

市販直後調査

販売開始後6ヵ月間

2026年6月作成（第1版）

日本標準商品分類番号

876399

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

インターロイキン1(IL-1) 受容体拮抗薬
アナキンラ(遺伝子組換え)製剤

キネレット®皮下注100mg シリンジ

Kineret® for Subcutaneous Injection 100mg syringe

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

剤形	注射剤（プレフィルドシリンジ）
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1 シリンジ（0.67mL）中アナキンラ（遺伝子組換え） 100 mg
一般名	和名：アナキンラ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Anakinra（Genetical Recombination）（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2026年6月19日 薬価基準収載年月日：薬価基準未収載 販売開始年月日：
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社 メディカルインフォメーションセンター 〒105-5516 東京都港区虎ノ門二丁目6番1号 電話：0120-979-998 受付時間：9:00～17:00（土日祝日・弊社休業日を除く）

本IFは2026年6月作成の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき作成した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「X II. 参考資料」、「X III. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	IV. 製剤に関する項目	7
1. 開発の経緯	1	1. 剤形	7
2. 製品の治療学的特性	3	(1) 剤形の区別	7
3. 製品の製剤学的特性	4	(2) 製剤の外観及び性状	7
4. 適正使用に関して周知すべき特性	4	(3) 識別コード	7
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	4	(4) 製剤の物性	7
(1) 承認条件	4	(5) その他	7
(2) 流通・使用上の制限事項	4	2. 製剤の組成	7
6. RMPの概要	4	(1) 有効成分（活性成分）の含量及び 添加剤	7
II. 名称に関する項目	5	(2) 電解質等の濃度	7
1. 販売名	5	(3) 熱量	7
(1) 和名	5	3. 添付溶解液の組成及び容量	7
(2) 洋名	5	4. 力価	8
(3) 名称の由来	5	5. 混入する可能性のある夾雑物	8
2. 一般名	5	6. 製剤の各種条件下における安定性	8
(1) 和名（命名法）	5	7. 調製法及び溶解後の安定性	8
(2) 洋名（命名法）	5	8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8
(3) ステム	5	9. 溶出性	8
3. 構造式又は示性式	5	10. 容器・包装	8
4. 分子式及び分子量	5	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が 特殊な容器・包装に関する情報	8
5. 化学名（命名法）又は本質	5	(2) 包装	8
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	(3) 予備容量	8
III. 有効成分に関する項目	6	(4) 容器の材質	8
1. 物理化学的性質	6	11. 別途提供される資材類	9
(1) 外観・性状	6	12. その他	9
(2) 溶解性	6	V. 治療に関する項目	10
(3) 吸湿性	6	1. 効能又は効果	10
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	6	2. 効能又は効果に関連する注意	10
(5) 酸塩基解離定数	6	3. 用法及び用量	10
(6) 分配係数	6	(1) 用法及び用量の解説	10
(7) その他の主な示性値	6	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	10
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	4. 用法及び用量に関連する注意	11
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6		

5. 臨床成績	12	6. 代謝	61
(1) 臨床データパッケージ	12	(1) 代謝部位及び代謝経路	61
(2) 臨床薬理試験	14	(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率	61
(3) 用量反応探索試験	15	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	61
(4) 検証的試験	16	(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	61
(5) 患者・病態別試験	52	7. 排泄	62
(6) 治療的使用	52	8. トランスポーターに関する情報	62
(7) その他	52	9. 透析等による除去率	62
VI. 薬効薬理に関する項目	53	10. 特定の背景を有する患者	63
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	53	11. その他	66
2. 薬理作用	53	VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目	67
(1) 作用部位・作用機序	53	1. 警告内容とその理由	67
(2) 薬効を裏付ける試験成績	53	2. 禁忌内容とその理由	67
(3) 作用発現時間・持続時間	54	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	67
VII. 薬物動態に関する項目	55	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	67
1. 血中濃度の推移	55	5. 重要な基本的注意とその理由	68
(1) 治療上有効な血中濃度	55	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	69
(2) 臨床試験で確認された血中濃度	55	(1) 合併症・既往歴等のある患者	69
(3) 中毒域	57	(2) 腎機能障害患者	70
(4) 食事・併用薬の影響	57	(3) 肝機能障害患者	70
2. 薬物速度論的パラメータ	58	(4) 生殖能を有する者	70
(1) 解析方法	58	(5) 妊婦	70
(2) 吸収速度定数	58	(6) 授乳婦	70
(3) 消失速度定数	58	(7) 小児等	70
(4) クリアランス	58	(8) 高齢者	71
(5) 分布容積	58	7. 相互作用	71
(6) その他	58	(1) 併用禁忌とその理由	71
3. 母集団 (ポピュレーション) 解析	59	(2) 併用注意とその理由	71
(1) 解析方法	59	8. 副作用	71
(2) パラメータ変動要因	59	(1) 重大な副作用と初期症状	72
4. 吸収	59	(2) その他の副作用	72
5. 分布	60	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	73
(1) 血液-脳関門通過性	60	10. 過量投与	73
(2) 血液-胎盤関門通過性	60	11. 適用上の注意	73
(3) 乳汁への移行性	60		
(4) 髄液への移行性	60		
(5) その他の組織への移行性	60		
(6) 血漿蛋白結合率	60		

12. その他の注意.....	74	X I . 文献.....	84
(1) 臨床使用に基づく情報.....	74	1. 引用文献.....	84
(2) 非臨床試験に基づく情報.....	74	2. その他の参考文献.....	85
IX. 非臨床試験に関する項目.....	75	X II . 参考資料.....	86
1. 薬理試験.....	75	1. 主な外国での発売状況.....	86
(1) 薬効薬理試験.....	75	2. 海外における臨床支援情報.....	91
(2) 安全性薬理試験.....	75	(1) 妊婦への投与に関する情報.....	91
(3) その他の薬理試験.....	75	(2) 小児等への投与に関する情報.....	92
2. 毒性試験.....	76	X III . 備考.....	94
(1) 単回投与毒性試験.....	76	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報.....	94
(2) 反復投与毒性試験.....	76	(1) 粉碎.....	94
(3) 遺伝毒性試験.....	78	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの 通過性.....	94
(4) がん原性試験.....	78	2. その他の関連資料.....	94
(5) 生殖発生毒性試験.....	79		
(6) 局所刺激性試験.....	80		
(7) その他の特殊毒性.....	80		
X. 管理的事項に関する項目.....	82		
1. 規制区分.....	82		
2. 有効期間.....	82		
3. 包装状態での貯法.....	82		
4. 取扱い上の注意.....	82		
5. 患者向け資材.....	82		
6. 同一成分・同効薬.....	82		
7. 国際誕生年月日.....	82		
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	82		
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容.....	83		
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容.....	83		
11. 再審査期間.....	83		
12. 投薬期間制限に関する情報.....	83		
13. 各種コード.....	83		
14. 保険給付上の注意.....	83		

略語表

略語	英語（省略なし）	略語内容
[³ H]PAH	Tritiated p-aminohippuric acid	トリチウム標識p-アミノ馬尿酸
ACR	American College of Rheumatology	米国リウマチ学会
ACR30	An improvement of $\geq 30\%$ from baseline in at least 3 of any 6 variables of the ACR core set listed below, with no more than 1 of the 6 variables worsening by $>30\%$ from baseline. <ul style="list-style-type: none"> Physician global assessment of disease activity (VAS) Patient/parent global assessment of overall well-being (VAS) Number of joints with active arthritis Number of joints with limitation of motion Assessment of physical function (CHAQ for sJIA patients/SHAQ for AOSD patients) CRP (mg/L) 	以下のACRコアセット6項目のうち3項目以上でベースラインから30%以上の改善、かつ、ベースラインから30%を超える増悪が認められる項目が1項目以下 <ul style="list-style-type: none"> 医師による疾患活動性の全般的評価 (VAS) 患者/親による全身状態の全般的評価 (VAS) 活動性関節炎がみられる関節の数 動きが制限される関節の数 身体機能の評価 (sJIA被験者にはCHAQ/AOSD被験者にはSHAQ) CRP (mg/L)
ACR50	An improvement of $\geq 50\%$ from baseline in at least 3 of any 6 variables of the ACR core set described in ACR30, with no more than 1 of the 6 variables worsening by $>30\%$ from baseline.	ACR30で記載したACRコアセット6項目のうち3項目以上でベースラインから50%以上の改善、かつ、ベースラインから30%を超える増悪が認められる項目が1項目以下
ACR70	An improvement of $\geq 70\%$ from baseline in at least 3 of any 6 variables of the ACR core set described in ACR30, with no more than 1 of the 6 variables worsening by $>30\%$ from baseline.	ACR30で記載したACRコアセット6項目のうち3項目以上でベースラインから70%以上の改善、かつ、ベースラインから30%を超える増悪が認められる項目が1項目以下
ACR90	An improvement of $\geq 90\%$ from baseline in at least 3 of any 6 variables of the ACR core set described in ACR30, with no more than 1 of the 6 variables worsening by $>30\%$ from baseline.	ACR30で記載したACRコアセット6項目のうち3項目以上でベースラインから90%以上の改善、かつ、ベースラインから30%を超える増悪が認められる項目が1項目以下
ADA	Antidrug antibody	抗薬物抗体
AFC	Antibody forming cell	抗体産生細胞
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AOSD	Adult onset Still's disease	成人発症スチル病
AR	Accumulation ratio	蓄積率
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC _{0-24h}	Area under the plasma concentration-time curve up to 24 hours after dose	投与後0時間から24時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	Area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity	投与後0時間から無限大時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
bDMARD	Biologic disease-modifying antirheumatic drug	生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬
CAPS	Cryopyrin-associated periodic syndromes	クリオピリン関連周期熱症候群
CARRA	Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance	-
CCDS	Company Core Data Sheet	企業中核データシート
CFU	Colony forming unit	コロニー形成単位
CHAQ	Childhood Health Assessment Questionnaire	小児健康評価質問票
CI	Confidence interval	信頼区間

