中止に至った有害事象は、いずれも報告されなかった。

表 2.7.6.6-4 有害事象の概要

	Renal Impairment Group					
	Normal (N=6)	Mild (N=6)	Moderate (N=6)	Severe (N=6)	ESRD (N=6)	Total (N=30)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
EVALUABLE FOR SAFETY	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	30 (100)
ALL ADVERSE EVENTS	3 (50)	1 (17)	1 (17)	1 (17)	3 (50)	9 (30)
Severe[a] adverse events	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Serious adverse events	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ALL TREATMENT-RELATED ADVERSE EVENTS	2 (33)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (7)

	Renal Impairment Group					
	Normal (N=6)	Mild (N=6)	Moderate (N=6)	Severe (N=6)	ESRD (N=6)	Total (N=30)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Severe[a] adverse events	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Serious adverse events	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
DISCONTINUATIONS DUE TO ADVERSE EVENTS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
DEATHS ON STUDY[b]	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

a Adverse events that are severe, life threatening, or fatal.
b Poststudy deaths occurring within 30 days of last study-drug administration were included.
Source: 20000268 CSR Table 10-1

2.7.6.6.2.4.2.2 比較的よくみられる有害事象

有害事象の発現例数の概要を表 2.7.6.6-5 に示す。

ほとんどの事象は 1 例のみに認められ、2 例以上で報告された有害事象は注射部位疼痛（2 例）のみであった。注射部位疼痛は腎機能が正常な被験者にのみ発現した。有害事象は、中等度の上気道感染（1 例）を除き、いずれも試験終了までに消失した。

表 2.7.6.6-5 有害事象発現例数の概要

	Renal Impairment Group					
BODY SYSTEM Preferred Term	Normal (N=6)	Mild (N=6)	Moderate (N=6)	Severe (N=6)	ESRD (N=6)	Total (N=30)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Number of Subjects Reporting Adverse Events	3 (50)	1 (17)	1 (17)	1 (17)	3 (50)	9 (30)
投与部位の状態	2 (33)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (7)
注射部位疼痛	2 (33)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (7)
全身障害	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	2 (7)
投与時の斑状出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (3)
疼痛	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
神経系障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (3)
頭痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (3)
胃腸障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (17)	2 (7)
腹痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (3)
歯痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (3)
皮膚および皮下組織障害	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
斑状出血	0 (0)	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
代謝および栄養障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (3)
高血糖	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (3)
低血糖	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (3)
感染症および寄生虫症	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
上気道感染	0 (0)	1 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)

Source: 20000268 CSR Table 10-2

2.7.6.6.2.4.2.3 治験薬と関連ありと判断された有害事象

治験薬と関連のある有害事象発現例数の概要を表 2.7.6.6-6 に示す。

報告された治験薬と関連のある有害事象は注射部位疼痛（2 例）のみであった。

表 2.7.6.6-6 治験薬と関連のある有害事象発現例数の概要

BODY SYSTEM	Renal Impairment Group					
	Normal (N=6)	Mild (N=6)	Moderate (N=6)	Severe (N=6)	ESRD (N=6)	Total (N=30)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Number of Subjects Reporting Related Adverse Events	2 (33)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (7)
投与部位の状態	2 (33)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (7)
注射部位疼痛	2 (33)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (7)

Source: 20000268 CSR Table 10-3

2.7.6.6.2.4.2.4 死亡

死亡は認められなかった。

2.7.6.6.2.4.2.5 重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.6.2.4.2.6 投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.6.6.2.4.3 その他の安全性評価項目

2.7.6.6.2.4.3.1 臨床検査値

ほとんどの被験者で、試験治療下の臨床検査値の顕著な変化は認められなかった。一部の被験者では、血液生化学検査、血液学的検査又は尿検査で異常値を示したが、これらの値はベースラインから試験終了時まで一貫して高値又は低値であった。全体的に、試験期間中に異常となった臨床検査値は、その項目の正常範囲の境界付近であった。最も顕著で一貫して認められた異常は、腎機能障害又は ESRD を有する被験者に認められた正常範囲を上回る血清クレアチニン値異常であった。臨床的に重要な臨床検査値の変化は認められなかった。

2.7.6.6.2.4.3.2 バイタルサイン

血圧、脈拍及び体重のいずれにも、臨床的に重要な変化又は一貫した変化は認められなかった。

2.7.6.6.2.4.3.3 心電図

試験期間中の心電図に、臨床的に重要な異常は認められなかった。

2.7.6.6.3 結論

異なる程度の腎機能を有する被験者にアナキンラ 100 mg を単回皮下投与したときの PK から、腎機能障害を有する被験者では、全身曝露量が増加し、血漿 CL/F が減少することが示された。全身曝露量及び血漿 CL/F のいずれも CL_{cr}（腎機能の指標）と有意に相関していた。これらの結果から、重度の腎機能障害を有する患者にアナキンラを投与する際には、用量調節が必要となる可能性が示された。アナキンラ 100 mg の単回投与は、異なる程度の腎機能を有する被験者に対して安全であり、忍容性は良好であった。

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）

添付資料 5.3.3.3.2（参考資料）

2.7.6.7.1　試験方法の概略

標題

肝機能障害を有する被験者を対象に遺伝子組換えヒトインターロイキン-1 受容体アンタゴニストを単回投与したときの安全性、薬物動態及び忍容性を評価する非盲検試験

実施国及び施設数

ドイツ（1 施設）

公表文献

なし

試験期間

1994 年 5 月 16 日～1994 年 8 月 10 日

試験の目的

(1) 肝機能障害を有する被験者及び肝機能障害を有する被験者と同数かつ性別、年齢及び体重を一致させた健康被験者を対象に遺伝子組換えヒトインターロイキン-1 受容体アンタゴニスト（rhIL-1Ra）であるアナキンラを静脈内投与したときの薬物動態（PK）プロファイルを評価する
(2) 肝機能障害を有する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を評価する

開発の相

第 1 相

試験方法

本試験は、肝機能障害を有する被験者及び健康被験者を対象にアナキンラを静脈内投与する単回投与、非盲検試験であった。治験薬投与期間中、被験者は前日の深夜から絶食を開始した後、治験薬投与日の朝に実施医療機関に来院し、実施医療機関に 24 時間入院した。アナキンラの単回静脈内ボーラス投与（1 mg/kg）後、アナキンラの血漿中濃度の分析のため、投与後 1、5、15、30、45 及び 60 分並びに 2、3、4、6、8、10、12、15、18、21 及び 24 時間に採血した。安全性を治験薬投与後 24 時間にわたって評価した。投与期間終了後 1 週間（±1 日）に追跡調査来院を実施し、バイタルサイン及び有害事象を確認し、記録した。

被験者数

(1) 計画時：合計 24 例（肝機能障害を有する被験者 12 例、肝機能障害を有する被験者と性別、年齢及び体重を一致させた健康被験者 12 例）

(2) 解析時：本試験には被験者 14 例を組み入れた。治験依頼者は、肝機能障害を有する被験者 12 例及び健康被験者 2 例を組み入れた後、本試験を中止した。これは、敗血症を適応症とした開発プログラムの中止に基づく試験依頼者の判断によるものであった。

対象

主な適格性基準は、Child 分類 Class B に該当する肝機能障害を有することとした。Child 分類 Class B は、ビリルビン 2.0～3.0 mg/dL（34～51 μmol/L）、アルブミン 2.8～3.5 g/dL、軽度の肝性脳症、コントロール可能な（軽度）腹水、又は Child 分類スコアが 9～11 の状態であった。

治験薬（用法及び用量、投与期間）

(1) 治験薬：治験薬（アナキンラ）は、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、ポリソルベート 80、クエン酸、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）二ナトリウム及び滅菌水を含む注射用無菌溶液（pH 6.5）で提供された。アナキンラは 1 mL バイアルに 100 mg/mL の濃度で供給された（ロット番号：[redacted]）。

(2) 用法及び用量、投与期間：1 mL バイアルのアナキンラ 100 mg/mL を無菌生理食塩液で 10 mL に希釈し、1.0 mg/kg の用量を約 60 秒かけて静脈内ボーラス投与した。治験薬は Day 1 に 1 回投与した。

評価項目

(1) 薬物動態：薬物濃度-時間曲線下面積（AUC）、アナキンラの最高濃度（C_{max}）、定常状態での分布容積（V_{ss}）、血漿クリアランス（CL）、半減期（$t_{1/2}$）

(2) 安全性：試験治療下で発現した有害事象（TEAE）、臨床検査値、身体所見、バイタルサイン

統計解析方法

(1) 解析対象集団

12 例の肝機能障害を有する被験者及び 2 例の健康被験者の合計 14 例が本試験に組み入れられ、PK 解析は肝機能障害を有する被験者のみを対象とし、安全性解析はすべての被験者を対象とした。

(2) 解析手法

1) 分析手法：血漿検体及び尿検体は定量的酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）によりアナキンラを定量した。検出下限は血漿検体で 937.5 pg/mL、尿検体で 0.6250 ng/mL であり、変動係数は 20%未満であった。

2) 薬物動態：アナキンラの PK パラメータは、コンパートメントモデル解析を用いて推定した。各被験者について、アナキンラの血漿中濃度-時間曲線を 3-コンパートメントモデルの物質収支式に当てはめてコンピュータで算出した。

3) 安全性：安全性データは記述統計を用いて評価し、統計的な検定は実施しなかった。安全性解析の対象は、TEAE、臨床検査値、バイタルサイン及び身体所見であった。報告された TEAE は、器官別及び副作用用語集の Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms（COSTART）を用いてコーディングし、一覧表に要約した。

有害事象名の和訳に際し、参考として ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver.27.1 を用いた。臨床検査値及びバイタルサインは平均値及びベースラインからの変化を示した。身体所見は、治験薬投与下で発現した変化について評価した。

2.7.6.7.2 試験の結果の要約

2.7.6.7.2.1 被験者の内訳

肝機能障害を有する被験者 12 例及び健康被験者 2 例の合計 14 例が本試験に組み入れられ、全例が試験を完了した。

2.7.6.7.2.2 人口統計学的特性

年齢の平均値（範囲）は肝機能障害を有する被験者 14 例で 47.0 歳（29～64 歳）、健康被験者 2 例で 42.5 歳（31～54 歳）であった。被験者は 14 例全例が白人であった（表 2.7.6.7-1）。

表 2.7.6.7-1 人口統計学的特性

		Hepatic Dysfunction Subjects N=12	Healthy Subjects N=2
Sex	Women n (%)	5 (42)	1 (50)
	Men n (%)	7 (58)	1 (50)
Age (year)	Mean	47.0	42.5
	Min, max	29, 64	31, 54
Weight (kg)	Mean	68.1	73.0
	Min, max	48, 88	60, 86
Ethnicity	white n (%)	12 (100)	2 (100)

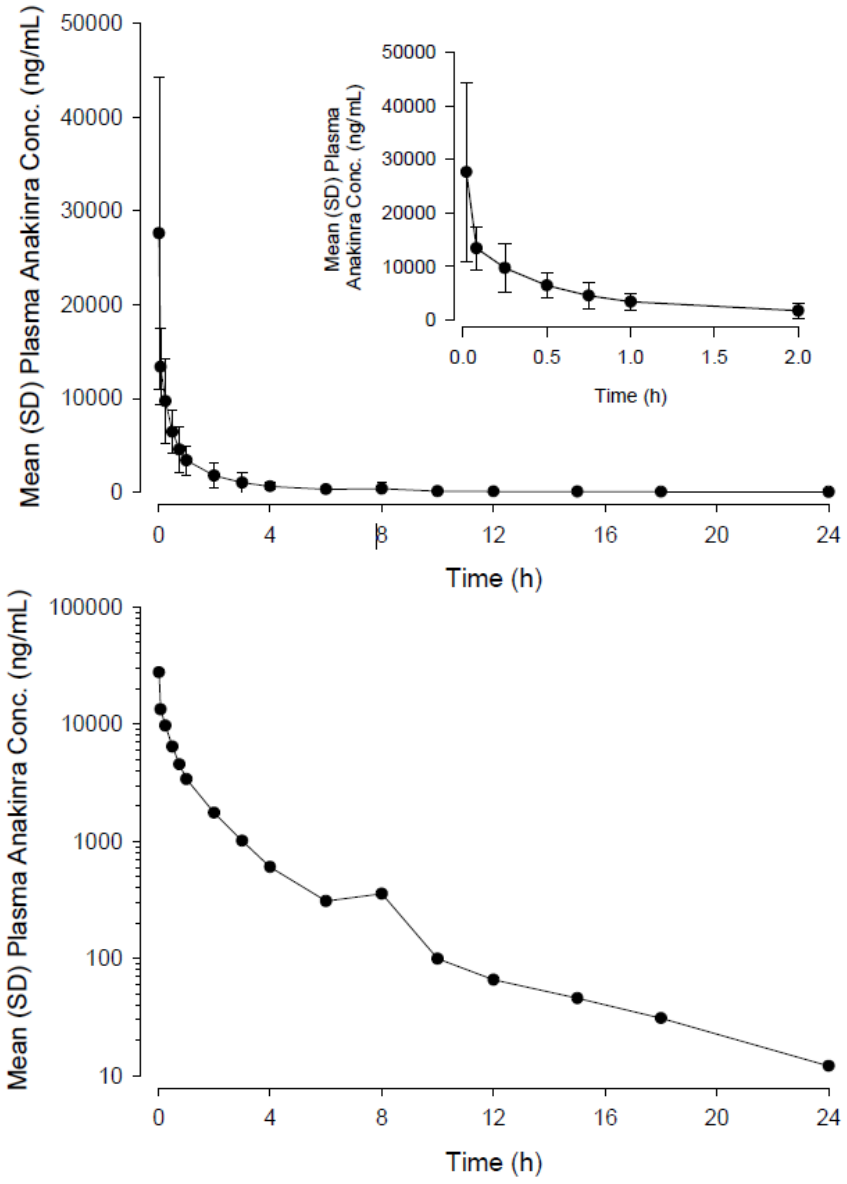
Abbreviations: max = Maximum; min = Minimum; N = Number of subjects in group; n = Number of subjects with characteristic.
Source: 0563 CSR Table 6-1

2.7.6.7.2.3 薬物動態

PK データは肝機能障害を有する被験者からのみ得られた。アナキンラの平均血漿中濃度-時間曲線を図 2.7.6.7-1 に、アナキンラの主な PK パラメータを表 2.7.6.7-2 に示す。肝機能障害を有する被験者への静脈内投与後、血漿中濃度は三相性［初期（α）相、中間（β）相及び終末（γ）相］を示して低下し、それぞれの $t_{1/2}$［平均値（標準偏差)］は 0.22（0.11）時間、0.97（0.28）時間及び 3.44（0.58）時間であった。アナキンラの V_{ss}［平均値（標準偏差)］は 10.4（3.6）L であった。平均血漿 CL［平均値（標準偏差)］は 95.1（36.3）mL/min であった。

図 2.7.6.7-1　肝機能障害を有する被験者を対象としたアナキンラ 1 mg/kg 静脈内投与後のアナキンラの平均（SD）血漿中濃度-時間プロファイル

上図：線形プロット、下図：片対数プロット



Abbreviation: SD = Standard deviation.
Source: 0563 CSR Figure 6-1

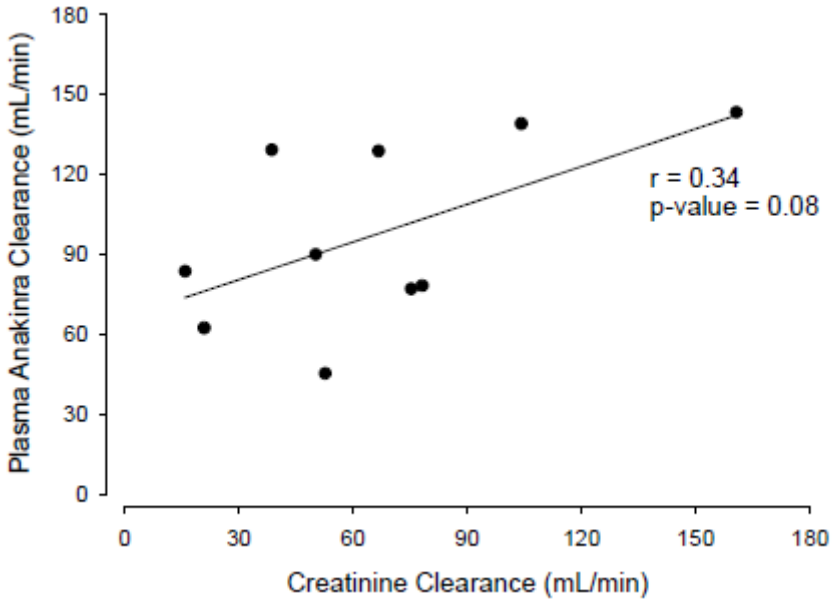
表 2.7.6.7-2 肝機能障害を有する被験者を対象としたアナキンラ 1 mg/kg 静脈内投与後のアナキンラの血漿 PK パラメータ

Descriptive Statistics	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	CL (mL/min)	V_{ss} (L)	$t_{1/2\alpha}$ (h)	$t_{1/2\beta}$ (h)	$t_{1/2\gamma}$ (h)
Mean	19400	13900	95.1	10.4	0.200	0.973	3.44
SD	8200	6600	36.3	3.6	0.106	0.284	0.58
Minimum	11000	7040	42.0	3.68	0.0613	0.706	2.66
Maximum	40900	27300	143	15.8	0.377	1.48	4.44

Abbreviations: $AUC_{0-\infty}$ = Area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity; CL = Clearance; C_{max} = Maximum concentration; SD = Standard deviation; $t_{1/2\alpha}$ = Half-life associated with the α phase; $t_{1/2\beta}$ = Half-life associated with the β phase; $t_{1/2\gamma}$ = Half-life associated with the γ phase; V_{ss} = Volume of distribution at steady state.
Source: 0563 CSR Table 6-2

アナキンラの血漿 CL とクレアチニンクリアランス（CL_{cr}）の相関を図 2.7.6.7-2 に示す。CL_{cr} とアナキンラの血漿 CL に相関係数 0.34（p = 0.08）の正の相関が認められたものの、本データから明確な結論は得られなかった。

図 2.7.6.7-2 肝機能障害を有する被験者の CL_{cr} 及びアナキンラの血漿 CL の相関



Source: 0563 CSR Figure 6-2

2.7.6.7.2.4 安全性

2.7.6.7.2.4.1 曝露状況

14 例全例が治験薬を投与され、安全性の評価の対象となった。

2.7.6.7.2.4.2 有害事象

2.7.6.7.2.4.2.1 有害事象発現例数の概要

肝機能障害を有する被験者 2 例に TEAE が発現した（表 2.7.6.7-3）。発現した TEAE はいずれも軽度かつ非重篤であり、治験薬と関連なしと治験責任医師が判断した。

肝機能障害を有する被験者及び健康被験者のいずれでもアナキンラ 1 mg/kg の単回静脈内投与の忍容性は良好であった。

表 2.7.6.7-3 TEAE 発現例数の概要

Body System COSTART Term	Hepatic Dysfunction Subjects N = 12 n (%)	Healthy Subjects N = 2 n (%)
Any adverse event	2 (17)	0 (0)
全身障害	2 (17)	0 (0)
腹水 [a]	1 (8)	0 (0)
背部痛 [b]	1 (8)	0 (0)
代謝および栄養障害	1 (8)	0 (0)
下腿浮腫 [a]	1 (8)	0 (0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (8)	0 (0)
骨粗鬆症 [b]	1 (8)	0 (0)

Abbreviations: COSTART = Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms; N = Number of subjects in group; n = Number of subjects with adverse event.
a Subject [redacted] experienced moderate ascites and ankle edema approximately 4 days after anakinra dosing. Both conditions were noted in the subject's medical history at study entry.
b Subject [redacted] experienced worsened osteoporosis with a resultant mild backache approximately 5 hours after anakinra dosing. Osteoporosis was noted in the subject's medical history at study entry.
Source: 0563 CSR Table 6-3

2.7.6.7.2.4.2.2 治験薬と関連ありと判断された有害事象

本試験では治験薬と関連ありと判断された TEAE は報告されなかった。

2.7.6.7.2.4.2.3 重症度別の有害事象

発現した TEAE はいずれも軽度であり、中等度及び重度の TEAE は報告されなかった。

2.7.6.7.2.4.2.4 死亡

死亡は報告されなかった。

2.7.6.7.2.4.2.5 重篤な有害事象

重篤な TEAE は報告されなかった。

2.7.6.7.2.4.2.6 投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った TEAE は報告されなかった。

2.7.6.7.2.4.3 その他の安全性評価項目

2.7.6.7.2.4.3.1 臨床検査値

治験薬投与下で発現した臨床検査の臨床的に有意な変化は認められなかった。

2.7.6.7.2.4.3.2 バイタルサイン

治験薬投与下で発現したバイタルサインの臨床的に有意な変化は認められなかった。

2.7.6.7.3 結論

肝機能障害を有する被験者の PK パラメータは、若年の健康被験者（0540 試験）と比較してアナキンラの CL が約 30%減少したことを除き、健康被験者と大きな差はなかった。肝機能障害を有する被験者集団では、CL_{cr} の減少に伴うアナキンラの血漿 CL の減少が見られた。アナキンラは主に腎排泄を受けることから、このアナキンラの血漿 CL の減少は、肝機能障害を有する被験者集団で腎機能が低下していたことによって説明できる可能性が高い。肝機能障害がアナキンラの PK に重要な影響を及ぼしたという根拠は認められなかった。安全性の問題は特定されず、治験薬と関連がある TEAE も認められなかった。臨床検査及びバイタルサインはいずれも治験薬に起因する毒性を示唆するものではなかった。肝機能障害を有する被験者及び健康被験者を対象としたアナキンラ 1 mg/kg の単回静脈内ボーラス投与の忍容性は良好であった。

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）

添付資料 5.3.5.1.3（参考資料）

2.7.6.8.1 試験方法の概略

標題

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

実施国及び施設数

本試験は米国、カナダ、オーストラリア、ニュージーランド及びコスタリカの計 17 施設で実施された。

公表文献

Ilowite N, Porras O, Reiff A, Rudge S, Punaro M, Martin A, et al. Anakinra in the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: Safety and preliminary efficacy results of a randomized multicenter study. Clin Rheumatol. 2009;28(2):129-137.

試験期間

2000 年 7 月 [redacted] 日～2003 年 11 月 [redacted] 日

試験の目的

本試験の主要目的は、若年性関節リウマチ［JRA、現在は若年性特発性関節炎（JIA）の用語が使用されている］患者を対象に遺伝子組換えヒトインターロイキン-1 受容体アンタゴニスト（rhIL-1Ra）であるアナキンラを投与したときの安全性を評価することであった。本試験は当初、JRA を有する小児被験者を対象に、アナキンラの有効性を評価することを目的としてデザインされたが、登録者数が不十分であったため、目標被験者数をより少数とし、評価項目から有効性を除外するように治験実施計画書が修正された。

開発の相

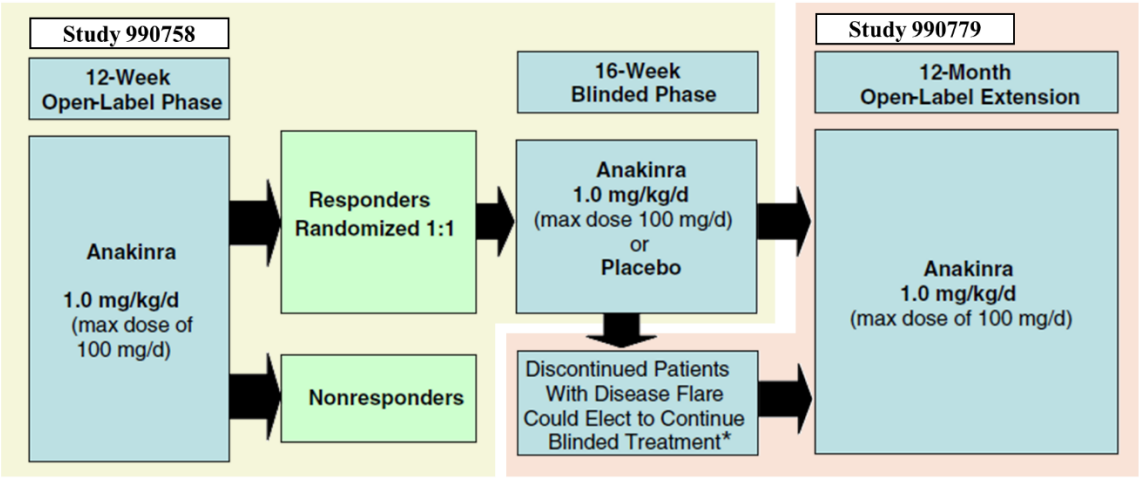
第 2 相

試験方法

本試験は、JRA 患者を対象とした、第 2 相多施設共同試験であった。適格と判断された被験者は、最初の 12 週間、非盲検下で 1 日 1 回 1.0 mg/kg（最大 100 mg/日）の皮下投与を受けた（非盲検導入期）。レスポンダーの定義には、JRA コアセット基準を用いた。Week 12 にレスポンダーの定義に合致した被験者は、プラセボ投与又はアナキンラ（1 日 1 回 1.0 mg/kg、最大 100 mg/日）投与に 1:1 の比で無作為割付けされ、盲検下で 16 週間の追加投与を受けた（無作為化二重盲検プラセボ対照期：以下、盲検期）。本試験の盲検期を完了せず中止した被験者は、990779 試験の盲検期に参加し、本試験の盲検期と併せて 16 週間の投与を完了することとした。その際、990779 試験の盲検期では、本試験で無作為に割り付けられた治療（プラセボ又はアナ

キンラ 1.0 mg/kg/日の盲検下投与、最大 100 mg/日）を受けること、又は盲検下でもう一方の治療に一度切り替えることのいずれかを選択した。990758 試験の盲検期を完了した被験者は、990779 試験の非盲検期に移行し、非盲検下で 12 ヵ月間アナキンラ（1 日 1 回 1.0 mg/kg、最大 100 mg/日）を皮下投与された（2.7.6.9.1 項）。Week 12 にレスポンダーの定義を満たさなかった被験者（ノンレスポンダー）は、アナキンラ投与を中止し、2 週間後に追跡調査の評価を行い、試験終了とした（図 2.7.6.8-1）。

図 2.7.6.8-1　試験デザイン（990758/990779 試験）



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

評価時点はベースライン、Week 2、4、8、12、16、20、24 及び 28 とした。評価項目には、身体検査、バイタルサイン、併用薬、試験治療下で発現した有害事象（TEAE）、臨床検査、血漿 IL-1ra 濃度及び抗アナキンラ抗体の測定を含めた。