略語	英語（省略なし）	略語内容
CL	Clearance	クリアランス
CL/F	Apparent total clearance of the drug after subcutaneous administration	皮下投与後の見かけの総クリアランス
CL _{cr}	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL _r	Renal clearance	腎クリアランス
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
CRP	C-reactive protein	C反応性タンパク
CYP450	Cytochrome P450	チトクロームP450
DIRA	Deficiency of interleukin-1 receptor antagonist	インターロイキン1受容体拮抗分子欠損症
E. coli	Escherichia coli	大腸菌
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
ER	Extraction ratio	抽出率
ESR	Erythrocyte sedimentation rate	赤血球沈降速度
EULAR	European League Against Rheumatism	欧州リウマチ学会
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FMF	Familial Mediterranean fever	家族性地中海熱
HHV-6	Human herpesvirus-6	ヒト・ヘルペスウイルス-6
IL-1	Interleukin-1	インターロイキン-1
IL-1Ra	Interleukin-1 receptor antagonist	インターロイキン-1受容体アンタゴニスト/拮抗薬
IL-1RI	Interleukin-1 receptor type I	インターロイキン-1受容体タイプI
IL-1 α	Interleukin-1 alpha	インターロイキン-1 アルファ
IL-1 β	Interleukin-1 beta	インターロイキン-1 ベータ
IL-6	Interleukin-6	インターロイキン-6
ILAR	International League of Associations for Rheumatology	国際リウマチ学会
ITT	Intent to treat	-
JADAS27	Juvenile arthritis disease activity score 27 joint	-
JIA	Juvenile idiopathic arthritis	若年性特発性関節炎
JRA	Juvenile rheumatoid arthritis	若年性関節リウマチ
k _a	Absorption rate constant	吸収速度定数
K _D	Equilibrium dissociation constant	平衡解離定数
MAS	Macrophage activation syndrome	マクロファージ活性化症候群
mITT	Modified intent to treat	改変Intent to treat
MTT	3-(4,5-Dimethyl-2-thiazolyl)-2,5-diphenyltetrazolium Bromide	-
NAb	Neutralizing antibody	中和抗体
NK	Natural killer (cell)	ナチュラルキラー(細胞)
NOMID	Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease	新生児期発症多臓器系炎症性疾患
PEG-sTNF-RI	Polyethylene glycosylated soluble tumor necrosis factor-receptor type I	ポリエチレングリコシル化可溶性腫瘍壊死因子受容体 I 型

略語	英語（省略なし）	略語内容
PGE ₂	Prostaglandin E ₂	プロスタグランジンE ₂
PT	Preferred term	基本語
rIL-1Ra	Recombinant human interleukin-1 receptor antagonist	遺伝子組換えヒトインターロイキン-1受容体拮抗薬
r-metHuIL-1ra	Recombinant methionyl human interleukin-1 receptor antagonist	遺伝子組換えメチオニルヒトインターロイキン-1受容体拮抗薬
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
sDMARD	Synthetic disease-modifying antirheumatic drug	合成疾患修飾性抗リウマチ薬
SD	Standard deviation	標準偏差
SHAQ	Stanford health assessment questionnaire	スタンフォード健康評価質問票
sJIA	Systemic juvenile idiopathic arthritis	全身型若年性特発性関節炎
t _{1/2}	Terminal half-life	終末相半減期
TK	Toxicokinetic(s)	トキシコキネティクス
t _{max}	Time to maximum concentration	最高濃度到達時間
TNF- α	Tumor necrosis factor α	腫瘍壊死因子 α
VAS	Visual analogue scale	視覚的アナログ尺度
V _{d/F}	Apparent volume of distribution following subcutaneous administration	皮下投与後の見かけの分布容積
V _{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態での分布容積

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

キネレット®皮下注 100mg シリンジ（一般名：アナキンラ（遺伝子組換え）、以下本剤）は、遺伝子組換えヒトインターロイキン-1 受容体拮抗薬（rIL-1Ra）であり、炎症性サイトカイン IL-1（IL-1 α 及び IL-1 β ）の受容体（IL-1RI）への結合を競合的に阻害することによりその生物学的活性を遮断し、炎症を抑制する「全身型若年性特発性関節炎（sJIA）」及び「成人発症スチル病（AOSD）」に対する治療薬である。

sJIA と AOSD は発症年齢が異なるが（sJIA：16 歳未満、AOSD：16 歳以上）、欧州リウマチ学会（EULAR）において両疾患はスチル病として生物学的に単一の疾患であるとされている全身性の自己炎症性疾患であり¹⁾、本邦ではそれぞれが指定難病に指定されている[sJIA は若年性特発性関節炎（JIA）として指定されている]。sJIA 及び AOSD は希少疾患であり、本邦における患者数はそれぞれ約 3,200 人²⁾ 及び約 5,000 人³⁾ と推定されている。

sJIA 及び AOSD は、連日のスパイク熱、典型的な一過性の皮疹、関節炎、リンパ節腫脹、肝脾腫及び漿膜炎などの臨床症状を呈し、C 反応性タンパク（CRP）や赤血球沈降速度（ESR）などの炎症マーカー、血小板数及び好中球数などの上昇を伴う¹⁾。両疾患は進行性の病態が認められた後にしばしば慢性化し、発症 10 年後で約 50%の患者に重度の関節破壊を認めることがある⁴⁾。また、sJIA 患者を対象とした追跡調査では、発症 10 年後の寛解率は 37%であったことが報告されている⁵⁾。さらに、重篤で潜在的に致命的な合併症であるマクロファージ活性化症候群（MAS）のリスクを伴う⁶⁻⁸⁾。このように、sJIA 及び AOSD の治療が不十分な場合は多臓器不全に至って死亡する可能性があることから、予後の悪化を防ぐためにも、適切な治療介入が必要とされている^{9,10)}。

sJIA 及び AOSD の原因は不明だが、自然免疫系の異常活性化が関与する自己炎症性疾患であり、炎症性サイトカインである IL-1 や IL-6 の過剰分泌が病態形成に深く関与すると考えられている¹¹⁾。IL-1 α 及び IL-1 β は炎症を引き起こす主要なメディエーターであり、IL-1RI に結合することでシグナル伝達を開始する¹²⁾。一方、血中を循環する受容体拮抗物質である IL-1Ra は、IL-1RI に結合することで IL-1 α 及び IL-1 β と競合し、その作用を阻害することにより、炎症プロセスを抑制する¹³⁾。本剤はこの仕組みを応用し、IL-1Ra の遺伝子組換え製剤として開発された。

本剤は 2001 年に米国で関節リウマチを適応症として承認された後、他の炎症性疾患においても開発が進められた。2026 年 3 月時点で sJIA 及び AOSD を含むスチル病の治療薬として英国、欧州連合（EU）を含む 30 以上の国又は地域で承認され、さらにクリオピリン関連周期熱症候群（CAPS）、CAPS の病型の一つであり重症型に分類される新生児期発症多臓器系炎症性疾患（NOMID）、家族性地中海熱（FMF）、インターロイキン 1 受容体拮抗分子欠損症（DIRA）、COVID-19 肺炎に対しても諸外国で承認されている。

2026 年 5 月現在、EULAR 及び米国リウマチ学会（ACR）のガイドラインでは、スチル病の診断が確定したら直ちに IL-1 阻害薬を使用することが推奨されており、特に ACR においては sJIA 治療の 1 つとして本剤の投与が推奨されている^{1,14)}。一方、本邦においては、sJIA 及び AOSD 治療における第一選択薬はグルココルチコイドのみである。本疾患の治療では、パルス療法や長期投与が必要となるが、ステロイドの大量及び長期投与は副作用などの発現に留意する必要があるため、早期の寛解導入とグルココルチコイドの減量が重要な治療目標となっているため^{8,9)}、早期から使用可能な生物学的製剤のアンメット・メディカルニーズが存在していた。

本邦では、2016 年、本剤について日本小児リウマチ学会、日本リウマチ学会及び厚生労働科学研究「自己免疫疾患に関する調査研究」研究班から sJIA 及び AOSD に対する未承認薬・適応外薬の要望が厚生労働省に提出され*、2020 年 2 月に「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で、医療上の必要性が高いと評価された。その後、公募に応じて Sobi 社が開発を開始し、日本人 sJIA 及び AOSD 患者における本剤の有効性及び安全性を検討する国内第Ⅲ相試験（Sobi.ANAKIN-303 試験）

を計画した。2022年1月、厚生労働省から Sobi 社の日本法人に対し、開発要請が出された。国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験における本剤の sJIA 及び AOSD に対する有効性及び安全性の結果に基づき、本剤は 2026年6月、「全身型若年性特発性関節炎」、「成人発症スチル病」を効能又は効果として承認された。

なお、本剤は 2025年6月に厚生労働省より希少疾病用医薬品（指定番号：(R7薬)第707号）に指定されている。

*sJIA (IV-81) は日本小児リウマチ学会及び日本リウマチ学会、AOSD (IV-80) は日本小児リウマチ学会、日本リウマチ学会及び厚生労働科学研究「自己免疫疾患に関する調査研究」研究班から提出

2. 製品の治療学的特性

1. 本剤は「全身型若年性特発性関節炎」及び「成人発症スチル病」に対する皮下注シリンジ製剤である。
(「V. 1. 効能又は効果」の項参照)
2. 本剤は遺伝子組換えヒトインターロイキン-1 受容体拮抗薬 (rIL-1Ra) であり、炎症性サイトカイン IL-1 (IL-1 α 及び IL-1 β) の受容体 (IL-1RI) への結合を競合的に阻害することによりその生物学的活性を遮断し、炎症を抑制する。
(「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)
3. 日本人のスチル病 (sJIA 及び AOSD) 患者を対象とした国内、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、第Ⅲ相試験 (Sobi.ANAKIN-303 試験) において、発熱を伴わない*¹Week2 来院における ACR30 反応 (改変 ACR30 反応) *² が認められた患者の割合は、アナキンラ群で 87.5% (7/8 例)、プラセボ群で 14.3% (1/7 例) であった。投与群間差は 73.2% (90%CI*³: 29.3~94.8%、P=0.009、フィッシャーの片側正確確率検定) であり、アナキンラ群はプラセボ群に対して統計学的な優越性を示した。[主要評価項目、検証的な解析]
また、発熱を伴わない*⁴Week1 来院における ACR30 反応 (改変 ACR30 反応) *² が認められた患者の割合は、アナキンラ群で 87.5% (7/8 例)、プラセボ群で 14.3% (1/7 例) であった。[副次評価項目]
(「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)

*¹ Week2 来院前の 7 日間の疾患に起因する発熱 (体温 38.0°C以上)

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

- ・ 医師による疾患活動性の全般的評価 (VAS: 0~100mm)
- ・ 患者/親による全身状態の全般的評価 (VAS: 0~100mm)
- ・ 活動性関節炎がみられる関節の数 (腫脹関節数。腫脹関節がない場合には運動痛又は変形によらない圧痛を伴う関節可動域の制限がある関節数)
- ・ 動きが制限される関節の数
- ・ 身体機能の評価 (sJIA 患者には CHAQ、AOSD 患者には SHAQ)
- ・ CRP (mg/L)

改変 ACR 反応は、上記 ACR 反応の定義を満たし、かつ疾患に起因する発熱 (体温 38.0°C以上) *⁵ を伴わない場合を指す。

*³ 差が正の値の場合は、アナキンラでの優越性を示す。CI の算出には Santner-Snell 法を用いた

*⁴ Week1 来院の評価来院前 24 時間に疾患に起因する発熱 (体温 38.0°C以上)

*⁵ Week1 来院の評価来院前 24 時間又はその他の来院前の 7 日間の疾患に起因する発熱

4. 日本人のスチル病 (sJIA 及び AOSD) 患者を対象とした国内、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、第Ⅲ相試験 (Sobi.ANAKIN-303 試験) において、ベースライン時にグルココルチコイドの投与を受けており、かつアナキンラを投与された 7 例のうち、グルココルチコイドの漸減を開始した患者は 6 例であった。グルココルチコイドの漸減を開始した 6 例におけるグルココルチコイドの 1 日投与量のベースラインからの減少率の中央値 (範囲) は、Week54 来院で 59.93% (56.0~60.5%) であった。[副次評価項目] (「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)
5. 重大な副作用として、重篤な感染症、好中球減少症、薬剤性過敏症症候群、アナフィラキシーがあらわれることがある。主な副作用 (10%以上) として、注射部位反応 (紅斑、疼痛等) が報告されている。