被験者数

(1)　計画時：204 例（Amendment 3 で 90 例に修正）
(2)　解析時：86 例［非盲検導入期 86 例、盲検期 50 例（アナキンラ群 25 例、プラセボ群 25 例）］

対象

- 2～17 歳の男性又は女性
- スクリーニング時に多関節型、少関節型又は全身型の JRA を有している患者
- 体重が 10 kg 以上の患者
- アナキンラの初回投与前 4 週間以内に他の生物学的製剤を投与していない患者

- メトトレキサート（MTX）以外の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）を投与していない患者。なお、MTX はアナキンラ投与開始前 6 週間以上にわたり安定した用量で投与されている場合には、試験期間中も継続投与可能とした。

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

- アナキンラは、100 mg/mL の単回使用バイアルで提供された。1 日 1 回 1.0 mg/kg（最大 100 mg/日）を皮下注射で投与された。注射は大腿部、上腕部又は腹部に行い、毎日注射部位を変更した。
- プラセボは単回使用バイアルで供給された。アナキンラと同様に、プラセボは 1 日 1 回皮下注射で投与された。

投与期間：28 週間

評価項目

(1) 有効性

有効性解析で十分な検出力（80%以上）を有する上で必要な登録者数が達成されなかったため、本試験の主要目的は有効性評価から安全性評価に変更されたが、有効性の解析は実施された。

1) 有効性の主要評価項目

主要評価項目は、16 週間の盲検期中に疾患の再燃を示した被験者の割合とした。

疾患の再燃は、JRA コアセット基準の 6 項目のうち、3 項目以上で 30%以上の悪化及び 1 項目以下の改善、2 ヵ所以上の活動性関節の変化、又は全般的評価若しくは視覚的アナログ尺度（VAS）のいずれかで 2 単位（0 から 10 の尺度）以上の悪化として定義した。

2) 有効性の副次評価項目

16 週間の盲検期での無作為化から疾患の再燃までの時間。

Week 28 の JRA コアセットの各構成要素の Week 12 での評価結果からの変化。

JRA コアセット基準は、以下の 6 項目から構成された。

- 活動性関節炎がみられる関節の数
- 可動域制限のある関節の数
- 医師による JRA 活動性の評価
- 患者/親による JRA 活動性の評価
- 児健康評価質問票（CHAQ）
- 赤血球沈降速度（ESR）

JRA コアセット基準の 6 項目のうち 3 項目以上で、ベースラインから Week 12 までに 30%

以上の改善が認められ、30%以上の増悪が認められる項目が 1 項目以下である被験者をレスポンダーとした。

(2) 薬物動態

スクリーニングの Day 1、Week 2、4、8、12、16、20、24 及び 28（又は早期終了時）に、各被験者から 1 検体が収集された。母集団プロファイルの特徴を明確にする目的で、全被験者から収集されたデータを併せて評価した。投与時間が記録されたのは Day 1 のみで、他のすべての検体採取で投与後の薬物動態（PK）検体採取時間を特定できなかったため、JRA 被験者の母集団 PK 解析は実施されなかった。母集団 PK 解析に代わる方法として、血漿中アナキンラ濃度を 1 mg/kg 又は 100 mg の投与量に標準化することにより、過去の試験（0560 試験）の成人関節リウマチ（RA）被験者と JRA 被験者の曝露を比較した。

(3) 安全性

- TEAE
- 臨床検査値
- 免疫原性

統計解析方法

(1) 解析対象集団

1) ITT 集団

Intent to treat（ITT）集団は盲検期に無作為化された全被験者で構成された。

2) 安全性解析対象集団

非盲検導入期の安全性解析対象集団は非盲検導入期に治験薬を 1 回以上投与された被験者を含めた。また、盲検期の安全性解析対象集団は盲検期に治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者を含めた。

(2) 解析手法

1) 有効性

盲検期中に疾患の再燃が認められた被験者の割合を投与群別に示した。投与群間の比較にはフィッシャーの正確確率検定を用いた。

16 週間の盲検期での無作為化から疾患の再燃までの時間の解析は、ITT 部分集団を対象にログランク検定を用いて実施した。盲検期中に疾患の再燃が認められなかった被験者は、試験中止又は Week 28 のいずれか早い時点まで調査され、Kaplan-Meier 曲線で示した。Week 28 の JRA コアセットの各構成要素の Week 12 での評価結果からの変化は、投与群別に記述的に要約した。

2) 安全性

治験薬を 1 回以上投与された全被験者の安全性データ（TEAE、臨床検査値及び抗アナキンラ抗体データ）を投与群別に記述的に要約した。

カテゴリカル変数の安全性評価項目は、頻度及び割合を用いて要約した。本試験では、有害事象として TEAE を評価した。TEAE の発現例数を器官分類別及び基本語別

に表に要約した。医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）version 27.1 を参考に TEAE 名を翻訳した。他の安全性変数の結果は一覧表を作成して評価した。連続変数の評価項目は、観察された数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値を用いて要約した。

2.7.6.8.2 試験の結果の要約

2.7.6.8.2.1 被験者の内訳

被験者の 86 例中 50 例（58%）が非盲検導入期を完了し、盲検期に移行した。非盲検導入期の中止例の主な中止理由は、TEAE［4 例（5%)］及び被験者の同意の撤回［3 例（3%)］であった。ノンレスポンダー被験者の 27 例（31%）は試験を中止し、盲検期に移行しなかった（表 2.7.6.8-1)。

被験者の 50 例中 31 例（62%）が盲検期を完了した［アナキンラ群 19 例（76%)、プラセボ群 12 例（48%)］。盲検期の中止例の主な中止理由は疾患の再燃であった［アナキンラ群 6 例（24%)、プラセボ群 12 例（48%)］（表 2.7.6.8-2)。

表 2.7.6.8-1 投与群別の被験者の内訳（非盲検導入期）

	Anakinra (N=86) n (%)
Total enrolled in open-label phase	86 (100)
Total completing open-label phase	50 (58)
Total entering blinded phase	50 (58)
Prematurely withdrawing from open-label phase	
Ineligibility determined	0 (0)
Protocol deviation	1 (1)
Adverse event	4 (5)
Consent/Assent withdrawn	3 (3)
Administrative decision	1 (1)
Lost to follow up	0 (0)
Death on study	0 (0)
Protocol-specified criteria	
Non-responders	27 (31)
Disease flare	0 (0)
Other	0 (0)

Abbreviation: N = Number of subjects who were enrolled in the open label phase.
Source: 990758 CSR Table 8-1

表 2.7.6.8-2 投与群別の被験者の内訳（盲検期）

	Placebo (N=25) n (%)	Anakinra (N =25) n (%)	Total (N =50) n (%)
Total randomized to blinded phase	25 (100)	25 (100)	50 (100)
Total completing blinded phase	12 (48)	19 (76)	31 (62)
Prematurely withdrawing from blinded phase			
Ineligibility determined	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Protocol deviation	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Adverse event	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Consent/Assent withdrawn	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Administrative decision	1 (4)	0 (0)	1 (2)
Lost to follow up	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Death on study	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Protocol-specified criteria			
Non-responders	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Disease flare	12 (48)	6 (24)	18 (36)
Other	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Abbreviation: N = Number of subjects who were randomized to the 16-week blinded phase.
Source: 990758 CSR Table 8-2

2.7.6.8.2.2 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

盲検期に移行した被験者の 56%は白人であり、年齢の範囲は 3 歳から 17 歳であった。男性と女性の比率は 3：7 であった。平均体重（アナキンラ群 36 kg、プラセボ群 44 kg）、平均曝露期間（アナキンラ群 98 日、プラセボ群 73 日）、グルココルチコイドの使用（アナキンラ群 76%、プラセボ群 44%）、及び関節炎の病型を除き、被験者の特性は投与群間で均衡していた（表 2.7.6.8-5、表 2.7.6.8-6、表 2.7.6.8-11）。

関節炎の病型は、最初に非盲検導入期に組み入れられた被験者の大部分が多関節型 JRA（72%）であり、次いで全身型 JRA（17%）、少関節炎型 JRA（10%）の順であった（表 2.7.6.8-3、表 2.7.6.8-4）。疾患の分布は盲検期でも同様であったが、投与群間で均等に割り当てられなかった。

表 2.7.6.8-3 投与群別の人口統計学的特性及びその他の基準値の特性（非盲検導入期）

	Anakinra (N=86)
Sex - n (%)	
Female	63 (73)
Male	23 (27)
Race - n (%)	
White or Caucasian	46 (53)
Black or African American	5 (6)

	Anakinra (N=86)
Hispanic or Latino	29 (34)
Asian	1 (1)
American Indian or Alaska Native	3 (3)
Other	2 (2)
Age (years)	
n	86
Mean	11.51
SD	3.88
SE	0.42
Median	11.50
Q1, Q3	8.00, 15.00
Min, Max	3.0, 17.0
Weight (kg)	
n	85
Mean	39.63
SD	18.10
SE	1.96
Median	38.20
Q1, Q3	26.00, 48.90
Min, Max	12.4, 101.0
Height (cm)	
n	84
Mean	140.6
SD	21.6
SE	2.4
Median	141.4
Q1, Q3	128.0, 160.0
Min, Max	82, 181

Abbreviations: Max = Maximum; Min = Minimum; N = Number of subjects who were enrolled in the open label phase; Q1 = First Quartile; Q3 = Third Quartile; SD = Standard Deviation; SE = Standard Error.
Source: 990758 CSR Table 14-1

表 2.7.6.8-4 投与群別のベースライン時の疾患特性（非盲検導入期）

	Anakinra (N=86)
Duration of JRA (year)	
n	85
Mean	4.7
SD	3.7
SE	0.4
Median	3.0
Q1, Q3	1.0, 7.0
Min, Max	1, 16
Type of arthritis at onset - n (%)	

	Anakinra (N=86)
Pauciarticular	9 (10)
Polyarticular	62 (72)
Systemic	15 (17)
JRA-related medications - n (%)	
Corticosteroids	50 (58)
DMARDS	25 (29)
Methotrexate	67 (78)
NSAIDs	2 (2)

Abbreviations: DMARD = Disease-modifying antirheumatic drug; JRA = Juvenile Rheumatoid Arthritis; Max = Maximum; Min = Minimum; N = Number of subjects who were enrolled in the open label phase; NSAID = Non-steroidal anti-inflammatory drug; Q1 = First Quartile; Q3 = Third Quartile; SD = Standard Deviation; SE = Standard Error.
Source: 990758 CSR Table 8-5

表 2.7.6.8-5 投与群別の人口統計学的特性及びその他の基準値の特性（盲検期）

	Placebo (N=25)	Anakinra (N=25)	Total (N=50)
Sex - n (%)			
Female	18 (72)	17 (68)	35 (70)
Male	7 (28)	8 (32)	15 (30)
Race - n (%)			
White or Caucasian	15 (60)	13 (52)	28 (56)
Black or African American	0 (0)	3 (12)	3 (6)
Hispanic or Latino	10 (40)	8 (32)	18 (36)
American Indian or Alaska Native	0 (0)	1 (4)	1 (2)
Age (years)			
n	25	25	50
Mean	12.32	10.32	11.32
SD	3.89	3.96	4.01
SE	0.78	0.79	0.57
Median	12.00	11.00	11.00
Q1, Q3	10.00, 16.00	8.00, 13.00	9.00, 15.00
Min, Max	4.0, 17.0	3.0, 17.0	3.0, 17.0
Weight (kg)			
n	24	25	49
Mean	43.92	36.45	40.11
SD	20.23	18.68	19.62
SE	4.13	3.74	2.80
Median	42.45	35.70	38.20
Q1, Q3	29.50, 52.85	22.70, 45.00	26.00, 48.90
Min, Max	16.0, 101.0	12.4, 98.2	12.4, 101.0
Height (cm)			
n	24	25	49
Mean	144.6	135.7	140.1
SD	20.3	22.5	21.7

	Placebo (N=25)	Anakinra (N=25)	Total (N=50)
SE	4.1	4.5	3.1
Median	148.8	134.6	140.0
Q1, Q3	129.3, 161.3	127.4, 151.0	128.6, 157.5
Min, Max	108, 181	82, 171	82, 181

Abbreviations: Max = Maximum; Min = Minimum; N = Number of subjects who were randomized to the 16-week blinded phase; Q1 = First Quartile; Q3 = Third Quartile; SD = Standard Deviation; SE = Standard Error.
Source: 990758 CSR Table 8-6

表 2.7.6.8-6 投与群別のベースライン時の疾患特性（盲検期）

	Placebo (N=25)	Anakinra (N=25)	Total (N=50)
Duration of JRA (year)			
n	25	25	50
Mean	4.2	3.9	4.1
SD	4.2	2.9	3.6
SE	0.8	0.6	0.5
Median	3.0	3.0	3.0
Q1, Q3	1.0, 5.0	2.0, 7.0	1.0, 6.0
Min, Max	1, 16	1, 11	1, 16
Type of arthritis at onset - n (%)			
Pauciarticular	4 (16)	2 (8)	6 (12)
Polyarticular	19 (76)	14 (56)	33 (66)
Systemic	2 (8)	9 (36)	11 (22)
JRA-related medications - n (%)			
Corticosteroids	11 (44)	19 (76)	30 (60)
DMARDS	4 (16)	5 (20)	9 (18)
Methotrexate	19 (76)	22 (88)	41 (82)
NSAIDs	1 (4)	0 (0)	1 (2)

Abbreviations: DMARD = Disease-modifying antirheumatic drug; JRA = Juvenile Rheumatoid Arthritis; Max = Maximum; Min = Minimum; N = Number of subjects who were randomized to the 16-week blinded phase; NSAID = Non-steroidal anti-inflammatory drug; Q1 = First Quartile; Q3 = Third Quartile; SD = Standard Deviation; SE = Standard Error.
Note: Baseline refers to the screening period prior to enrollment in the 12-week open-label phase
Source: 990758 CSR Table 14-2

2.7.6.8.2.3 有効性

2.7.6.8.2.3.1 主要評価項目

有効性の主要評価項目は、16 週間の盲検期中に疾患の再燃が認められた被験者の割合であった。全体的に、プラセボ群と比較してアナキンラ群の方が盲検期中に疾患が再燃した被験者の割合は小さかったが、投与群間の差は統計学的に有意ではなかった（表 2.7.6.8-7）。

表 2.7.6.8-7 疾患の再燃を示した被験者の割合（盲検期）

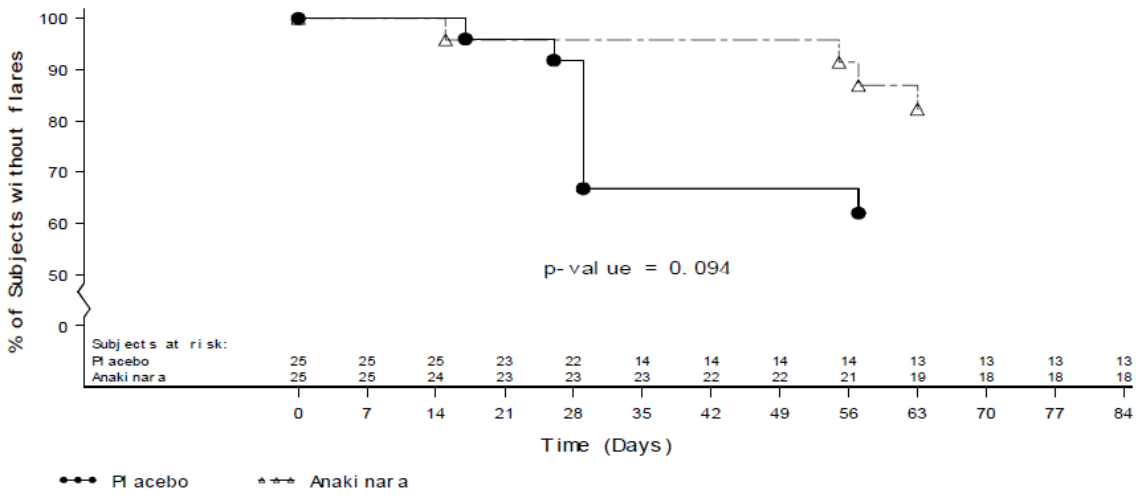
	Placebo (N=25) n (%)	Anakinra (N=25) n (%)
Week 16		
Yes	8 (32.00)	1 (4.00)
No	17 (68.00)	24 (96.00)
Week 20		
Yes	9 (36.00)	4 (16.00)
No	16 (64.00)	21 (84.00)
Week 28		
Yes	9 (36.00)	4 (16.00)
No	16 (64.00)	21 (84.00)

Abbreviations: N = Number of subjects who were randomized and received at least one dose of blinded study drug; n = Number of cumulative subjects who have disease flare.
% = n/N*100
Fisher's Exact p-value at Week 28 is 0.1963
Source: 990758 CSR Table 9-1

2.7.6.8.2.3.2 副次評価項目

有効性の副次評価項目は、16 週間の盲検期での無作為化から疾患の再燃までの時間及び JRA コアセットの各構成要素の変化であった。全体的に、プラセボ群と比較してアナキンラ群の方が時間経過とともに疾患が再燃した被験者の割合は小さかった（図 2.7.6.8-2）。大部分の JRA コアセットの構成要素で治験薬投与に関連する反応がアナキンラ群とプラセボ群で類似しており、Week 24 まで反応にわずかな改善が見られた。活動性関節炎がみられる関節の数、可動域制限のある関節の数、医師による JRA 活動性の評価及び患者/親による JRA 活動性の評価では、アナキンラ群とプラセボ群の両方で Week 24 に反応のピーク値が観察された。CHAQ の Week 28 までの平均変化量について、プラセボ群でほとんど変化がなかったのに対して、アナキンラ群ではわずかな改善が認められた（表 2.7.6.8-8）。また、ESR の Week 12 から Week 28 までの平均変化量についても、すべての評価時点で、アナキンラ群はプラセボ群と比較して改善を示した（表 2.7.6.8-9）。

図 2.7.6.8-2　疾患の再燃までの期間の Kaplan-Meier 曲線（盲検期）



Abbreviation: N = Number of subjects who were randomized and received at least 1 dose of study drug.
Source: 990758 CSR Figure 9-1

表 2.7.6.8-8　評価時点別の Week 12（盲検期のベースライン）からの CHAQ の変化（盲検期）

	Placebo (N=25)	Anakinra (N=25)
Week 16		
n	22	23
Mean	0.27	-0.10
SD	0.45	0.42
SE	0.10	0.09
Median	0.13	0.00
Min, Max	-0.3, 1.6	-1.3, 0.6
Week 20		
n	14	21
Mean	-0.04	-0.02
SD	0.28	0.36
SE	0.07	0.08
Median	0.00	0.00
Min, Max	-0.8, 0.5	-0.8, 0.8
Week 24		
n	11	21
Mean	0.14	-0.13
SD	0.48	0.41
SE	0.14	0.09
Median	0.00	0.00
Min, Max	-0.5, 1.3	-0.8, 0.5
Week 28		
n	11	20

	Placebo (N=25)	Anakinra (N=25)
Mean	0.13	-0.25
SD	0.53	0.48
SE	0.16	0.11
Median	0.00	0.00
Min, Max	-0.4, 1.5	-1.5, 0.4

Abbreviations: CHAQ = Childhood Health Assessment Questionnaire; Max = Maximum; Min = Minimum; N = Number of subjects who were randomized and received at least one dose of blinded study drug; Q1 = First Quartile; Q3 = Third Quartile; SD = Standard Deviation; SE = Standard Error.
Source: 990758 CSR Table 9-2

表 2.7.6.8-9 評価時点別の Week 12（盲検期のベースライン）からの ESR の変化（盲検期）

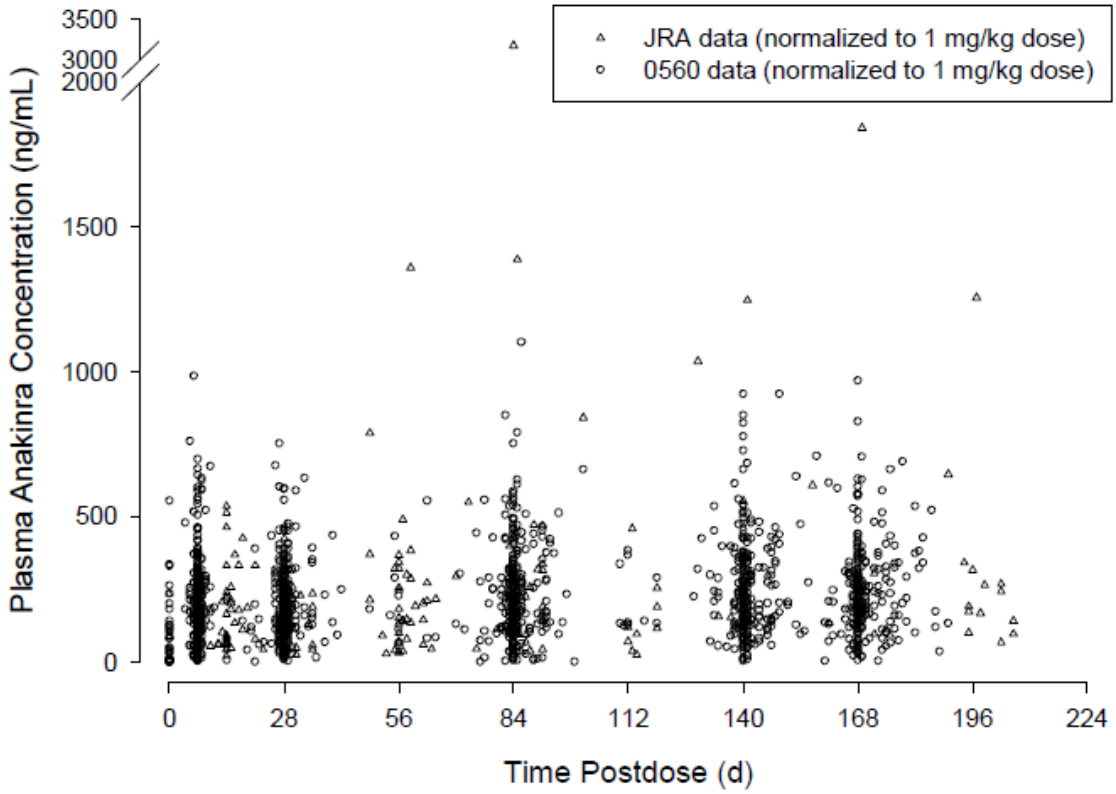
	Placebo (N=25)	Anakinra (N=25)
Week 16		
n	23	24
Mean	12.91	-1.79
SD	18.33	11.70
SE	3.82	2.39
Median	7.00	-2.00
Min, Max	-2.0, 79.0	-39.0, 27.0
Week 20		
n	15	21
Mean	11.27	-1.57
SD	11.99	11.97
SE	3.10	2.61
Median	12.00	0.00
Min, Max	-15.0, 33.0	-40.0, 16.0
Week 24		
n	15	19
Mean	8.53	-2.21
SD	10.85	12.79
SE	2.80	2.93
Median	11.00	-1.00
Min, Max	-15.0, 23.0	-37.0, 22.0
Week 28		
n	15	20
Mean	13.73	-3.70
SD	22.52	11.23
SE	5.82	2.51
Median	9.00	-1.00
Min, Max	-19.0, 73.0	-41.0, 14.0

Abbreviations: ESR = Erythrocyte sedimentation rate; Max = Maximum; Min = Minimum; N = Number of subjects who were randomized and received at least one dose of blinded study drug; Q1 = First Quartile; Q3 = Third Quartile; SD = Standard Deviation; SE = Standard Error.
Source: 990758 CSR Table 9-3

2.7.6.8.2.4 薬物動態

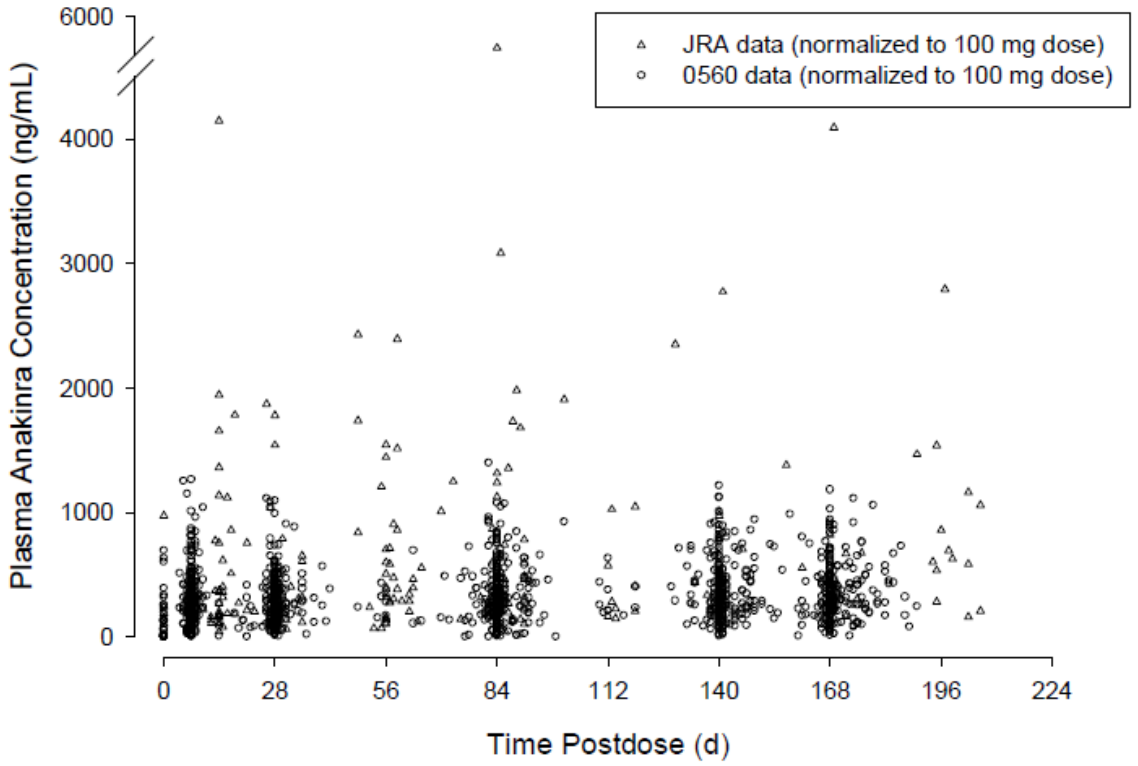
アナキンラの血漿中濃度を 1 mg/kg/日の皮下投与量で標準化した場合、JRA 被験者で認められた濃度の範囲は、0560 試験の成人関節リウマチ被験者で認められたものと一貫していた（図 2.7.6.8-3）。アナキンラ濃度を 100 mg/日の固定皮下投与量で標準化した場合、成人関節リウマチ被験者と比較して JRA 被験者の方がより濃度が高い傾向が認められた（図 2.7.6.8-4）。100 mg の固定投与量で標準化した濃度は体重と逆相関しており、体重が最も軽い被験者で高い濃度範囲が認められた。この結果は、成人関節リウマチ被験者の母集団 PK 解析の結果と一貫しており、体重の増加とともに皮下投与後の見かけの総クリアランス（CL/F）値が増加することが示された。これらの結果は、JRA 患者にアナキンラ 1 mg/kg/日を皮下投与することで、適切な曝露量が得られることを示唆している。