(「VIII. 8. 副作用」及び「V. 5. 臨床成績」の項の安全性の結果を参照)

3. 製品の製剤学的特性

本剤は、目盛付きプレフィルドシリンジの注射剤である。

(「IV. 1. 剤形」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I. 6. RMP の概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

本剤は「全身型若年性特発性関節炎」、「成人発症スチル病」を予定される効能又は効果として、2025年6月に厚生労働省より希少疾病用医薬品（指定番号：(R7薬)第707号）に指定されている。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"> 重篤な感染症 好中球減少症 アナフィラキシーを含むアレルギー反応 薬剤性過敏症症候群 	<ul style="list-style-type: none"> 肺関連事象（間質性肺疾患、肺高血圧症、肺胞蛋白症） 肝機能障害 免疫原性 マクロファージ活性化症候群（MAS） 悪性腫瘍 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし
有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 市販直後調査 特定使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画 該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動 市販直後調査による情報提供

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

キネレット®皮下注 100mg シリンジ

(2) 洋名

Kineret® for Subcutaneous Injection 100mg syringe

(3) 名称の由来

該当資料なし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

アナキンラ（遺伝子組換え）（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Anakinra（Genetical Recombination）（JAN）

Anakinra（INN）

(3) ステム

インターロイキン受容体拮抗薬：-kinra

インターロイキン-1 受容体拮抗薬：-nakinra

3. 構造式又は示性式

アミノ酸配列

MRP SGRKSSK	MQAFRIWDVN	QKTFYLRNNQ	LVAGYLQGP N	VNLEEKIDVV	50
PIEPHALFLG	IHGGKMCLSC	VKSGDETRLQ	LEAVNITDLS	ENRKQDKRFA	100
FIRSDSGPTT	SFESAACPGW	FLCTAMEADQ	PVSLTNMPDE	GVMVTKFYFQ	150
EDE					153

4. 分子式及び分子量

分子式：C₇₅₉H₁₁₈₆N₂₀₈O₂₃₂S₁₀

分子量：17,257.44

5. 化学名（命名法）又は本質

本質：アナキンラは、N末端がメチオニル化された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タンパク質である。アナキンラは、*Escherichia coli*により産生される。アナキンラは、153個のアミノ酸残基からなるタンパク質である。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略称：r-metHuIL-1ra

CAS番号：143090-92-0

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色～白色の澄明な液であり、半透明～白色のタンパク質性粒子を含むことがある。

(2) 溶解性

該当資料なし

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

pH：6.0～7.0

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	-30±10℃	ポリカーボネート製容器、 ポリプロピレン製の蓋	72 箇月	規格内
加速試験	2～8℃	ポリカーボネート製容器、 ポリプロピレン製の蓋	3 箇月	規格内

測定項目：性状、pH、純度、生物活性、タンパク質含量

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験：ペプチドマップ

定量法：紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（プレフィルドシリンジ）

(2) 製剤の外観及び性状

外観	
性状	無色～白色の澄明な液であり、半透明～白色のタンパク質性粒子を含むことがある

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：6.0～7.0

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約 1

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	キネレット皮下注 100mg シリンジ	
有効成分	1 シリンジ (0.67mL) 中 アナキンラ（遺伝子組換え）100mg	
添加剤	1 シリンジ (0.67 mL) 中 無水クエン酸 1.29mg 塩化ナトリウム 5.48mg エデト酸ナトリウム水和物 0.12mg ポリソルベート 80 0.70mg 水酸化ナトリウム 適量	

本剤は大腸菌を用いて製造される。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤に混在する可能性のある夾雑物は、二量体、大腸菌由来タンパク質である。

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	容器構成	保存期間	結果
長期保存試験	2~8℃	針付きガラス製シリンジ	36 箇月	規格内
苛酷試験	27~30℃	針付きガラス製シリンジ	14 日間	純度試験において主ピークの減少及び不溶性微粒子の増加を認めた。
光安定性試験	120 万 lux・h、 ≧200W・h/m ²	針付きガラス製シリンジ	—	性状の変化及び分解物の生成を認めた。

測定項目：性状、pH、純度、生物活性、タンパク質含量、容器完全性

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

0.67mL [シリンジ×1 本]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

部位	材質
シリンジバレル	バレル：ホウケイ酸塩ガラス 針：ステンレス
注射針カバー	合成ゴム
プランジャー	臭素化ブチルゴム
プランジャーロッド	ポリエチレン又はポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

○全身型若年性特発性関節炎

○成人発症スチル病

(解説)

全身型若年性特発性関節炎 (sJIA) 及び成人発症スチル病 (AOSD) 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (Sobi.ANAKIN-303 試験) において、本剤の有効性及び安全性が確認されたこと、また得られた成績は海外で実施された試験成績とも一貫していたことから、「全身型若年性特発性関節炎」、「成人発症スチル病」を効能又は効果として設定した。

2. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1** 臨床試験に組み入れられた患者の選択基準、併用された薬剤等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。[17.1.1 参照]
- 5.2** 重篤な合併症としてマクロファージ活性化症候群 (MAS) を発症することがある。MAS を合併している患者では MAS に対する治療を優先させること。また、本剤投与中に MAS が発現した場合は、投与継続の可否を慎重に判断するとともに、速やかに MAS に対する適切な治療を行うこと。

(解説)

- 5.1** 現在の海外の sJIA 及び AOSD の治療体系、国内外でのグルココルチコイドに対する副作用の懸念等を踏まえて対象患者を設定した国内第Ⅲ相試験 (Sobi.ANAKIN-303 試験) の全体集団において本剤の有効性が認められたこと、並びに罹病期間及びグルココルチコイドによる前治療歴の有無を問わず同様の傾向が示されたことを踏まえ、新規にスチル病と診断された患者の第一選択薬としての使用が想定される。日本では、第一選択薬として使用できる生物製剤はないことから、臨床試験に組み入れられた患者の選択基準、併用された薬剤等について、添付文書の臨床成績の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択が行われることが重要であることから設定した。
- 5.2** 自己免疫疾患患者の中でも、sJIA 及び AOSD 患者では MAS 発現のリスクが高いことが知られている。MAS が発現した際には、MAS に対して迅速かつ適切な治療が必要となる。一方で、MAS が発現した際にも基礎疾患である sJIA 及び AOSD の治療継続の要否は担当医により慎重に判断されることが重要と考え、注意喚起することとした。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人及び生後 8 カ月以上かつ体重 10kg 以上の小児にはアナキンラ (遺伝子組換え) として、体重に応じて以下を皮下投与する。

体重 50kg 以上：1 回 100mg を、1 日 1 回

体重 50kg 未満：体重 1kg 当たり 1 回 2mg を 1 日 1 回、なお、16 歳未満の患者においては、効果不十分な場合は、体重 1kg 当たり 1 回最大 4mg まで増量できる。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

海外では、Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) は臨床経験に基づき、sJIA における本剤の開始用量を 2mg/kg/日 (最大 100mg/日) として、最大 4mg/kg/日 (最大 200mg/日) までの投与を推奨している^{15,16)}。推奨用量である 2mg/kg/日及び 4mg/kg/日は、国内第Ⅲ相試験 (Sobi.ANAKIN-303 試験)、海外第Ⅲ相試験 (Sobi.ANAKIN-301 試験) 及び公表文献の臨床研究

での使用実績からも裏付けられており、最大用量の 4mg/kg/日は、裏付けとなる多数の論文で使用されている¹⁷⁻²⁰⁾。

小児及び青年のデータから得た母集団薬物動態パラメータの推定値に基づく、低体重の小児ではクリアランスが高いため、低年齢の小児では高用量が必要である（「VII. 3. 母集団（ポピュレーション）解析」の項参照）。

AOSD の治療における本剤の有効性は、後ろ向きの症例集積研究及び 1 件の前向き無作為化非盲検試験で報告されている²¹⁾。AOSD に対する本剤の有効性に関するエビデンスについて評価した 1 件のメタ解析では、解析対象としたすべての公表文献で 100mg/日の用量レジメンの使用が報告されていた。このメタ解析で解析対象とされた 8 試験で推定された本剤による全寛解率は 80%超であった²²⁾。

これらの薬物動態/薬力学モデルデータ及び臨床試験の用量データは、sJIA 及び AOSD での以下の用量を裏付けている。

- 体重 50kg 以上の患者では、100mg/日の皮下投与が推奨される。体重 50kg 未満の患者では、開始用量 2mg/kg/日で体重に応じて用量を調整する必要がある。効果が不十分な小児では、4mg/kg/日まで増量できる。
- 治療に対する効果を 1 カ月後に評価する必要がある。全身症状が持続している場合には、小児では用量を調整するか、本剤による治療の継続を担当医師が再検討する必要がある。
- 体重 50kg 以上では 100mg/日、体重 50kg 未満では 2mg/kg/日（最大 100mg/日）の用量で評価した国内第Ⅲ相試験において有効性が認められ、日本人集団に特有の安全性上の懸念は認められなかった。

本剤の投与対象については、以下の理由から生後 8 カ月以上かつ体重 10kg 以上の患者とした。

- 海外においても本剤の対象となるスチル病患者は、生後 8 カ月以上かつ体重 10kg 以上の患者であること。
- 生後 8 カ月未満、体重 10kg 未満の患者は臨床試験に組み入れられておらず、当該集団における安全性及び有効性を評価可能な情報が不十分であること。
- 本剤を体重 50kg 未満の患者に投与する際には必要量がシリンジ内に残るように薬液を排出してから投与する必要があるが、正確に投与することが可能な最小量は 20mg であり、これは体重 10kg の患者の開始用量に相当すること。

以上より、当該用法及び用量を設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤による治療反応を初回投与 1 カ月後に評価し、全身症状が持続している場合は、用量調整（16 歳未満かつ体重 50kg 未満の患者）や治療の継続の可否を検討すること。
- 7.2 重度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス値が 30mL/min 未満）又は末期腎不全患者（透析患者を含む）では、本剤の血中濃度が上昇する可能性があることから、本剤の処方用量の隔日投与を検討すること。[9.2、16.6.1 参照]
- 7.3 本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので、併用を避けること。

（解説）

- 7.1 16 歳未満かつ体重 50kg 未満の小児において、効果が不十分な場合は、体重に応じて用量を調整する必要があることから、治療に対する効果の評価時期の目安を提示した。
- 7.2 本剤は主に腎臓によって排泄され、重度の腎機能障害患者（CL_{cr} が 30mL/min 未満）及び末期腎不全患者（透析患者を含む）で、本剤の平均血漿クリアランスがそれぞれ 70%及び 75%減少したことから、CCDS を参考に設定した。
- 7.3 免疫抑制作用を有する生物製剤の添付文書を参考に設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