図 2.7.6.8-3 成人関節リウマチ被験者（0560 試験）及び JRA 被験者の 1 mg/kg/日の皮下投与量で標準化したアナキンラの血漿中濃度（ng/mL）



Abbreviation: JRA = Juvenile Rheumatoid Arthritis.
Source: 990758 CSR Figure 10-2

図 2.7.6.8-4 成人関節リウマチ被験者（0560 試験）及び JRA 被験者の 100 mg/日の皮下投与量で標準化したアナキンラの血漿中濃度（ng/mL）



Abbreviation: JRA = Juvenile Rheumatoid Arthritis.
Source: 990758 CSR Figure 10-3

2.7.6.8.2.5 安全性

2.7.6.8.2.5.1 曝露状況

非盲検導入期の曝露期間の平均値は 80 日であった（表 2.7.6.8-10）。盲検期の曝露期間の平均値は、プラセボ群（73 日）と比較してアナキンラ群（98 日）の方が長かった（表 2.7.6.8-11）。

表 2.7.6.8-10 治験薬の曝露（非盲検導入期）

	Anakinra (N = 86)
Number of days on study drug	
n	86
Mean	79.83
SD	19.97
SE	2.15
Median	84.00
Q1, Q3	84.00, 88.00
Min, Max	2.0, 106.0

Abbreviations: Max = Maximum; Min = Minimum; N = Number of subjects who were enrolled in the open label phase; Q1 = First Quartile; Q3 = Third Quartile; SD = Standard Deviation; SE = Standard Error.
Source: 990758 CSR Table 11-1

表 2.7.6.8-11 治験薬の曝露（盲検期）

	Placebo (N = 25)	Anakinra (N = 25)	Total (N = 50)
Number of days on study drug			
n	25	25	50
Mean	73.04	97.80	85.42
SD	43.44	34.34	40.72
SE	8.69	6.87	5.76
Median	88.00	112.00	111.00
Q1, Q3	28.00, 112.00	107.00, 116.00	35.00, 113.00
Min, Max	1.0, 126.0	9.0, 126.0	1.0, 126.0

Abbreviations: Max = Maximum; Min = Minimum; N = Number of subjects who were randomized to the 16-week blinded phase; Q1 = First Quartile; Q3 = Third Quartile; SD = Standard Deviation; SE = Standard Error.
Source: 990758 CSR Table 11-2

2.7.6.8.2.5.2 有害事象

2.7.6.8.2.5.2.1 非盲検導入期

最も多くみられた TEAE は、注射部位反応関連事象（ISR）であり、次いで上気道感染及び頭痛であった。最も多くみられた試験中止に至った TEAE は ISR であった（表 2.7.6.8-12）。非重篤な重度の TEAE は 7 例（8%）で報告されたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。重篤な重度の TEAE は骨折及び細菌感染が各 1 例で報告されたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

表 2.7.6.8-12 5%以上の被験者で発現した TEAE の発現割合（非盲導入検期）

BODY SYSTEM Preferred Term	Anakinra (N = 86) n (%)
Number of Subjects Reporting Treatment Emergent Adverse Events	80 (93.0)
投与部位の状態	64 (74.4)
注射部位斑状出血	12 (14.0)
注射部位浮腫	9 (10.5)
注射部位紅斑	31 (36.0)
注射部位炎症	8 (9.3)
注射部位疼痛	29 (33.7)
注射部位そう痒感	26 (30.2)
注射部位発疹	14 (16.3)
注射部位反応	10 (11.6)
全身障害	26 (30.2)

BODY SYSTEM Preferred Term	Anakinra (N = 86) n (%)
発熱	14 (16.3)
疼痛	5 (5.8)
神経系障害	21 (24.4)
頭痛	19 (22.1)
胃腸障害	29 (33.7)
下痢	7 (8.1)
悪心	7 (8.1)
腹痛	15 (17.4)
嘔吐	6 (7.0)
筋骨格系および結合組織障害	26 (30.2)
関節痛	11 (12.8)
四肢痛	6 (7.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	36 (41.9)
咳嗽	5 (5.8)
上気道感染	20 (23.3)
咽喉痛	5 (5.8)

Abbreviations: N = Number of subjects who were enrolled in the open label phase and received at least one dose of study drug; TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Source: 990758 CSR Table 11-7

2.7.6.8.2.5.2.2 盲検期

アナキンラ群で最も多くみられた TEAE は、頭痛［6 例（24%）、プラセボ群 1 例（4%）］及び上気道感染［4 例（16%）、プラセボ群 5 例（20%）］であった（表 2.7.6.8-13）。他の TEAE の発現はアナキンラ群とプラセボ群で同様であったが、皮膚および皮下組織障害に関連する TEAE の発現割合はプラセボ群の方が高かった［アナキンラ群 2 例（8%）、プラセボ群 7 例（28%）］。非重篤な重度の TEAE はアナキンラ群で 2 例、プラセボ群で 1 例、計 3 例（6%）で報告されたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

表 2.7.6.8-13 5%以上の被験者で発現した TEAE の発現割合（盲検期）

BODY SYSTEM Preferred Term	Placebo (N = 25) n (%)	Anakinra (N = 25) n (%)	Total (N = 50) n (%)
Number of Subjects Reporting Treatment Emergent Adverse Events	18 (72.0)	17 (68.0)	35 (70.0)
投与部位の状態	3 (12.0)	3 (12.0)	6 (12.0)
注射部位紅斑	1 (4.0)	2 (8.0)	3 (6.0)
全身障害	5 (20.0)	9 (36.0)	14 (28.0)
発熱	2 (8.0)	3 (12.0)	5 (10.0)
損傷	0 (0)	3 (12.0)	3 (6.0)
疼痛	2 (8.0)	0 (0)	2 (4.0)

BODY SYSTEM Preferred Term	Placebo (N = 25) n (%)	Anakinra (N = 25) n (%)	Total (N = 50) n (%)
神経系障害	4 (16.0)	6 (24.0)	10 (20.0)
頭痛	1 (4.0)	6 (24.0)	7 (14.0)
胃腸障害	5 (20.0)	8 (32.0)	13 (26.0)
下痢	0 (0)	3 (12.0)	3 (6.0)
腹痛	2 (8.0)	3 (12.0)	5 (10.0)
嘔吐	0 (0)	2 (8.0)	2 (4.0)
筋骨格系および結合組織障害	9 (36.0)	7 (28.0)	16 (32.0)
関節痛	4 (16.0)	1 (4.0)	5 (10.0)
関節炎	0 (0)	2 (8.0)	2 (4.0)
関節硬直	2 (8.0)	0 (0)	2 (4.0)
背部痛	2 (8.0)	0 (0)	2 (4.0)
四肢痛	4 (16.0)	3 (12.0)	7 (14.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (28.0)	8 (32.0)	15 (30.0)
上気道感染	5 (20.0)	4 (16.0)	9 (18.0)
ウイルス性上気道感染	0 (0)	2 (8.0)	2 (4.0)
咽喉痛	0 (0)	2 (8.0)	2 (4.0)
上気道うっ血	0 (0)	2 (8.0)	2 (4.0)
皮膚および皮下組織障害	7 (28.0)	2 (8.0)	9 (18.0)
発疹	3 (12.0)	0 (0)	3 (6.0)

Abbreviations: N = Number of subjects who were randomized and received at least one dose of blinded study drug; TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Source: 990758 CSR Table 11-8

2.7.6.8.2.5.3 死亡

死亡は認められなかった。

2.7.6.8.2.5.4 重篤な有害事象

非盲検導入期では、重篤な TEAE は 86 例中 3 例（3.5%）に認められた（表 2.7.6.8-14）。いずれも治験薬と関連なしと治験責任医師により判断された。盲検期では、重篤な TEAE は認められなかった。

表 2.7.6.8-14 重篤な TEAE の発現割合（非盲導入検期）

BODY SYSTEM Preferred Term	Anakinra (N = 86) n (%)
Number of Subjects Reporting Serious Adverse Events	3 (3.5)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.2)
骨折	1 (1.2)
感染症および寄生虫症	1 (1.2)
細菌感染	1 (1.2)

BODY SYSTEM Preferred Term	Anakinra (N = 86) n (%)
眼障害	1 (1.2)
視神経乳頭浮腫	1 (1.2)

Abbreviations: N = Number of subjects who were enrolled in the open label phase and received at least one dose of study drug; TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Source: 990758 CSR Table 11-4

2.7.6.8.2.5.5 投与中止に至った有害事象

非盲検導入期では、投与中止に至った TEAE は 4 例に認められた（表 2.7.6.8-15）。これらの事象はすべて非重篤であり、軽度又は中等度であった。すべての投与部位の状態と排尿困難の TEAE は、治験薬と関連ありと判断された。盲検期中に投与中止に至った TEAE は認められなかった。

表 2.7.6.8-15 投与中止に至った TEAE の発現割合（非盲導入検期）

BODY SYSTEM Preferred Term	Anakinra (N = 86) n (%)
Number of Subjects Reporting Adverse Events	4 (4.7)
投与部位の状態	3 (3.5)
注射部位紅斑	1 (1.2)
注射部位疼痛	2 (2.3)
注射部位そう痒感	1 (1.2)
注射部位発疹	1 (1.2)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.2)
滑膜炎	1 (1.2)
腎および尿路障害	1 (1.2)
排尿困難	1 (1.2)

Abbreviations: N = Number of subjects who were enrolled in the open label phase and received at least one dose of study drug; TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Source: 990758 CSR Table 11-3

2.7.6.8.2.5.6 その他の安全性評価項目

2.7.6.8.2.5.6.1 臨床検査値

全体として、臨床検査値に治験薬に関連する臨床的に重要な傾向は認められなかった。Grade 3 のヘモグロビン値異常が 2 例（アナキンラ投与中 1 例、プラセボ投与中 1 例）で、Grade 3 以上のカルシウム値異常が 2 例（アナキンラ投与中 2 例）で発現した。アナキンラ投与中に 1 例が Grade 3 のアラニンアミノトランスフェラーゼ値異常を発現した。アナキンラ投与中に 1 例は、盲検期間中の Day 141 の好中球数が 0.79×10^9/L であり、一過性の好中球減少症（好

中球数 1.0×10^9/L 未満）を発現したが、次の評価時までに 1.0×10^9/L を超えて回復した。Grade 3 以上の変動及び好中球減少症はいずれも重篤な TEAE と関連していなかった。

2.7.6.8.2.5.6.2 抗アナキンラ抗体

非盲検導入期に 64 例の被験者の抗アナキンラ抗体を分析した。48 例（75%）が非中和抗体陽性（免疫測定法）であり、4 例（6%）のみが中和抗体（NAb）陽性（免疫測定法及びバイオアッセイ）であった。

盲検期間中に 27 例の被験者の抗アナキンラ抗体を分析した。アナキンラ群の 13 例（72%）及びプラセボ群の 4 例（44%）が免疫測定法で陽性を示した。アナキンラ群の被験者は NAb 陽性を示さず、プラセボ群の 1 例（11%）が NAb 陽性（免疫測定法及びバイオアッセイ）であった。

2.7.6.8.2.5.6.3 抗体データと安全性の関連

全体として、TEAE の発現割合及び発現件数に、抗アナキンラ抗体に関連する傾向は認められなかった。非盲検導入期中、TEAE、重篤な TEAE、ISR 及び感染の発現頻度は抗体陽性例（48 例）及び抗体陰性例（16 例）で同様であった。盲検期中に抗体を評価された 27 例では、抗体の状態と TEAE 発現頻度の傾向は関連していなかった。1 例は非盲検導入期中に非中和抗体（免疫測定法）に陽性を示し、治験薬と関連しないと考えられる重篤な細菌感染を発現した。

非盲検導入期中に 4 例の被験者が NAb 陽性を示したが、全員がノンレスポンダーと見なされ、盲検期に移行しなかった。これらの TEAE プロファイルは、非中和抗体陽性の被験者と一貫していた（筋骨格系の TEAE 及び ISR）。盲検期中に NAb 陽性を示した被験者は 1 例のみであった。

2.7.6.8.3 結論

アナキンラを 1.0 mg/kg/日（最大 100 mg/日）の 1 日 1 回皮下投与で最長 28 週間投与した場合、小児の JRA 被験者に予期しない TEAE は認められなかった。被験者数が少ないことから、有効性の結果から効果の徴候が複数示唆されたものの、投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった。アナキンラの血漿中濃度の測定結果により、JRA 患者で、アナキンラ 1 mg/kg の 1 日 1 回皮下投与により適切な曝露量が得られることが示された。

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）

添付資料 5.3.5.2.1（参考資料）

2.7.6.9.1 試験方法の概略

標題

990758 試験に参加した多関節型若年性関節リウマチ患者を対象として r-metHuIL-1ra（アナキンラ）の 1 日 1 回皮下投与による長期安全性を評価する継続投与試験

実施国及び施設数

本試験は米国、カナダ、オーストラリア、ニュージーランド及びコスタリカの 12 施設で実施された。

公表文献

Ilowite N, Porras O, Reiff A, Rudge S, Punaro M, Martin A, et al. Anakinra in the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: Safety and preliminary efficacy results of a randomized multicenter study. Clin Rheumatol. 2009;28(2):129-137.

試験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～2004 年[redacted]月[redacted]日

試験の目的

本試験の主要な目的は、990758 試験を完了した若年性関節リウマチ（JRA）患者を対象に遺伝子組換えヒトインターロイキン-1 受容体アンタゴニスト（rhIL-1Ra）であるアナキンラを投与したときの長期安全性（最長 12 ヵ月）を評価することであった。

開発の相

第 3 相

試験方法

本試験は、990758 試験に参加した被験者を対象にアナキンラを 1 日 1 回皮下投与して 12 ヵ月間までの長期安全性を評価する、多施設共同継続投与試験であった。990758 試験の盲検期を完了した被験者は、990779 試験に移行し、非盲検下で 1 日 1.0 mg/kg（最大 100 mg/日）を 12 ヵ月間皮下投与された。疾患の再燃により 990758 試験を中止した被験者は、本試験に参加し、990758 試験で無作為に割り付けられた治療（プラセボ又はアナキンラ 1.0 mg/kg/日の盲検下投与、最大 100 mg/日）を受けること、又は盲検下でもう一方の治療に一度切り替えることのいずれかを選択した。90758 試験の盲検期と併せて 16 週間の投与を完了する 16 週間の盲検下投与後、これらの被験者は非盲検継続期に移行し、アナキンラの 1 日 1.0 mg/kg（最大 100 mg/日）の皮下投与を 12 ヵ月間受けた（図 2.7.6.8-1）。

評価時点はベースライン、Month 3、6、9 及び 12 並びに追跡調査又は早期終了時とした。評価には、身体検査、バイタルサイン、併用薬、試験治療下で発現した有害事象（TEAE）、臨床検査及び抗アナキンラ抗体の測定が含まれた。

被験者数

(1) 計画時：約 68 例

(2) 解析時：47 例（44 例が非盲検継続期に参加）

対象

990758 試験の 16 週間の無作為化盲検期を完了した、又は 990758 試験の盲検期に JRA コアセット基準による疾患の再燃に該当し試験を中止した被験者を適格とした。

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

- アナキンラは、100 mg/mL の単回使用バイアルで提供された。1 日 1 回 1.0 mg/kg（最大 100 mg/日）を皮下注射で投与された。注射は大腿部、上腕部又は腹部に行い、毎日注射部位を変更した。
- プラセボは単回使用バイアルで供給された。アナキンラと同様に、プラセボは 1 日 1 回皮下注射で投与された。

投与期間：52 週間

評価項目

(1) 有効性

本試験はアナキンラの長期安全性のみを評価する目的で策定されたため、有効性評価項目はない。

(2) 安全性

全被験者の安全性データ（TEAE、臨床検査値、抗アナキンラ抗体）を記述的に要約した。

統計解析方法

(1) 解析対象集団

安全性の解析は、治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者を対象とした。

(2) 解析手法

TEAE の解析方法は 990758 試験の安全性の解析手法に記載した。

2.7.6.9.2 試験の結果の要約

2.7.6.9.2.1 被験者の内訳

47 例の被験者が 990779 試験に組み入れられた。47 例中 17 例は 990758 試験の盲検期中の中止例であり、継続して 990779 試験の盲検期に移行した。このうち 3 例が 990779 試験の盲検期に投

与中止し、非盲検継続期に移行しなかった。これら 3 例の中止理由は、1 例が疾患の再燃による試験中止、1 例が股関節痛の悪化による同意撤回、1 例が炎症性腸疾患（治験責任医師の判断により治験薬との関連なし）に関連する管理上の判断であった。他の全被験者は盲検期を完了し、非盲検継続期に移行した。30 例は 990758 試験の盲検期の完了例であり、990779 試験の非盲検継続期に直接移行した。

44 例が 990779 試験の非盲検継続期に移行し、44 例中 29 例（66%）が試験を完了した。主な中止理由はその他（5 例、11%）、TEAE（3 例、7%）及び同意撤回（3 例、7%）であった。2 例が追跡不能となった（表 2.7.6.9-1）。

表 2.7.6.9-1 被験者の内訳（非盲検継続期）

	Anakinra (N=44) n (%)
Total enrolled in open-label phase	44 (100)
Total completing open-label phase	29 (66)
Never received study drug in open label phase	0 (0)
Prematurely withdrawing from open-label phase	
Ineligibility determined	0 (0)
Protocol deviation	0 (0)
Adverse event	3 (7)
Consent/Assent withdrawn	3 (7)
Administrative decision	2 (5)
Lost to follow up	2 (5)
Death on study	0 (0)
Other	5 (11)

Abbreviation: N = Number of subjects who were enrolled in the open label phase.
Source: 990779 CSR Table 1.1

2.7.6.9.2.2 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

非盲検継続期の被験者（44 例）の大半は白人であり、年齢は 4～18 歳であった（表 2.7.6.9-2）。

表 2.7.6.9-2 人口統計学的特性（非盲検継続期）

	Anakinra (N=44)
Sex - n (%)	
Female	31 (70)
Male	13 (30)
Race - n (%)	

	Anakinra (N=44)
White or Caucasian	25 (57)
Black or African American	2 (5)
Hispanic or Latino	16 (36)
American Indian or Alaska Native	1 (2)
Age (years)	
n	44
Mean	11.86
SD	4.07
SE	0.61
Median	12.00
Q1, Q3	9.00, 15.00
Min, Max	4.0, 18.0
Weight (kg)	
n	44
Mean	43.56
SD	20.84
SE	3.14
Median	43.55
Q1, Q3	27.50, 52.50
Min, Max	12.5, 105.0
Height (cm)	
n	44
Mean	138.8
SD	26.0
SE	3.9
Median	139.6
Q1, Q3	122.8, 160.5
Min, Max	52, 183

Abbreviations: Max = Maximum; Min = Minimum; N = Number of subjects who were enrolled in the open label phase; Q1 = First Quartile; Q3 = Third Quartile; SD = Standard Deviation; SE = Standard Error.
Source: 990779 CSR Table 2.1

2.7.6.9.2.3 有効性

本試験はアナキンラの長期安全性のみを評価する目的で実施されたため、有効性評価項目はない。

2.7.6.9.2.4 安全性

2.7.6.9.2.4.1 盲検期

17 例が 990779 試験への移行後に盲検期を継続した。990779 試験の開始時に盲検下でもう一方の治療への切り替えを考慮した上で、10 例がアナキンラの投与を受け、7 例がプラセボの投与を受けていた。盲検期中のアナキンラ投与中に、1 例は Grade 3 のアルブミン値異常（被験者は治

療を切り替えた)、1 例は Grade 4 のアラニンアミノトランスフェラーゼ値異常及び Grade 3 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値異常を発現した。いずれの被験者も、Grade 3 及び 4 の臨床検査値異常に関連する臨床的な続発症は認められなかった。1 例は、アナキンラを盲検下投与中に治験薬と関係ありと判断された重篤な TEAE（帯状疱疹）を発現した。

2.7.6.9.2.4.2 非盲検継続期

2.7.6.9.2.4.2.1 有害事象

非盲検継続期の最もよくみられた TEAE は、関節痛（10 例、23%）であり、次いで発熱（9 例、21%)、腹痛（7 例、16%）及び頭痛（6 例、14%）であった（表 2.7.6.9-3)。16 例（36%）に一過性の感染症の TEAE が発現し、そのうち発現頻度の高かった TEAE は上気道感染（4 例、9%)、発熱（3 例、7%）及びインフルエンザ様疾患（3 例、7%）であった（表 2.7.6.9-4)。

表 2.7.6.9-3 TEAE の発現割合（非盲検継続期）

BODY SYSTEM Preferred Term	Anakinra (N=44) n (%)
Number of Subjects Reporting Treatment Emergent Adverse Events	30 (68.2)
投与部位の状態	2 (4.5)
注射部位炎症	1 (2.3)
注射部位疼痛	2 (4.5)
全身障害	14 (31.8)
末梢性浮腫	2 (4.5)
疲労	3 (6.8)
発熱	9 (20.5)
インフルエンザ様疾患	3 (6.8)
損傷	2 (4.5)
疼痛	4 (9.1)
胸痛（非心臓性）	2 (4.5)
悪寒	1 (2.3)
神経系障害	8 (18.2)
浮動性めまい	2 (4.5)
頭痛	6 (13.6)
筋緊張亢進	1 (2.3)
傾眠	2 (4.5)
胃腸障害	13 (29.5)
食欲減退	2 (4.5)
下痢	2 (4.5)
血性下痢	1 (2.3)
消化不良	1 (2.3)
胃炎	1 (2.3)
ウイルス性胃腸炎	2 (4.5)
悪心	2 (4.5)

BODY SYSTEM Preferred Term	Anakinra (N=44) n (%)
腹痛	7 (15.9)
嘔吐	1 (2.3)
耳および迷路障害	1 (2.3)
耳痛	1 (2.3)
中耳炎	1 (2.3)
血液障害	1 (2.3)
点状出血	1 (2.3)
肝胆道系障害	2 (4.5)
肝機能異常	1 (2.3)
肝炎	1 (2.3)
筋骨格系および結合組織障害	16 (36.4)
関節痛	10 (22.7)
関節炎	1 (2.3)
関節リウマチ	5 (11.4)
関節硬直	1 (2.3)
関節腫脹	1 (2.3)
筋肉痛	1 (2.3)
骨粗鬆症	1 (2.3)
背部痛	1 (2.3)
四肢痛	5 (11.4)
頚部痛	1 (2.3)
精神障害	1 (2.3)
不安	1 (2.3)
うつ病	1 (2.3)
生殖系および乳房障害	1 (2.3)
腟感染	1 (2.3)
感染症および寄生虫症	4 (9.1)
感染	1 (2.3)
細菌感染	2 (4.5)
ウイルス感染	2 (4.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15 (34.1)
アレルギー性鼻炎	1 (2.3)
咳嗽	3 (6.8)
乾性咳嗽	3 (6.8)
下気道感染	1 (2.3)
上気道感染	5 (11.4)
ウイルス性上気道感染	2 (4.5)
咽頭炎	2 (4.5)
鼻炎	1 (2.3)
副鼻腔炎	1 (2.3)
口腔咽頭痛	4 (9.1)
上気道うっ血	1 (2.3)
皮膚および皮下組織障害	9 (20.5)

BODY SYSTEM Preferred Term	Anakinra (N=44) n (%)
アレルギー性皮膚炎	1 (2.3)
皮膚炎	1 (2.3)
膿疱	1 (2.3)
発疹	4 (9.1)
皮膚線条	1 (2.3)
蕁麻疹	1 (2.3)
創傷	1 (2.3)
腎および尿路障害	3 (6.8)
尿路感染	2 (4.5)
ネフローゼ症候群	1 (2.3)
眼障害	1 (2.3)
斜視	1 (2.3)

Abbreviations: N = Number of subjects who were enrolled in the open label phase and had at least one dose of Anakinra; TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Source: 990779 CSR Table 5.1

表 2.7.6.9-4 感染症の TEAE の発現割合（非盲検継続期）

BODY SYSTEM Preferred Term	Anakinra (N=44) n (%)
Number of Subjects Reporting Treatment Emergent Adverse Events	16 (36.4)
全身障害	6 (13.6)
発熱	3 (6.8)
インフルエンザ様疾患	3 (6.8)
神経系障害	1 (2.3)
傾眠	1 (2.3)
胃腸障害	4 (9.1)
食欲減退	1 (2.3)
血性下痢	1 (2.3)
ウイルス性胃腸炎	2 (4.5)
耳および迷路障害	1 (2.3)
耳痛	1 (2.3)
中耳炎	1 (2.3)
肝胆道系障害	1 (2.3)
肝炎	1 (2.3)
生殖系および乳房障害	1 (2.3)
腟感染	1 (2.3)
感染症および寄生虫症	4 (9.1)
感染	1 (2.3)
細菌感染	2 (4.5)
ウイルス感染	2 (4.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (22.7)
咳嗽	2 (4.5)

BODY SYSTEM Preferred Term	Anakinra (N=44) n (%)
乾性咳嗽	1 (2.3)
下気道感染	1 (2.3)
上気道感染	4 (9.1)
ウイルス性上気道感染	2 (4.5)
咽頭炎	2 (4.5)
鼻炎	1 (2.3)
副鼻腔炎	1 (2.3)
口腔咽頭痛	2 (4.5)
上気道うっ血	1 (2.3)
皮膚および皮下組織障害	1 (2.3)
アレルギー性皮膚炎	1 (2.3)
腎および尿路障害	1 (2.3)
尿路感染	1 (2.3)

Abbreviations: N = Number of subjects who were enrolled in the open label phase and had at least one dose of Anakinra; TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Source: 990779 CSR Table 5.3

2.7.6.9.2.4.2.2 死亡

死亡は認められなかった。

2.7.6.9.2.4.2.3 重篤な有害事象

2 例に 3 件の重篤な TEAE［ネフローゼ症候群（治験薬と関連あり）1 例、肝炎（治験薬と関連なし）及びウイルス感染（治験薬と関連なし）1 例］が発現した（表 2.7.6.9-5）。