評価資料				
相 試験番号	目的	試験 デザイン	対象 例数	用法・用量 投与期間
第Ⅲ相試験 Sobi.ANAKIN-301 試験	有効性、安全性、 薬物動態、免疫 原性の評価	無作為化、二 重盲検、プラ セボ対照、多 施設共同	外国人 sJIA 及び AOSD 患者 12 例	本剤（皮下投与） 2mg/kg/日（最大 100mg/日） 4mg/kg/日（最大 200mg/日） プラセボ（皮下投与） 12 週間の投与期間及び治験薬 の最終投与後 4 週間の安全性 追跡調査
第Ⅲ相試験 Sobi.ANAKIN-303 試験	有効性、安全性、 薬物動態、免疫 原性の評価	無作為化、二 重盲検、プラ セボ対照、多 施設共同	日本人 sJIA 及び AOSD 患者 15 例	本剤（皮下投与） 体重 50kg 以上：100mg/日 体重 50kg 未満：2mg/kg/日 （最大 100mg/日） プラセボ（皮下投与） コア期 無作為化二重盲検期間：2 週間 非盲検投与期間：52 週間 継続期 最長 26 週間
参考資料				
相 試験番号	目的	試験 デザイン	対象 例数	用法・用量 投与期間
第Ⅰ相試験 0530 試験	異なる 2 製剤を 皮下又は静脈内 投与したときの 絶対的バイオア ベイラビリティ の評価	無作為化、非 盲検、3 期クロ スオーバー、 バイオアベイ ラビリティ	外国人健康 成人 12 例	本剤 旧製剤（ポリソルベート 80 を 含まない）：70mg（静脈内又は 皮下投与） 新製剤（ポリソルベート 80 を 含む）：70mg（皮下投与） 単回投与
第Ⅰ相試験 0503 試験	安全性、薬物動 態、抗原性、 <i>E. coli</i> エンドトキシ ン血症に対す る作用の評価	非盲検、単回 投与試験	外国人健康 成人 43 例	本剤（静脈内投与） 1.0、2.0、3.0、5.0、7.0 及び 10.0mg/kg 単回投与
第Ⅰ相試験 0541 試験	安全性、薬物動 態、抗原性、忍 容性の評価	非盲検、プラ セボ対照、単 回漸増投与試 験	日本人健康 成人 30 例	本剤（静脈内投与） 1.0、2.0、3.0、5.0、7.0 及び 10.0mg/kg プラセボ（静脈内投与） 単回投与
第Ⅰ相試験 20000268 試験	腎機能の程度別 の薬物動態、安 全性、忍容性の 評価	非盲検、単回 投与試験	外国人健康 成人 6 例、 腎機能障害 を有する患 者 24 例	本剤（皮下投与） 100mg 単回投与
第Ⅰ相試験 0563 試験	肝機能障害を有 する患者におけ る薬物動態、安 全性、忍容性の 評価	非盲検、単回 投与試験	外国人健康 成人 2 例、 肝機能障害 を有する患 者 12 例	本剤（静脈内投与） 1.0mg/kg 単回投与

第Ⅱ相試験 990758 試験*1	JIA 患者における安全性の評価	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	非盲検導入期：外国人 JIA 患者 86 例(sJIA 患者 15 例) 二重盲検プラセボ対照期：外国人 JIA 患者 50 例(sJIA 患者 11 例)	<非盲検導入期> 本剤（皮下投与） 1mg/kg/日（最大 100mg/日） 12 週間 <二重盲検プラセボ対照期> 本剤（皮下投与） 1mg/kg/日（最大 100mg/日） プラセボ（皮下投与） 16 週間
第Ⅲ相試験 990779 試験	JIA 患者における長期安全性（12 カ月まで）の評価	990758 試験を完了した患者を対象とした非盲検継続試験	盲検期：外国人 JIA 患者 17 例（sJIA 患者 2 例） 非盲検期：外国人 JIA 患者 44 例(sJIA 患者 10 例)*2	本剤（皮下投与） 1mg/kg/日（最大 100mg/日） 最長 12 カ月
市販後臨床試験 Sobi.ANAKIN-302 試験	注目すべき有害事象 (MAS) を含む長期安全性の評価	Pharmachild の JIA レジストリデータに基づく非介入の市販後安全性試験	外国人 sJIA 患者 306 例	本剤 各地域の標準治療に準じて、 単独又は他の抗炎症薬、 sDMARDs、bDMARDs との 併用下で投与 0.2～109.9 カ月

*1 本試験は、患者の組入れ数が十分ではなかったため治験実施計画書を改訂し、主要目的を有効性から安全性に変更した。

*2 990758 試験の二重盲検プラセボ対照期中止例 17 例が 990779 試験の盲検期に移行し、14 例が盲検期を完了して 990779 試験の非盲検期に移行した。990758 試験の二重盲検プラセボ対照期の完了例 30 例は 990779 試験の非盲検継続期に直接移行した。このため、990779 試験の非盲検継続期の例数は 44 例となった。

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験（単回投与）

日本人健康成人を対象とした国内第 I 相試験（0541 試験）²³⁾

試験デザイン	非盲検、プラセボ対照、単回漸増投与
対象	日本人健康成人 30 例
試験方法	アナキンラ 1.0、2.0、3.0、5.0、7.0、10.0mg/kg（各 4 例）※又はプラセボ（6 例）を 3 時間かけて単回静脈内投与した。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、その間に薬物動態及び安全性の評価を実施した。投与完了から 6 週間後に追加の評価を実施した。
試験結果	<ul style="list-style-type: none">有害事象はアナキンラ 3mg/kg 群で 3/4 例に認められ、内訳は発熱及び頭痛が各 2 例、口渇、咽喉痛及び咽頭発赤が各 1 例であった。プラセボ群では立ちくらみが 1/6 例に認められた。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。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。<ul style="list-style-type: none">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 2mg/kg 群及び 7mg/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 3mg/kg 群及び 5mg/kg 群で各 1 例、増加が 10mg/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 2mg/kg 群で各 1 例に認められた。異型リンパ球が、アナキンラ 3mg/kg 群で 1 例に発現した。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。投与期間中の心電図に重要な変化は認められなかった。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。アナキンラ投与後 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。

※ 本剤の承認された用法及び用量：

通常、成人及び生後 8 カ月以上かつ体重 10kg 以上の小児にはアナキンラ（遺伝子組換え）として、体重に応じて以下を皮下投与する。

体重 50kg 以上：1 回 100mg を、1 日 1 回

体重 50kg 未満：体重 1kg 当たり 1 回 2mg を 1 日 1 回、なお、16 歳未満の患者においては、効果不十分な場合は、体重 1kg 当たり 1 回最大 4mg まで増量できる。

2) 薬力学的試験

① JIA 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (990758 試験) ²⁴⁾

試験デザイン	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																
対象	若年性特発性関節炎 (JIA) 患者*186 例 (sJIA 患者 15 例を含む) [非盲検導入期 86 例、二重盲検プラセボ対照期 50 例 (アナキンラ群 25 例、プラセボ群 25 例)]																
試験方法	患者は非盲検下でアナキンラを 1 日 1 回 1.0mg/kg (最大 100mg/日) ※の皮下投与を受け (非盲検導入期)、12 週時点でレスポonderの定義*2 に合致した患者は、プラセボ群又はアナキンラ群 (1 日 1 回 1.0mg/kg、最大 100mg/日※) に 1:1 の比で無作為割り付けされ、盲検下で 16 週間追加投与を受けた (二重盲検プラセボ対照期)。																
試験結果	<p>• sJIA 患者*3 における CRP 値の推移は以下のとおりであった。</p> <p style="text-align: center;">sJIA 患者*3 のベースライン (Day1)、 12 週間の非盲検期及び 16 週間の盲検期の CRP 値 (mg/L)</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>ベースライン (n=13)</th> <th>2 週時 (n=13)</th> <th>4 週時 (n=13)</th> <th>8 週時 (n=12)</th> <th>12 週時 (n=12)</th> <th>20 週時 (n=8)</th> <th>24 週時 (n=8)</th> <th>28 週時 (n=8)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>94.0 (36.0, 147.0)</td> <td>3.0 (1.0, 26.0)</td> <td>1.0 (1.0, 22.0)</td> <td>1.0 (1.0, 37.0)</td> <td>1.5 (1.0, 96.5)</td> <td>1.0 (1.0, 14.5)</td> <td>1.0 (1.0, 24.5)</td> <td>1.0 (1.0, 5.0)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">中央値 (第 1 四分位数, 第 3 四分位数)</p>	ベースライン (n=13)	2 週時 (n=13)	4 週時 (n=13)	8 週時 (n=12)	12 週時 (n=12)	20 週時 (n=8)	24 週時 (n=8)	28 週時 (n=8)	94.0 (36.0, 147.0)	3.0 (1.0, 26.0)	1.0 (1.0, 22.0)	1.0 (1.0, 37.0)	1.5 (1.0, 96.5)	1.0 (1.0, 14.5)	1.0 (1.0, 24.5)	1.0 (1.0, 5.0)
ベースライン (n=13)	2 週時 (n=13)	4 週時 (n=13)	8 週時 (n=12)	12 週時 (n=12)	20 週時 (n=8)	24 週時 (n=8)	28 週時 (n=8)										
94.0 (36.0, 147.0)	3.0 (1.0, 26.0)	1.0 (1.0, 22.0)	1.0 (1.0, 37.0)	1.5 (1.0, 96.5)	1.0 (1.0, 14.5)	1.0 (1.0, 24.5)	1.0 (1.0, 5.0)										

*1 試験実施時は「若年性関節リウマチ (JRA)」の名称が用いられていた。

*2 レスポonderは、JRA コアセット基準 [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、小児健康評価質問票 (CHAQ)、赤血球沈降速度 (ESR)] の 6 項目のうち 3 項目以上で、ベースラインから Week12 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 項目以下である患者と定義した。

*3 非盲検導入期：sJIA 患者 15 例、二重盲検プラセボ対照期：sJIA 患者 11 例。

※ 本剤の承認された用法及び用量：

通常、成人及び生後 8 カ月以上かつ体重 10kg 以上の小児にはアナキンラ (遺伝子組換え) として、体重に応じて以下を皮下投与する。

体重 50kg 以上：1 回 100mg を、1 日 1 回

体重 50kg 未満：体重 1kg 当たり 1 回 2mg を 1 日 1 回、なお、16 歳未満の患者においては、効果不十分な場合は、体重 1kg 当たり 1 回最大 4mg まで増量できる。

② 国内第Ⅲ相試験 (検証的試験) (Sobi. ANAKIN-303 試験)

「V.5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照

③ 海外第Ⅲ相試験 (検証的試験) (Sobi. ANAKIN-301 試験)

「V.5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 国内第Ⅲ相試験（検証的試験）（Sobi. ANAKIN-303 試験）²⁵⁾

目的	日本人のステル病〔全身型若年性特発性関節炎（sJIA）及び成人発症ステル病（AOSD）〕患者を対象としてアナキンラ皮下投与の有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、第Ⅲ相試験
対象	日本人ステル病（sJIA 及び AOSD）患者 15 例 （アナキンラ群 8 例、プラセボ群 7 例）
主な選択基準 （コア期）	<ul style="list-style-type: none"> 生後 8 カ月以上、体重 10kg 以上の男性及び女性患者 診断基準^{*1}に従ってステル病と診断された患者 以下の 3 つの徴候及び症状により活動性疾患であることが確認された患者 <ul style="list-style-type: none"> 活動性関節炎が 1 関節以上にみられる。 CRP 30mg/L 超 登録前 1 週間以内に、疾患に起因する発熱エピソード^{*2}が 1 回以上生じた。 登録前 3 日間以上にわたりプレドニゾロン換算で 1mg/kg/日相当以下（最大 60mg/日）の薬剤を安定した用量で経口投与されている場合には、基礎治療として認める。 メトトレキサート（MTX）は、登録前 4 週間以上にわたり安定した用量（20mg/m²/週以下）で投与されている場合^{*3}には、基礎治療として認める。 <p>^{*1} 発症時に 16 歳未満の場合は ILAR による基準の改訂版²⁶⁾（sJIA に関する CARRA 基準）、発症時に 16 歳以上の場合は AOSD に関する山口の基準²⁷⁾に従った。</p> <p>^{*2} 発熱の定義：疾患に起因する 38.0°C 以上の体温</p> <p>^{*3} 本邦で承認されている MTX の用法及び用量（抜粋）は、「＜関節症状を伴う若年性特発性関節炎＞通常、1 週間単位の投与量をメトトレキサートとして 4～10mg/m²とし、1 週間単位の投与量を 1 回又は 2～3 回に分割して経口投与する。分割して投与する場合、初日から 2 日目にかけて 12 時間間隔で投与する。1 回又は 2 回分割投与の場合は残りの 6 日間、3 回分割投与の場合は残りの 5 日間は休薬する。これを 1 週間ごとに繰り返す。なお、患者の年齢、症状、忍容性及び本剤に対する反応等に応じて適宜増減する。」である。</p>
主な除外基準 （コア期）	<ul style="list-style-type: none"> アナキンラ又はその他のインターロイキン-1（IL-1）阻害薬〔カナキヌマブ（遺伝子組換え）以外〕を用いた治療を受けたことがある又は現在受けている患者。カナキヌマブ（遺伝子組換え）による前治療については、有効性の欠如以外の理由で中止されており、かつ 130 日以上休薬期間が経過している場合には認める。効果不十分又は治療抵抗性のためカナキヌマブ（遺伝子組換え）を中止した患者については本試験への登録は認められない。 登録前 72 時間（3 日）以内のグルココルチコイドの関節内、筋肉内若しくは静脈内投与、又は登録前 4 週間以内の免疫グロブリンの静脈内投与の治療を受けた患者 登録前 4 週間以内のマクロファージ活性化症候群（MAS）の病歴がある患者又は登録前 4 週間以内に MAS と診断された患者 登録前に半減期の 5 倍が経過していないヤヌスキナーゼ（JAK）阻害薬又は登録前 12 週間以内のその他の免疫抑制薬の治療を受けた患者 登録前 4 週間以内のトシリズマブ（遺伝子組換え）、又は登録前に半減期の 4 倍が経過していないその他の免疫調節薬の治療を受けた患者
方法	本試験はコア期と継続期の 2 期で構成された。 コア期：無作為化二重盲検期間（2 週間）、非盲検投与期間（52 週間）、安全性追跡調査（4 週間、継続期に移行しなかった患者のみ） 継続期：非盲検投与継続期間（最長 26 週間）、安全性追跡調査（4 週間）

	<p>無作為化二重盲検期間（2週間）では患者をアナキンラ群とプラセボ群のいずれかに無作為に割り付けた*1。</p> <p>Week2 来院後、試験継続中のすべての患者はコア期の非盲検投与期間（52週間）に移行し、アナキンラの投与を継続又は開始した。Week54 来院時に同意が得られ、継続期の適格性基準*2を満たす患者は、継続期に移行してアナキンラの投与を非盲検下で継続することを可能とした。</p> <p><投与方法></p> <p>【アナキンラ】 体重 50kg 以上の患者には 100mg/日、体重 50kg 未満の患者には 2mg/kg/日（最大 100mg/日）を 1 日 1 回皮下投与した。 無作為化二重盲検期間では、治験薬の用量調節は不可とした。 Week4 来院時に全身症状（発熱、発疹、関節炎又は関節痛、CRP 値の上昇）が持続している場合は、小児（16 歳未満かつ 50kg 未満）ではアナキンラの用量を調節できることとし、最大用量を 200mg/日として 4mg/kg/日まで増量するか、又はアナキンラの投与継続について治験担当医師が再検討することとした。</p> <p>【プラセボ】 アナキンラの用量に相当する量のプラセボを 1 日 1 回皮下投与した。 本試験開始から 2 週間以内に以下のレスキュー基準を満たす患者は、直ちにコア期の非盲検投与期間へ移行させることとした。</p> <p>レスキュー基準： 「症候性の漿膜炎」又は「米国リウマチ学会（ACR）コアセットの 6 項目*3のうち 3 項目以上で 30%以上の増悪が認められ、発熱の再発が 3 日以上持続している状態と定義される再燃」</p> <p>*1 本試験の計画では、無作為化例数を 15 例、アナキンラ群とプラセボ群の比を 2:1 とし、スチル病の発症年齢が 16 歳未満（sJIA）及び 16 歳以上（AOSD）の患者がそれぞれ 1/3 以上となるよう本試験をデザインしていた。しかし、割り付けシステムの設定エラーのため、意図していた 2:1 の割り付け比ではなく、1:1 に近い割り付け比が誤って適用された。盲検性は完全に維持されたため、本エラーにより生じたバイアスはなかった。盲検性は計画されていた中間解析のデータベースロックまで維持された。</p> <p>*2 コア期に臨床的ベネフィットが認められ、アナキンラの継続投与によりベネフィットが得られることが予想され、Week44 及び Week54 の両来院前の 7 日間に発熱を伴わない ACR30 反応が認められた患者、かつ、Week54 来院時点で少なくとも 6 カ月間連続して非活動性疾患状態を達成していない患者</p> <p>*3 医師による疾患活動性の全般的評価 [視覚的アナログ尺度 (VAS)]、患者/親による全身状態の全般的評価 (VAS)、活動性関節炎がみられる関節の数、動きが制限される関節の数、身体機能の評価 [sJIA 患者には小児健康評価質問票 (CHAQ)、AOSD 患者にはスタンフォード健康評価質問票 (SHAQ)]、CRP (mg/L)</p>
評価項目	<p><有効性評価項目></p> <p>【主要評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> 発熱を伴わない*1Week2 来院における ACR30 反応（改変 ACR30 反応）（検証的な解析項目） <p>【主要目的を裏付ける副次評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> Week2 来院前の 7 日間に発熱がないこと Week2 来院前の 7 日間に発疹がないこと 発熱を伴わない*1Week2 来院における ACR50、ACR70 及び ACR90 反応（改変 ACR50、ACR70 及び ACR90 反応） 医師による疾患活動性の全般的評価 (VAS) のベースラインから Week2 来院までの変化 患者/親による全身状態の全般的評価 (VAS) のベースラインから Week2 来院までの変化 患者/親による疾患関連疼痛の全般的評価 (VAS) のベースラインから Week2 来院までの変化

【無作為化二重盲検期間の副次評価項目】

- CRP、フェリチン、ヘモグロビン、血小板数及び白血球数のベースラインから Week2 来院までの変化
- Week1 来院の評価来院前 24 時間に発熱がないこと
- Week1 来院の評価来院前 24 時間に発疹がないこと
- 発熱を伴わない*²Week1 来院における ACR30、ACR50 及び ACR70 反応（改変 ACR30、ACR50 及び ACR70 反応）
- 医師による疾患活動性の全般的評価 (VAS) のベースラインから Week1 来院までの変化
- 患者/親による全身状態の全般的評価 (VAS) のベースラインから Week1 来院までの変化
- 患者/親による疾患関連疼痛の全般的評価 (VAS) のベースラインから Week1 来院までの変化
- CRP、フェリチン、ヘモグロビン、血小板数及び白血球数のベースラインから Week1 来院までの変化
- 腫脹関節数のベースラインから Week1 来院までの変化
- 圧痛関節数のベースラインから Week1 来院までの変化 等

【コア期の非盲検投与期間の副次評価項目】

- 来院前の 7 日間に発熱がないこと
- 来院前の 7 日間に発疹がないこと
- 来院前の 7 日間に発熱を伴わない ACR30、ACR50、ACR70 及び ACR90 反応（改変 ACR30、ACR50、ACR70 及び ACR90 反応）
- 医師による疾患活動性の全般的評価 (VAS) のベースラインからの変化
- 患者/親による全身状態の全般的評価 (VAS) のベースラインからの変化
- 患者/親による疾患関連疼痛の全般的評価 (VAS) のベースラインからの変化
- CRP、フェリチン、ヘモグロビン、血小板数及び白血球数のベースラインからの変化
- 腫脹関節数のベースラインからの変化
- 圧痛関節数のベースラインからの変化
- 疾患活動性なし*³の達成 等

【コア期の副次評価項目】

- 治験薬の投与中止
- グルココルチコイドの漸減
- Week54 来院までのグルココルチコイドの投与中止 等

《ACR 反応の定義》

ACR30、ACR50、ACR70 及び ACR90 反応は、以下の ACR コアセット 6 項目のうち 3 項目以上で、ベースラインからそれぞれ 30%、50%、70%及び 90%以上の改善が認められ、30%を超える増悪が認められる項目が 1 項目以下であることとした。

ACR コアセット^{28~31)}

- 医師による疾患活動性の全般的評価 (VAS : 0~100mm)
- 患者/親による全身状態の全般的評価 (VAS : 0~100mm)
- 活動性関節炎がみられる関節の数 (腫脹関節数。腫脹関節がない場合には運動痛又は変形によらない圧痛を伴う関節可動域の制限がある関節数。)
- 動きが制限される関節の数
- 身体機能の評価 (sJIA 患者には CHAQ、AOSD 患者には SHAQ)
- CRP (mg/L)