表 2.7.6.9-5 重篤な TEAE の発現割合（非盲検継続期）

BODY SYSTEM Preferred Term	Anakinra (N=44) n (%)
Number of Subjects Reporting Treatment Emergent Adverse Events	2 (4.5)
肝胆道系障害	1 (2.3)
肝炎	1 (2.3)
感染症および寄生虫症	1 (2.3)
ウイルス感染	1 (2.3)
腎および尿路障害	1 (2.3)
ネフローゼ症候群	1 (2.3)

Abbreviations: N = Number of subjects who were enrolled in the open label phase and had at least one dose of Anakinra; TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Source: 990779 CSR Table 5.2

2.7.6.9.2.4.2.4 試験中止に至った TEAE

試験中止に至った TEAE は 3 例（7%）で発現し、報告された事象は関節リウマチ（いずれも治験薬と関連なし）2 例（5%）、ネフローゼ症候群（治験薬と関連あり）1 例（2%）であった（表 2.7.6.9-6）。

表 2.7.6.9-6 試験中止に至った TEAE の発現割合（非盲検継続期）

BODY SYSTEM Preferred Term	Anakinra (N=44) n (%)
Number of Subjects Reporting Treatment Emergent Adverse Events	3 (6.8)
筋骨格系および結合組織障害	2 (4.5)
関節リウマチ	2 (4.5)
腎および尿路障害	1 (2.3)
ネフローゼ症候群	1 (2.3)

Abbreviations: N = Number of subjects who were enrolled in the open label phase and had at least one dose of Anakinra; TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Source: 990779 CSR Table 5.5

2.7.6.9.2.4.2.5 その他の安全性評価項目

2.7.6.9.2.4.2.5.1 臨床検査値

臨床検査値に治験薬と関連する臨床的に重要な傾向は認められなかった。1 例は Grade 3 のカルシウム異常を発現したが、臨床的な後遺症はなかった。1 例は Day 183 に Grade 3 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値異常となり、これは被験者の重篤な TEAE である肝炎及びウイルス感染と合致した。1 例は Day 176 の好中球数は 0.91×10^9/L であり、一過性の好中球減少症（好中球数 1.0×10^9/L 未満）を発現したが、次の評価時までに 1.0×10^9/L 超に回復し、本事象に関連する臨床的な後遺症は認められなかった。

2.7.6.9.2.4.2.5.2 抗アナキンラ抗体

試験中に 44 例の検体が抗アナキンラ抗体について分析された。36 例（82%）が免疫測定法で陽性を示したが、中和抗体（NAb）陽性（免疫測定法及びバイオアッセイ）の被験者はいなかった（表 2.7.6.9-7）。

表 2.7.6.9-7 抗アナキンラ抗体の要約（非盲検継続期）

	Anakinra (N=44)
Positive at any timepoint during the open-label phase	
n[a]	44 (100)
Immunoassay[b]	36 (82)

	Anakinra (N=44)
Immunoassay and bioassay[b]	0 (0)

Abbreviations: N = Number of subjects who went to open label phase and received at least one dose of drug; n = Number of subjects with a sample taken during the open label phase.
a Percentage is based on N
b Percentage is based on n
Source: 990779 CSR Table 8.1

2.7.6.9.3 結論

小児の JRA 被験者に対して、アナキンラを 1.0 mg/kg/日（最大 100 mg/日）で最大 54 週間連日単回皮下注射した場合の忍容性は良好であった。

2.7.6.10　非介入、長期安全性、市販後臨床試験（Sobi.ANAKIN-302 試験）

添付資料 5.3.5.2.2（参考資料）

2.7.6.10.1　試験方法の概略

標題

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

実施国及び施設数

本試験では、Pharmachild の若年性特発性関節炎患者（JIA）レジストリで既に入手可能なデータを用いた。Pharmachild は、小児リウマチ国際研究機関（PRINTO）に参加するすべての国及び施設を対象に、後向き又は前向きに収集した観察データを集積する JIA レジストリである。本 JIA レジストリは 40 ヵ国から JIA 患者のデータを収集しており、そのうち 15 ヵ国からは全身型若年性特発性関節炎（sJIA）患者のデータが収集されている。

本試験では、PRINTO が Pharmachild の JIA レジストリを用いて収集した 15 ヵ国（クロアチア、デンマーク、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、イスラエル、イタリア、ラトビア、オランダ、ノルウェー、ルーマニア、サウジアラビア、スペイン及びスイス）のデータを二次利用した。

公表文献

なし

試験期間

Pharmachild の JIA レジストリは 2011 年 12 月に立ち上げられた。レジストリ内では後ろ向きデータ及び前向きデータが収集された。レジストリに記録されている後向きデータでは、アナキンラの初回治療は 2004 年であった。本試験では JIA レジストリで収集した 2018 年 9 月 30 日までのデータを評価に用いた。

試験の目的

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

開発の相

市販後

試験方法

本試験は、アナキンラの長期安全性を Pharmachild の JIA レジストリで既に入手可能なデータを用いて評価した国際共同、非介入、単群、ファーマコビジランスレジストリ研究である。

本試験では、PRINTO が Pharmachild の JIA レジストリで収集したデータを二次利用し、国際リウマチ学会（ILAR）の分類基準に従って sJIA と分類され、sJIA の診断後にアナキンラの投与を受けた 306 例の患者のデータを抽出・解析した。

被験者数

本試験の被験者数は正式な算出に基づくものではない。2018 年 9 月 30 日までに Pharmachild の JIA レジストリに登録され、本試験の対象患者の定義を満たしたすべての患者を組み入れた。306 例が該当し、本試験に含めた。

対象

本試験には、Pharmachild の JIA レジストリに登録された男女の患者のうち、ILAR の分類基準に従って sJIA と分類され、sJIA の診断後にアナキンラの投与を受けた患者を組み入れた。

試験薬（用法及び用量、投与期間）

(1)　使用薬剤

アナキンラ（販売名：Kineret®）100 mg/0.67 mL（プレフィルドシリンジに充填された注射液）

(2)　用法及び用量

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、合成疾患修飾性抗リウマチ薬（sDMARDs）若しくは生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（bDMARDs）との併用で投与された。

(3)　投与期間

試験期間の項参照

評価項目

- 中等度以上の非重篤な有害事象及び重篤な有害事象（特に注目すべき有害事象である MAS を含む）の発現状況
- リアルワールドデータでのアナキンラの投与期間
- アナキンラの投与中止理由

MedDRA SOC の「免疫系障害」には、血球貪食性リンパ組織球症という固有の PT が含まれるが、文献や近年の臨床現場では、sJIA 患者に発現した場合、最新の ACR/EULAR 関節リウマチ分類基準に従って血球貪食性リンパ組織球症は MAS と呼ばれている。本試験の CSR では、この 2 つの用語は同義語として用いる。

統計解析方法

(1) 解析対象集団

本試験では 5 つの主要な解析対象集団を用いた。

- 完全な解析対象集団：治験責任医師によって sJIA と診断されたあと、アナキンラを 1 回以上投与されたすべての sJIA 患者で、本試験のデータカットオフ（2018 年 9 月 30 日）前に登録された患者
- 12 ヵ月長期投与解析対象集団：完全な解析対象集団のうち、アナキンラを 12 ヵ月以上継続投与した患者*
- 18 ヵ月長期投与解析対象集団：完全な解析対象集団のうち、アナキンラを 18 ヵ月以上継続投与した患者*
- 24 ヵ月長期投与解析対象集団：完全な解析対象集団のうち、アナキンラを 24 ヵ月以上継続投与した患者*
- MAS-1 解析対象集団：アナキンラ投与開始後に初めて MAS の診断を受けた sJIA 患者

* 継続投与とは、投与間の休薬期間が連続 30 日を超えない期間と定義した。

(2) 解析手法

本試験では、該当する場合、結果を両側 95%信頼区間（CI）とともに記述的に示した。連続データは要約統計量を用いて要約し、カテゴリカルデータは例数及び割合を用いて要約した。発現率は、有害事象の発現件数をリスク人年の合計で割って算出し、100 人年当たりの発現率として示した。発現率はポアソン回帰モデル（切片のみ使用）で算出し、その 95% CI の算出にはポワソン分布を用いた。また、過分散及びクラスタ内相関の両方を制御するために、95% CI はクラスターロバスト分散推定を用いて推定した。

本試験では、中等度以上の有害事象及び特に注目すべき有害事象を集計の対象とした。有害事象のコード化には MedDRA version 21.1 を用いた。有害事象名の和訳には MedDRA/J version 21.1 を用いた。

2.7.6.10.2 試験の結果の要約

2.7.6.10.2.1 被験者の内訳

本試験には、2018 年 9 月 30 日までに Pharmachild の JIA レジストリに登録され、本試験の対象患者の定義を満たした 306 例が組み入れられた。Pharmachild の JIA レジストリに参加した 40 ヵ国のうち、15 ヵ国（37.5%）からアナキンラ投与に関するデータの報告があった。地域は 97.7%が欧州で、2.3%がアジアであった。

306 例のうち、94 例（30.7%）はアナキンラ投与開始前に sDMARDs、bDMARDs 及びグルココルチコイドのいずれの投与も受けていなかった。残りの 212 例（69.3%）のうち、78 例（36.8%）はアナキンラ投与開始前に sDMARDs、bDMARDs 又はグルココルチコイドの様々な

組み合わせで投与を受け、アナキンラ投与開始後も継続して併用していた。212 例のうち、134 例（63.2%）はアナキンラ投与開始前にこれらの治療薬の投与を中止していた。

306 例のうち、233 例（76.1%）はアナキンラの 30 日超の中止を少なくとも 1 回行っていた。全体で 268 件の投与中止が報告され、281 件の中止理由が記録された。アナキンラの中止理由で最も多かったのは有効性の欠如であり、全 281 件の理由のうち 121 件（43.1%）を占めたが、全体の中止理由の 30.6%は寛解によるものであった。有害事象による投与中止は全体の 10.0%であった（中等度以上の有害事象による中止が 8.2%、軽度の有害事象による中止が 1.8%）。不耐容による投与中止は全体の 5.0%であった。有害事象又は不耐容による投与中止は、投与期間の後半よりも、投与開始から最初の 6 ヵ月間での報告が多かった。寛解による投与中止の割合は、18 ヵ月まで経時的に増加した。

本試験に組み入れた 306 例のうち、アナキンラの継続投与期間が特定の時点で 12 ヵ月（12 ヵ月長期投与解析対象集団）の被験者は 141 例（46.1%）、18 ヵ月（18 ヵ月長期投与解析対象集団）の被験者は 104 例（34.0%）、24 ヵ月（24 ヵ月長期投与解析対象集団）の被験者は 86 例（28.1%）であった。

2.7.6.10.2.2　人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

完全な解析対象集団（306 例）の男女の割合は同程度であり、ベースライン（アナキンラ初回投与時）の年齢中央値は 8.0 歳であった。人種は白人の割合が多かった（70.6%）。sJIA に一致する臨床症状の発現から治療施設の初回来院までの期間の中央値は 0.2 年であった。sJIA の診断からアナキンラ初回投与までの期間の中央値は 0.3 年であった。アナキンラ初回投与時に MAS の病歴を有していた被験者の割合は 3.3%（10/306 例）であった。

長期の解析対象集団では男性の割合が数値的に高かった（12 ヵ月：57.4%、18 ヵ月：56.7%、24 ヵ月 57.0%）。

表 2.7.6.10-1 人口統計学的特性 [a]（完全な解析対象集団）

	Complete set	Long-term treatment set-12	Long-term treatment set-18	Long-term treatment set-24
N, (%)	306	141 (46.1)	104 (34.0)	86 (28.1)
Female, n (%)	154 (50.3)	60 (42.6)	45 (43.3)	37 (43.0)
Male, n (%)	152 (49.7)	81 (57.4)	59 (56.7)	49 (57.0)
Age (years)[b]				
mean (SD, min, max)	8.2 (4.7, 0.8, 20.3)	8.5 (4.6, 0.8, 20.3)	8.6 (4.2, 0.8, 19.3)	8.6 (4.1, 1.0, 19.3)
median (q1, q3)	8.0 (4.0, 11.8)	8.5 (4.6, 11.9)	8.5 (4.9, 11.4)	8.5 (4.9, 11.1)
Age groups, n (%)				
Infant (< 2 years)	22 (7.2)	7 (5.0)	2 (1.9)	1 (1.2)
Child (2 years - <12 years)	210 (68.6)	100 (70.9)	81 (77.9)	68 (79.1)
Adolescent (12 years - <18 years)	69 (22.6)	31 (22.0)	19 (18.3)	16 (18.6)
Adult (≥ 18 years)	5 (1.6)	3 (2.1)	2 (1.9)	1 (1.2)
Time since SJIA onset (years)				
mean (SD, min, max)	2.0 (3.0, 0.0, 16.0)	2.3 (2.8, 0.0, 15.6)	2.7 (2.9, 0.0, 15.6)	2.8 (3.0, 0.0, 15.6)
median (q1, q3)	0.6 (0.2, 2.2)	1.1 (0.4, 3.4)	1.5 (0.6, 4.3)	1.5 (0.6, 4.3)
Time since SJIA diagnosis (years)				
mean (SD, min, max)	1.7 (2.9, 0.0, 15.0)	2.0 (2.7, 0.0, 15.0)	2.4 (2.8, 0.0, 15.0)	2.5 (2.9, 0.0, 15.0)
median (q1, q3)	0.3 (0.0, 1.9)	0.8 (0.1, 3.0)	1.1 (0.2, 3.8)	1.3 (0.2, 4.0)
Time from SJIA onset to first visit (years)[c,]				
mean (SD, min, max)	0.9 (1.9, 0.0, 14.9)	0.9 (2.0, 0.0, 14.9)	1.0 (2.2, 0.0, 14.9)	1.1 (2.4, 0.0, 14.9)
median (q1, q3)	0.2 (0.0, 0.8)	0.2 (0.1, 0.8)	0.2 (0.1, 0.9)	0.2 (0.1, 0.8)
Patients with History of MAS, n (%)	10 (3.3)	6 (4.2)	5 (4.8)	4 (4.6)
Ethnicity, n (%)				
Caucasian	216 (70.6)	97 (68.8)	75 (72.1)	60 (69.8)
Other	90 (29.4)	44 (31.2)	29 (27.9)	26 (30.2)

Abbreviations: SD, Standard deviation; N, number of patients; min, minimum value; max, maximum value; q1, the first quartile; q3, the third quartile.

a) Baseline date may be postponed for the long-term treatment set 12, 18 and 24.
b) Age at baseline for the complete set. Age at baseline or at index date for the long-term treatment set 12,18 and 24.
c) First visit in the clinic center.
Source: Sobi.ANAKIN-302 CSR Table 1

2.7.6.10.2.3 安全性

2.7.6.10.2.3.1 曝露状況

全体で 306 例が合計 360 コースのアナキンラ治療を受け、1 コースの平均投与期間は 17.0 ヵ月（標準偏差：21.1 ヵ月）であり、中央値は 8.9 ヵ月（範囲：0.2～109.9 ヵ月）であった。

アナキンラの初回投与から 6 ヵ月の時点でアナキンラ投与を継続していた患者は、306 例中 184 例（60.1%）であった。全体で 30.1%の患者が最終来院日の時点で打ち切りとなった（すなわち、レジストリの最終報告書ではアナキンラ投与は継続中であった）。

表 2.7.6.10-2 アナキンラの投与期間（完全な解析対象集団）

Time window (months) in relation to baseline (start of Kineret treatment)	N[a]	Mean (SD) (months)	Median (q1, q3) (months)	n[b]	n[c]	% still continuously treated at end of interval (n[c]/N)
1-6	312	4.5 (2.0)	6.0 (2.8, 6.0)	306	184	60.1
7-12	194	5.0 (1.7)	6.0 (4.6, 6.0)	194	134	43.8
13-18	146	4.8 (1.9)	6.0 (3.7, 6.0)	144	97	31.7
19-24	107	5.3 (1.5)	6.0 (6.0, 6.0)	106	85	27.8
25-30	95	5.0 (1.8)	6.0 (4.9, 6.0)	93	69	22.5
>30	100	20.1 (20.7)	12.4 (4.8, 29.1)	88	-	-
Total	360	17.0 (21.1)	8.9 (3.1, 23.5)	306	92*	30.1

Abbreviations: SD, standard deviation; q1, the first quartile; q3, the third quartile.
Continuous treatment is defined as ongoing treatment with no more than 30 consecutive days of unexposed duration in between treatment periods.
[a] total number of patients treated ever during specified period (total periods), a patient may contribute multiple times if starting a new treatment period after a temporary stop of more than 30 days.
n[b] numbers of patients at start of interval, patients who are in treatment at the first day of each time window.
n[c] numbers of patients continuously treated at end of interval, patients who contribute for 6 months to each time window.
*Number of patients with the last date of treatment coinciding with the last date of visit (treatment periods censored at the last date of visit).
Source: Sobi.ANAKIN-302 CSR Table 19

2.7.6.10.2.3.2 有害事象

2.7.6.10.2.3.2.1 有害事象発現例数の概要

本試験では、306 例のうち 99 例（32.4%）に合計 201 件の中等度以上の有害事象が発現した。総投与期間（509.3 人年）の 100 人年当たりの発現率は 39.5（95% CI：30.8～50.6）であった。重篤な有害事象は全体で 44 例（14.4%）に 56 件報告され、100 人年当たりの発現率は 11.0（95% CI：7.9～15.2）であった。重篤な有害事象で最も多く報告された器官別大分類（SOC）は「感染症および寄生虫症」（13 件、発現率=2.6/100 人年）であり、次いで「免疫系障害」（11

件、発現率=2.2/100 人年、すべて MAS）が多かった。PT 別で最も多く報告された重篤な有害事象は血球貪食性リンパ組織球症（MAS と同義）であった。死亡は認められなかった。

2.7.6.10.2.3.2.2　比較的よくみられる有害事象

本試験では、全体で 99 例（32.4%）に合計 201 件の有害事象（中等度以上の非重篤な有害事象及び重篤な有害事象を含む）が報告され、全体の 100 人年当たりの発現率は 39.5（95% CI：30.8～50.6）であった。全体として、有害事象の発現率は投与開始から最初の 6 ヵ月間が最も高く（発現率=98.9、95% CI：75.8～129.0）、その後は経時的に減少した（7～12 ヵ月：発現率=32.4、13～18 ヵ月：発現率=27.5、24 ヵ月超：発現率=17.4）。

最も多く報告された有害事象の SOC は、「感染症および寄生虫症」（52 件、発現率=10.2/100 人年）であり、次いで「皮膚および皮下組織障害」（25 件、発現率=4.9/100 人年）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（23 件、発現率=4.5/100 人年）、及び「胃腸障害」（18 件、発現率=3.5/100 人年）が多かった。

「感染症および寄生虫症」で最も多く報告されたのは気道感染（肺炎及び気道感染が各 4 件、急性中耳炎及び上気道感染が各 3 件、インフルエンザ、咽頭炎及びレンサ球菌性扁桃炎が各 2 件、耳感染、下気道感染、中耳炎、細菌性咽頭炎、ウイルス性肺炎、鼻炎、副鼻腔炎及び扁桃炎が各 1 件）であり、52 件のうち 28 件（53.8%）を占めた。その他に、水痘 2 件及び帯状疱疹 1 件の報告があった。

「皮膚および皮下組織障害」で報告された主な基本語（PT）は発疹（8 件）、蕁麻疹及び湿疹（3 件）であり、それ以外はいずれも 2 件以下の報告であった。

「一般・全身障害および投与部位の状態」で最も多く報告されたのは注射部位関連の事象（15/23 件）であり、PT 別では注射部位反応が 8 件、注射部位疼痛及び注射部位発疹が各 2 件、並びに注射部位過敏反応、注射部位炎症及び注射部位蕁麻疹が各 1 件であった。注射部位関連以外では疲労が 3 件報告され、それ以外はいずれも 1 件の報告であった。

「胃腸障害」で報告された主な PT は便秘（6/18 件）及び腹痛（4/18 件）であり、それ以外はいずれも 2 件以下の報告であった。

その他の主な PT として、「血液およびリンパ系障害」で好中球減少症 5 件（発熱性好中球減少症 1 件を含む）及びリンパ節症 2 件、「免疫系障害」で血球貪食性リンパ組織球症 12 件及び詳細不明の自己免疫障害 1 件の報告があった。

すべての PT で最も多く報告された有害事象は、血球貪食性リンパ組織球症（12 件、発現率=2.4/100 人年）であり、次いで注射に伴う反応（10 件、発現率=2.0/100 人年）、発疹及び注射部位反応（各 8 件、発現率=1.6/100 人年）、並びに便秘（6 件、発現率=1.2/100 人年）であった。それ以外の事象は、いずれも 100 人年当たりの発現率が 1.0 未満であった。

2.7.6.10.2.3.2.3　死亡

死亡例は認められなかった。

2.7.6.10.2.3.2.4　重篤な有害事象

重篤な有害事象は全体で 44 例（14.4%）に 56 件報告され、100 人年当たりの発現率は 11.0（95% CI：7.9～15.2）であった。最も多く報告された重篤な有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」（13 件、発現率=2.6/100 人年）であり、次いで「免疫系障害」（11 件、発現率=2.2/100 人年。いずれも MAS）、「傷害、中毒および処置合併症」（9 件、発現率=1.9/100 人年）であった。それ以外は、いずれも 100 人年当たりの発現率が 1.0 未満であった。重篤な有害事象の発現率は投与開始から最初の 6 ヵ月間がその後の期間と比較して高かった。

すべての PT で最も多く報告された重篤な有害事象は、血球貪食性リンパ組織球症（11 件、発現率=2.2/100 人年）であり、次いで注入に伴う反応（6 件、発現率=1.2/100 人年）であった。それ以外の事象は、いずれも 100 人年当たりの発現率が 1.0 未満であった。

表 2.7.6.10-3 重篤な有害事象の 100 人年当たりの発現率（全体の発現率が 1 以上）（完全な解析対象集団）

Time window[a]	1-6 months		7-12 months		13-18 months		19-24 months		>24 months		Overall	
N	306		194		144		106		104		306	
Patient-time (years)[b]	117.3		80.2		58.1		47.0		206.7		509.3	
SOC PT	n[c]	Rate (95% CI)[d]	n[c]	Rate (95% CI)[d]	n[c]	Rate (95% CI)[d]	n[c]	Rate (95% CI)[d]	n[c]	Rate (95% CI)[d]	n[c]	Rate (95% CI)[d]
All	33	28.1 (19.1-41.5)	4	5.0 (1.9-13.2)	8	13.8 (5.9-31.9)	2	4.3 (1.1-16.9)	9	4.3 (2.2-8.8)	56	11.0 (7.9-15.2)
免疫系障害	7	6.0 (2.8-12.5)	1	1.2 (0.2-8.8)	1	1.7 (0.2-12.2)	-	-	2	1.0 (0.2-3.8)	11	2.2 (1.1-4.1)
血球貪食性リンパ組織球症	7	6.0 (2.8-12.5)	1	1.2 (0.2-8.8)	1	1.7 (0.2-12.2)	-	-	2	1.0 (0.2-3.8)	11	2.2 (1.1-4.1)
傷害、中毒および処置合併症	5	4.3 (1.8-10.2)	-	-	2	3.4 (0.9-13.6)	1	2.1 (0.3-15.1)	1	0.5 (0.1-3.3)	9	1.8 (0.9-3.4)
注入に伴う反応	4	3.4 (1.3- 9.1)	-	-	2	3.4 (0.9-13.6)	-	-	-	-	6	1.2 (0.5-2.6)

Abbreviations: SAE, serious adverse event; SOC, system organ class; PT, preferred term, MedDRA version 21.1; N, number of patients ever treated with Kineret during the time window irrespectively of the length of any unexposed periods; 95% CI, 95% Confidence Interval.

A patient can contribute with multiple SAEs of same PT overall and within respective time window.

[a] in relation to baseline (start of Kineret treatment).

[b] only time during periods with Kineret treatment (incl. 2 days post stop) counted.

[c] number of events. Only SAEs occurring during Kineret exposed periods (incl. 2 days post stop) are counted.

[d] incidence rate per 100 patient years; number of events/∑patient time.

Source: Sobi.ANAKIN-302 CSR Table 4

2.7.6.10.2.3.2.5　特に注目すべき有害事象

本試験では、MAS を特に注目すべき事象として評価した。

306 例のうち 19 例（アナキンラ投与中が 11 例、アナキンラ投与中止後が 8 例）に MAS が発現した。アナキンラの初回投与前に MAS の病歴を有する被験者が 10 例認められ、このうち 1 例にはアナキンラ投与中に 2 回の MAS エピソードが発現した。残りの 9 例にはアナキンラの投与中に新たな発現は認められなかった。

アナキンラ投与中の 11 例では 12 件の MAS（11 件が重篤、1 件が非重篤）が発現した。初回発現の発現率は 2.2/100 人年（95% CI：1.2～4.1）であった。アナキンラの初回投与から MAS 発現までの平均期間は 9 ヵ月で、最短期間は 4 日間であった。MAS の発現率は最初の 6 ヵ月間が最も高く、それ以降の期間に発現頻度が増加することはなかった。報告された 12 件の MAS の主な誘因は、疾患再燃（4 件）、治療の変更（3 件）、及び感染症（2 件）であった。

アナキンラ投与中止後、8 例で MAS の発現が報告された。中止後の MAS 発現時期は、最も早いもので中止から 90～180 日後であった。アナキンラにはリバウンド効果はみられず、すなわち、投与中止直後に MAS の発現率が増加することはなかった。

2.7.6.10.3　結論

- 本試験の結果から、sJIA 患者に対するアナキンラ長期投与の安全性が確認され、安全性に関する新たな所見は特定されなかった。
- 有害事象及び重篤な有害事象の傾向及び発現頻度は、既知のアナキンラの安全性プロファイルと一致していた。
- 全般的に、有害事象の発現率は投与開始から最初の 6 ヵ月間が最も高く、治療期間の後半では大きく低下した。
- 患者の約半数（46.1%）がアナキンラの投与を 1 年以上継続し、約 3 分の 1（28.1%）が 2 年以上継続していた。
- アナキンラの主な投与中止理由は有効性の欠如（43.1%）であったが、全体の中止理由の 30.6%は寛解によるものであった。有害事象（10.0%）及び不耐容（5.0%）による投与中止は比較的少なかった。
- アナキンラの投与中に死亡は認められなかった。
- アナキンラの長期投与による MAS のリスク増加やアナキンラの投与中止によるリバウンド効果は認められなかった。
- sJIA 患者に対するアナキンラ長期投与は忍容性が良好であり、長期投与に伴う有害事象（MAS を含む）の増加は認められなかった。