発熱は疾患により体温が 38.0℃以上になることと定義した。

	<p>《改変 ACR 反応の定義》 上記 ACR 反応の定義を満たし、かつ疾患に起因する発熱 (体温 38.0℃以上)^{*4}を伴わない場合を指す。</p> <p>＜安全性評価項目＞ 有害事象、副作用、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、死亡 等</p> <p>＜免疫原性＞ 抗薬物抗体 (ADA)、交差反応性、中和抗体 (NAb)</p> <p>*1 Week2 来院前の 7 日間に疾患に起因する発熱を伴わない *2 Week1 来院の評価来院前 24 時間に疾患に起因する発熱を伴わない *3 「疾患活動性なし」は以下に示す複数のパラメータから成る複合評価項目である。 活動性関節炎がみられる関節がない、スチル病に起因する発熱、発疹、漿膜炎、肝脾腫大及び全身性リンパ節腫脹が認められない、CRP 値が正常範囲内、医師による疾患活動性の全般的評価のスコアが 100mm の VAS で 10 mm 未満、並びに朝のこわばりが 15 分以下。 *4 Week1 来院の評価来院前 24 時間又はその他の来院前の 7 日間に疾患に起因する発熱</p>
<p>解析計画</p>	<p>＜解析対象集団＞ 有効性はコア期に評価した主要評価項目及びその他すべての有効性変数の解析は、最大の解析対象集団 (FAS) を用いて実施した。FAS は無作為化によって治験薬が割り付けられたすべての患者から構成された。Intent to treat (ITT) の原則に従い、無作為化手順で割り付けられた治療に基づいて患者を解析した。安全性は安全性解析対象集団を対象に評価し、治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての患者から構成された。</p> <p>＜解析手法＞ 主要評価項目は各投与群で ACR30 反応が認められた患者の割合、並びにアナキンラ群とプラセボ群での反応率の差及び対応する 90%信頼区間 (CI) を示した。ACR30 反応が認められた患者の割合をフィッシャーの正確確率検定 (片側有意水準 5%) を用いて解析し、アナキンラ群における ACR30 反応が認められた患者の割合がプラセボ群と比較して、有意に高い場合に、アナキンラ群のプラセボ群に対する優越性が検証されたとした。主要評価項目の解析では、中間事象 (Week2 来院前に治験薬の投与を中止した場合、Week2 来院前にレスキュー基準を満たした場合、Week2 来院前に併用禁止薬の使用を開始した場合) が認められた患者をノンレスポnderとした。 無作為化二重盲検期間でアナキンラ群とプラセボ群間で比較した連続副次評価項目は、Wilcoxon スコアに基づく正確な順位検定を用いて解析し、投与群間差として Hodges-Lehmann 推定量を示した。 コア期の非盲検投与に関連する副次評価項目は、記述統計量を用いて評価した。各評価項目の結果は、非盲検期にアナキンラを投与されたすべての患者のデータを無作為化二重盲検期間の投与群ごと及びその合計で示した。なお、非盲検投与期間の副次評価項目は、非盲検投与期間に移行した患者を母数として割合を算出した。 主要評価項目及び副次評価項目について、組入れ時のグルココルチコイドの使用の有無別、疾患発症時の年齢別 [16 歳未満 (sJIA)、16 歳以上 (AOSD)]、ベースライン時の体重別 (50 kg 未満、50 kg 以上) で、サブグループ解析を行うことが事前規定された。</p>

試験結果

患者の内訳

無作為化二重盲検期間では、スクリーニングを完了した 15 例（sJIA 患者 5 例、AOSD 患者 10 例）をアナキンラ群又はプラセボ群のいずれかに無作為に割り付け治験薬を投与した [アナキンラ群 8 例（sJIA 患者 4 例、AOSD 患者 4 例）、プラセボ群 7 例（sJIA 患者 1 例、AOSD 患者 6 例）]。このうち、プラセボ群の 1 例は、無作為化二重盲検期間中に同意撤回により試験を中止した。また、プラセボ群の別の 1 例は、無作為化二重盲検期間中にレスキュー基準に該当したため、無作為化二重盲検期間を中止して直ちに非盲検投与期間に移行した。

レスキュー基準に該当したプラセボ群の 1 例を含む計 14 例は非盲検投与期間を開始した。非盲検投与期間でアナキンラを投与された 14 例のうち、5 例が試験を中止し、9 例が非盲検投与期間を完了した。試験中止理由は、有害事象（3 例）及び有効性の欠如（2 例）であった。非盲検投与期間を完了した 9 例のうち 1 例が継続期に移行した。8 例は継続期に移行せず、安全性追跡調査を実施して試験を完了した。

有効性

【主要評価項目】

■発熱を伴わない Week2 来院における ACR30 反応（改変 ACR30 反応）（検証的な解析結果）

発熱を伴わない*1Week2 来院における ACR30 反応（改変 ACR 反応）が認められた患者の割合は、アナキンラ群で 87.5%（7/8 例）、プラセボ群で 14.3%（1/7 例）であった。投与群間差は 73.2%（90%CI: 29.3~94.8%）、P 値は 0.009（フィッシャーの片側正確確率検定）であり、アナキンラ群のプラセボ群に対する優越性が検証された。

発熱を伴わない Week2 来院における ACR30 反応（改変 ACR30 反応）が認められた患者の割合

	アナキンラ群	プラセボ群
発熱を伴わない ACR30 反応が認められた患者の割合	87.5%（7/8 例）	14.3%（1/7 例）
投与群間差（90%CI）*2	73.2（29.3~94.8）	-
P 値*3	0.009	-

*1 Week2 来院前の 7 日間に疾患に起因する発熱を伴わない

*2 差が正の値の場合は、アナキンラでの優越性を示す。CI の算出には Santner-Snell 法を用いた。

*3 有意水準 5%のフィッシャーの片側正確確率検定

【主要目的を裏付ける副次評価項目】

■Week2 来院前の 7 日間に発熱がないこと

Week2 来院前の 7 日間に発熱がない患者の割合は、アナキンラ群で 87.5%（7/8 例）、プラセボ群で 14.3%（1/7 例）であった。

Week2 来院前の 7 日間に発熱がない患者の割合

	アナキンラ群	プラセボ群
ベースライン*1	12.5%（1/8 例）	28.6%（2/7 例）
Week2*2	87.5%（7/8 例）	14.3%（1/7 例）

*1 スクリーニング時にスチル病の診断のために収集された発熱及び発疹のデータ

*2 Week2 来院前の 7 日間

■Week2 来院前の7日間に発疹がないこと

Week2 来院前の7日間に発疹がない患者の割合は、アナキンラ群で87.5% (7/8例)、プラセボ群で14.3% (1/7例)であった。

Week2 来院前の7日間に発疹がない患者の割合

	アナキンラ群	プラセボ群
ベースライン*1	37.5% (3/8例)	42.9% (3/7例)
Week2*2	87.5% (7/8例)	14.3% (1/7例)

*1 スクリーニング時にスチル病の診断のために収集された発熱及び発疹のデータ

*2 Week2 来院前の7日間

■発熱を伴わないWeek2 来院におけるACR50、ACR70及びACR90反応（改変ACR50、ACR70及びACR90反応）

発熱を伴わない*Week2 来院におけるACR50、ACR70及びACR90反応（改変ACR50、ACR70及びACR90反応）が認められた患者の割合は、アナキンラ群で87.5% (7/8例)、87.5% (7/8例)及び62.5% (5/8例)、プラセボ群ではいずれの反応も14.3% (1/7例)であった。

Week2 来院におけるACR50、ACR70及びACR90反応（改変ACR50、ACR70及びACR90反応）が認められた患者の割合

	アナキンラ群	プラセボ群
発熱を伴わないACR50反応が認められた患者の割合	87.5% (7/8例)	14.3% (1/7例)
発熱を伴わないACR70反応が認められた患者の割合	87.5% (7/8例)	14.3% (1/7例)
発熱を伴わないACR90反応が認められた患者の割合	62.5% (5/8例)	14.3% (1/7例)

* Week2 来院前の7日間に疾患に起因する発熱を伴わない

■医師による疾患活動性の全般的評価（VAS）のベースラインからWeek2 来院までの変化

医師による疾患活動性の全般的評価に関するVASスコア（VAS 0～100mm）のベースラインからWeek2 来院までの変化量の中央値は、アナキンラ群（8例）で-35.5、プラセボ群（7例）で-15.0であり、投与群間差（Hodges-Lehmann推定量）は-17.5（90%CI: -46.0～13.0）であった（P=0.198、名目上のP値、Wilcoxon片側検定）。

■患者/親による全身状態の全般的評価（VAS）のベースラインからWeek2 来院までの変化

患者/親による全身状態の全般的評価に関するVASスコア（VAS 0～100mm）のベースラインからWeek2 来院までの変化量の中央値は、アナキンラ群（8例）で-34.5、プラセボ群（7例）で-27.0であり、投与群間差（Hodges-Lehmann推定量）は-21.5（90%CI: -53.0～11.0）であった（P=0.160、名目上のP値、Wilcoxon片側検定）。

■患者/親による疾患関連疼痛の全般的評価（VAS）のベースラインからWeek2 来院までの変化

患者/親による疾患関連疼痛の全般的評価に関するVASスコア（VAS 0～100mm）のベースラインからWeek2 来院までの変化量の中央値は、アナキンラ群（8例）で-45.5、プラセボ群（7例）で-19.0であり、投与群間差（Hodges-Lehmann推定量）は-19.5（90%CI: -60.0～10.0）であった（P=0.221、名目上のP値、Wilcoxon片側検定）。

【無作為化二重盲検期間の副次評価項目】

■CRP、フェリチン、ヘモグロビン、血小板数及び白血球数のベースラインから Week2 来院までの変化

CRP のベースラインから Week2 来院までの変化量の中央値は、アナキンラ群 (8 例) で -41.90mg/L 、プラセボ群 (7 例) で -38.00mg/L であり、投与群間差 (Hodges-Lehmann 推定量) は -17.95mg/L (90%CI: $-70.40\sim 31.50\text{mg/L}$) であった (P=0.433、名目上の P 値、Wilcoxon 片側検定)。

フェリチンのベースラインから Week2 来院までの変化量の中央値は、アナキンラ群 (8 例) で $-1157.85\mu\text{g/L}$ 、プラセボ群 (7 例) で $-888.50\mu\text{g/L}$ であり、投与群間差 (Hodges-Lehmann 推定量) は $-106.50\mu\text{g/L}$ (90%CI: $-2760.20\sim 1415.30\mu\text{g/L}$) であった (P=0.347、名目上の P 値、Wilcoxon 片側検定)。

ヘモグロビンのベースラインから Week2 来院までの変化量の中央値は、アナキンラ群 (8 例) で 14.5g/L 、プラセボ群 (7 例) で -2.0g/L であり、投与群間差 (Hodges-Lehmann 推定量) は 15.0g/L (90%CI: $6.0\sim 22.0\text{g/L}$) であった (P=0.005、名目上の P 値、Wilcoxon 片側検定)。

血小板数のベースラインから Week2 来院までの変化量の中央値は、アナキンラ群 (8 例) で $-100.0\times 10^9/\text{L}$ 、プラセボ群 (7 例) で $-41.0\times 10^9/\text{L}$ であり、投与群間差 (Hodges-Lehmann 推定量) は $-63.5\times 10^9/\text{L}$ (90%CI: $-182.0\sim 23.0\times 10^9/\text{L}$) であった (P=0.116、名目上の P 値、Wilcoxon 片側検定)。

白血球数のベースラインから Week2 来院までの変化量の中央値は、アナキンラ群 (8 例) で $-5.495\times 10^9/\text{L}$ 、プラセボ群 (7 例) で $-0.310\times 10^9/\text{L}$ であり、投与群間差 (Hodges-Lehmann 推定量) は $-5.660\times 10^9/\text{L}$ (90%CI: $-17.930\sim 0.650\times 10^9/\text{L}$) であった (P=0.116、名目上の P 値、Wilcoxon 片側検定)。

■Week1 来院の評価来院前 24 時間に発熱がないこと

Week1 来院の評価来院前 24 時間に発熱がない患者の割合は、アナキンラ群で 87.5% (7/8 例)、プラセボ群で 42.9% (3/7 例) であった。

Week1 来院の評価来院前 24 時間に発熱がない患者の割合

	アナキンラ群	プラセボ群
ベースライン*1	12.5% (1/8 例)	28.6% (2/7 例)
Week1*2	87.5% (7/8 例)	42.9% (3/7 例)

*1 スクリーニング時にスチル病の診断のために収集された発熱及び発疹のデータ

*2 Week1 来院の評価来院前 24 時間

■Week1 来院の評価来院前 24 時間に発疹がないこと

Week1 来院の評価来院前 24 時間に発疹がない患者の割合は、アナキンラ群で 87.5% (7/8 例)、プラセボ群で 14.3% (1/7 例) であった。

Week1 来院の評価来院前 24 時間に発疹がない患者の割合

	アナキンラ群	プラセボ群
ベースライン*1	37.5% (3/8 例)	42.9% (3/7 例)
Week1*2	87.5% (7/8 例)	14.3% (1/7 例)

*1 スクリーニング時にスチル病の診断のために収集された発熱及び発疹のデータ

*2 Week1 来院の評価来院前 24 時間

■発熱を伴わない Week1 来院における ACR30、ACR50 及び ACR70 反応（改変 ACR30、ACR50 及び ACR70 反応）

発熱を伴わない*Week1 来院における ACR50、ACR70 及び ACR90 反応（改変 ACR30、ACR50 及び ACR70 反応）が認められた患者の割合は、以下のとおりであった。

Week1 来院における ACR30、ACR50 及び ACR70 反応（改変 ACR30、ACR50 及び ACR70 反応）が認められた患者の割合

	アナキンラ群	プラセボ群
発熱を伴わない ACR30 反応が認められた患者の割合	87.5% (7/8 例)	14.3% (1/7 例)
発熱を伴わない ACR50 反応が認められた患者の割合	87.5% (7/8 例)	14.3% (1/7 例)
発熱を伴わない ACR70 反応が認められた患者の割合	62.5% (5/8 例)	0% (0/7 例)

* Week1 来院の評価来院前 24 時間

■医師による疾患活動性の全般的評価（VAS）のベースラインから Week1 来院までの変化

医師による疾患活動性の全般的評価に関する VAS スコア（VAS 0～100mm）のベースラインから Week1 来院までの変化量の中央値は、アナキンラ群（8 例）で-29.5、プラセボ群（5 例）で-10.0 であり、投与群間差（Hodges-Lehmann 推定量）は-24.5（90%CI：-50.0～3.0）であった（P=0.064、名目上の P 値、Wilcoxon 片側検定）。

■患者/親による全身状態の全般的評価（VAS）のベースラインから Week1 来院までの変化

患者/親による全身状態の全般的評価に関する VAS スコア（VAS 0～100mm）のベースラインから Week1 来院までの変化量の中央値は、アナキンラ群（8 例）で-27.5、プラセボ群（5 例）で-10.0 であり、投与群間差（Hodges-Lehmann 推定量）は-23.5（90%CI：-51.0～4.0）であった（P=0.118、名目上の P 値、Wilcoxon 片側検定）。

■患者/親による疾患関連疼痛の全般的評価（VAS）のベースラインから Week1 来院までの変化

患者/親による疾患関連疼痛の全般的評価に関する VAS スコア（VAS 0～100mm）のベースラインから Week1 来院までの変化量の中央値は、アナキンラ群（8 例）で-39.5、プラセボ群（5 例）で-20.0 であり、投与群間差（Hodges-Lehmann 推定量）は-8.5（90%CI：-46.0～20.0）であった（P=0.311、名目上の P 値、Wilcoxon 片側検定）。

■CRP、フェリチン、ヘモグロビン、血小板数及び白血球数のベースラインから Week1 来院までの変化

CRP のベースラインから Week1 来院までの変化量の中央値は、アナキンラ群（8 例）で-42.30mg/L、プラセボ群（5 例）で-26.70mg/L であり、投与群間差（Hodges-Lehmann 推定量）は-20.70mg/L（90%CI：-78.70～1.90mg/L）であった（P=0.078、名目上の P 値、Wilcoxon 片側検定）。

フェリチンのベースラインから Week1 来院までの変化量の中央値は、アナキンラ群（8 例）で-509.30µg/L、プラセボ群（5 例）で-785.00µg/L であり、投与群間差（Hodges-Lehmann 推定量）は-536.60µg/L（90%CI：-3003.20～633.20µg/L）であった（P=0.528、名目上の P 値、Wilcoxon 片側検定）。

ヘモグロビンのベースラインから Week1 来院までの変化量の中央値は、アナキンラ群（8 例）で 8.0g/L、プラセボ群（5 例）で 1.0g/L であり、投与群間差（Hodges-Lehmann 推定量）は 6.0g/L（90%CI：3.0～11.0g/L）であった（P=0.022、名目上の P 値、Wilcoxon 片側検定）。

血小板数のベースラインから Week1 来院までの変化量の中央値は、アナキンラ群（8 例）で $-16.5 \times 10^9/L$ 、プラセボ群（5 例）で $1.0 \times 10^9/L$ であり、投与群間差（Hodges-Lehmann 推定量）は $-7.0 \times 10^9/L$ （90%CI： $-106.0 \sim 89.0 \times 10^9/L$ ）であった（P=0.431、名目上の P 値、Wilcoxon 片側検定）。

白血球数のベースラインから Week1 来院までの変化量の中央値は、アナキンラ群（8 例）で $-4.525 \times 10^9/L$ 、プラセボ群（5 例）で $-1.840 \times 10^9/L$ であり、投与群間差（Hodges-Lehmann 推定量）は $-4.755 \times 10^9/L$ （90%CI： $-12.090 \sim 1.620 \times 10^9/L$ ）であった（P=0.177、名目上の P 値、Wilcoxon 片側検定）。

■腫脹関節数のベースラインから Week1 来院までの変化

Week1 来院における腫脹関節数（中央値）について、アナキンラ群（8例）ではベースラインの 5.0 から 1.5 に変化し（変化量中央値：-0.5）、プラセボ群（5例）ではベースラインの 2.0 から 1.0 に変化した（変化量中央値：0.0）。変化量の投与群間差（Hodges-Lehmann 推定量）は-1.0（90%CI：-6.0～0.0）であった（P=0.074、名目上の P 値、Wilcoxon 片側検定）。

■圧痛関節数のベースラインから Week1 来院までの変化

Week1 来院における圧痛関節数（中央値）について、アナキンラ群（8例）ではベースラインの 1.0 から 0.0 に変化し（変化量中央値 0.0）、プラセボ群（5例）ではベースラインの 3.0 のままであった（変化量中央値-1.0）。変化量の投与群間差（Hodges-Lehmann 推定量）は-1.0（90%CI：-15.0～2.0）であった（P=0.488、名目上の P 値、Wilcoxon 片側検定）。

【コア期の非盲検投与期間の副次評価項目】

非盲検投与期間の「アナキンラ群」は無作為化二重盲検期間でアナキンラ群に割り付けられ、Week2 来院後の非盲検投与期間でアナキンラの投与を継続した患者群、「プラセボ/アナキンラ群」は無作為化二重盲検期間でプラセボ群に割り付けられ、Week2 来院後の非盲検投与期間でアナキンラの投与を開始した患者群を示す。

無作為化二重盲検期間でプラセボ群に無作為に割り付けられた 7 例のうち、無作為化二重盲検期間を完了した 5 例及びレスキュー基準に該当した 1 例の計 6 例が非盲検投与期間に移行してアナキンラの投与を開始した。

■来院前の 7 日間に発熱がないこと

Week4～Week54 来院において、来院前の 7 日間に発熱がない患者の割合は以下のとおりであった。

来院前の 7 日間に発熱がない患者の割合

	アナキンラ群	プラセボ/アナキンラ群
ベースライン	12.5% (1/8 例)	16.7% (1/6 例)
Week4	62.5% (5/8 例)	100.0% (6/6 例)
Week8	87.5% (7/8 例)	100.0% (6/6 例)
Week12	87.5% (7/8 例)	100.0% (6/6 例)
Week16	87.5% (7/8 例)	100.0% (6/6 例)
Week20	87.5% (7/8 例)	100.0% (6/6 例)
Week26	75.0% (6/8 例)	100.0% (6/6 例)
Week34	75.0% (6/8 例)	83.3% (5/6 例)
Week44	62.5% (5/8 例)	83.3% (5/6 例)
Week54	62.5% (5/8 例)	66.7% (4/6 例)

■来院前の7日間に発疹がないこと

Week4～Week54 来院において、来院前の7日間に発疹がない患者の割合は以下のとおりであった。

来院前の7日間に発疹がない患者の割合

	アナキンラ群	プラセボ/アナキンラ群
ベースライン	37.5% (3/8 例)	50.0% (3/6 例)
Week4	75.0% (6/8 例)	66.7% (4/6 例)
Week8	75.0% (6/8 例)	83.3% (5/6 例)
Week12	87.5% (7/8 例)	83.3% (5/6 例)
Week16	87.5% (7/8 例)	83.3% (5/6 例)
Week20	87.5% (7/8 例)	83.3% (5/6 例)
Week26	75.0% (6/8 例)	83.3% (5/6 例)
Week34	75.0% (6/8 例)	66.7% (4/6 例)
Week44	62.5% (5/8 例)	83.3% (5/6 例)
Week54	62.5% (5/8 例)	50.0% (3/6 例)

■来院前の7日間における発熱を伴わないACR30、ACR50、ACR70及びACR90反応(改変ACR30、ACR50、ACR70及びACR90反応)

Week4～Week54 来院において、来院前の7日間における発熱を伴わないACR30反応(改変ACR30反応)が認められた患者の割合は以下のとおりであった。

来院前の7日間における発熱を伴わないACR30反応(改変ACR30反応)が認められた患者の割合

	アナキンラ群	プラセボ/アナキンラ群
Week4	62.5% (5/8 例)	100.0% (6/6 例)
Week8	87.5% (7/8 例)	100.0% (6/6 例)
Week12	87.5% (7/8 例)	100.0% (6/6 例)
Week16	87.5% (7/8 例)	100.0% (6/6 例)
Week20	87.5% (7/8 例)	100.0% (6/6 例)
Week26	75.0% (6/8 例)	100.0% (6/6 例)
Week34	75.0% (6/8 例)	83.3% (5/6 例)
Week44	62.5% (5/8 例)	83.3% (5/6 例)
Week54	62.5% (5/8 例)	66.7% (4/6 例)

Week4～Week54 来院において、来院前の7日間における発熱を伴わない ACR50 反応（改変 ACR50 反応）が認められた患者の割合は以下のとおりであった。

来院前の7日間における発熱を伴わない ACR50 反応（改変 ACR50 反応）が認められた患者の割合

	アナキンラ群	プラセボ/アナキンラ群
Week4	62.5% (5/8 例)	100.0% (6/6 例)
Week8	87.5% (7/8 例)	100.0% (6/6 例)
Week12	87.5% (7/8 例)	100.0% (6/6 例)
Week16	87.5% (7/8 例)	100.0% (6/6 例)
Week20	87.5% (7/8 例)	100.0% (6/6 例)
Week26	75.0% (6/8 例)	100.0% (6/6 例)
Week34	75.0% (6/8 例)	83.3% (5/6 例)
Week44	62.5% (5/8 例)	83.3% (5/6 例)
Week54	62.5% (5/8 例)	66.7% (4/6 例)

Week4～Week54 来院において、来院前の7日間における発熱を伴わない ACR70 反応（改変 ACR70 反応）が認められた患者の割合は以下のとおりであった。

来院前の7日間における発熱を伴わない ACR70 反応（改変 ACR70 反応）が認められた患者の割合

	アナキンラ群	プラセボ/アナキンラ群
Week4	62.5% (5/8 例)	100.0% (6/6 例)
Week8	87.5% (7/8 例)	83.3% (5/6 例)
Week12	87.5% (7/8 例)	83.3% (5/6 例)
Week16	87.5% (7/8 例)	83.3% (5/6 例)
Week20	87.5% (7/8 例)	100.0% (6/6 例)
Week26	75.0% (6/8 例)	100.0% (6/6 例)
Week34	75.0% (6/8 例)	83.3% (5/6 例)
Week44	62.5% (5/8 例)	83.3% (5/6 例)
Week54	62.5% (5/8 例)	66.7% (4/6 例)

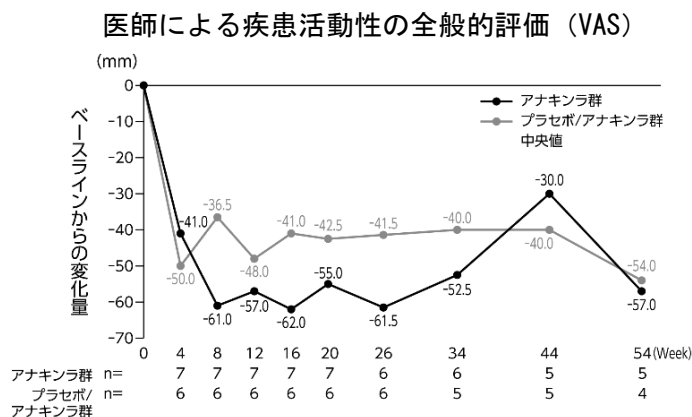
Week4～Week54 来院において、来院前の7日間における発熱を伴わない ACR90 反応（改変 ACR90 反応）が認められた患者の割合は以下のとおりであった。

来院前の7日間における発熱を伴わない ACR90 反応（改変 ACR90 反応）が認められた患者の割合

	アナキンラ群	プラセボ/アナキンラ群
Week4	50.0% (4/8 例)	50.0% (3/6 例)
Week8	87.5% (7/8 例)	83.3% (5/6 例)
Week12	87.5% (7/8 例)	83.3% (5/6 例)
Week16	87.5% (7/8 例)	83.3% (5/6 例)
Week20	87.5% (7/8 例)	100.0% (6/6 例)
Week26	75.0% (6/8 例)	100.0% (6/6 例)
Week34	75.0% (6/8 例)	83.3% (5/6 例)
Week44	50.0% (4/8 例)	66.7% (4/6 例)
Week54	62.5% (5/8 例)	66.7% (4/6 例)

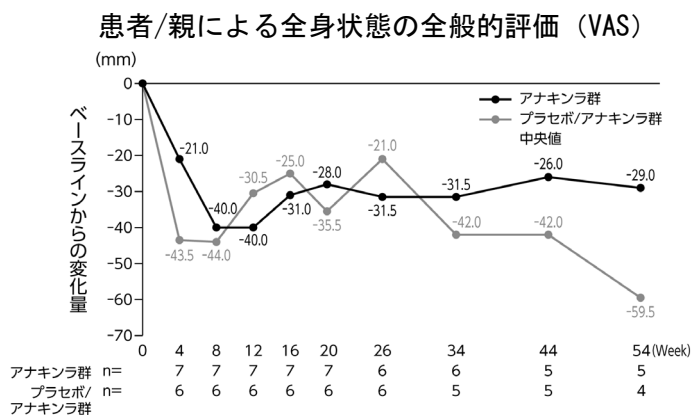
■医師による疾患活動性の全般的評価（VAS）のベースラインからの変化

Week4 及び Week54 来院において、医師による疾患活動性の全般的評価（VAS）のベースラインからの変化量(中央値)は、アナキンラ群で-41.0 及び-57.0、プラセボ/アナキンラ群で-50.0 及び-54.0 であった。Week54 来院における変化量の投与群間差(Hodges-Lehmann 推定量)は 4.5 (90%CI: -34.0 ~43.0) であった (P=0.460、名目上の P 値、Wilcoxon 片側検定)。



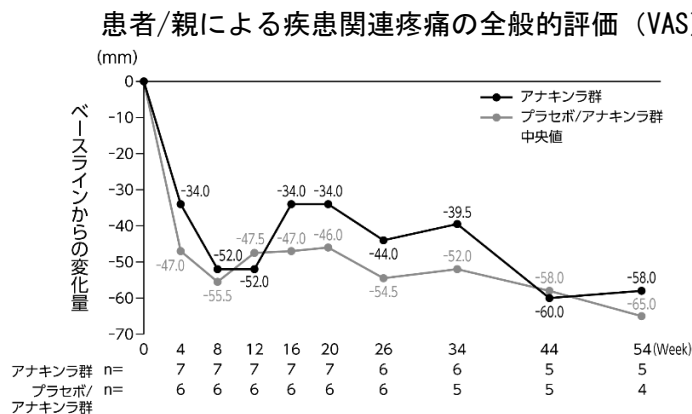
■患者/親による全身状態の全般的評価（VAS）のベースラインからの変化

Week4 及び Week54 来院において、患者/親による全身状態の全般的評価（VAS）のベースラインからの変化量（中央値）は、アナキンラ群で-21.0 及び-29.0、プラセボ/アナキンラ群で-43.5 及び-59.5 であった。Week54 来院における変化量の投与群間差(Hodges-Lehmann 推定量)は 20.0 (90%CI: -11.0 ~46.0) であった (P=0.183、名目上の P 値、Wilcoxon 片側検定)。



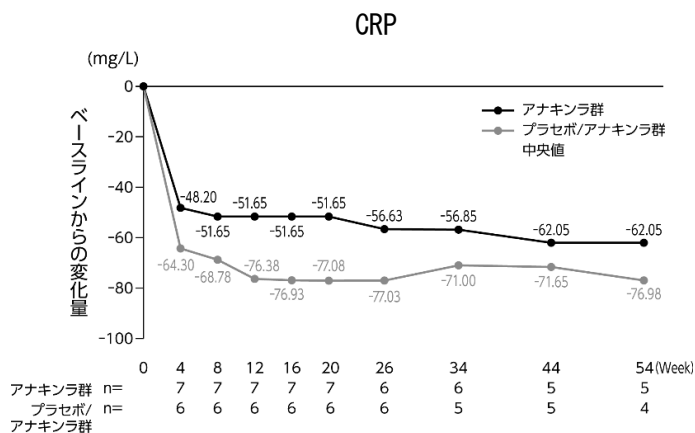
■患者/親による疾患関連疼痛の全般的評価（VAS）のベースラインからの変化

Week4 及び Week54 来院において、患者/親による疾患関連疼痛の全般的評価（VAS）のベースラインからの変化量（中央値）は、アナキンラ群で-34.0 及び-58.0、プラセボ/アナキンラ群で-47.0 及び-65.0 であった。Week54 来院における変化量の投与群間差 (Hodges-Lehmann 推定量) は 7.0 (90%CI: -29.0 ~60.0) であった (P=0.389、名目上の P 値、Wilcoxon 片側検定)。

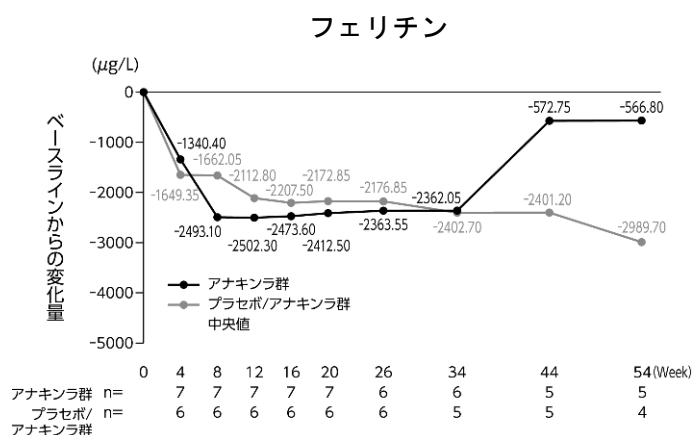


■CRP、フェリチン、ヘモグロビン、血小板数及び白血球数のベースラインからの変化

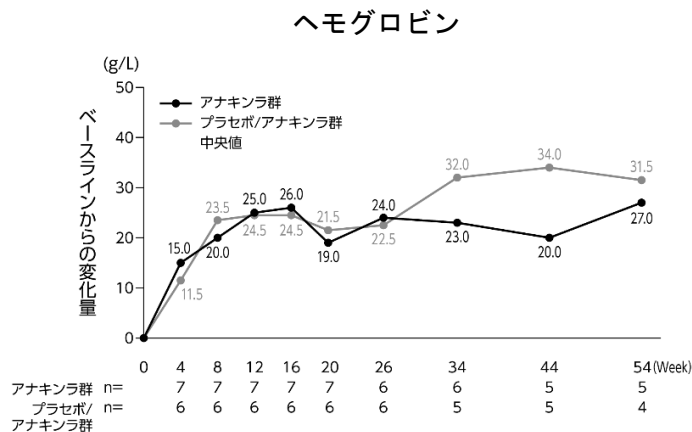
Week4 及び Week54 来院において、CRP のベースラインからの変化量（中央値）はアナキンラ群で -48.20mg/L 及び -62.05mg/L、プラセボ/アナキンラ群で -64.30mg/L 及び -76.98mg/L であった。Week54 来院における変化量の投与群間差(Hodges-Lehmann 推定量)は 1.78 (90%CI: -67.10~54.80) であった (P=0.548、名目上の P 値、Wilcoxon 片側検定)。



Week4 及び Week54 来院において、フェリチンのベースラインからの変化量（中央値）はアナキンラ群で -1340.40µg/L 及び -566.80µg/L、プラセボ/アナキンラ群で -1649.35µg/L 及び -2989.70µg/L であった。Week54 来院における変化量の投与群間差 (Hodges-Lehmann 推定量) は 2002.90 (90%CI: -2045.00~14384.00) であった (P=0.452、名目上の P 値、Wilcoxon 片側検定)。

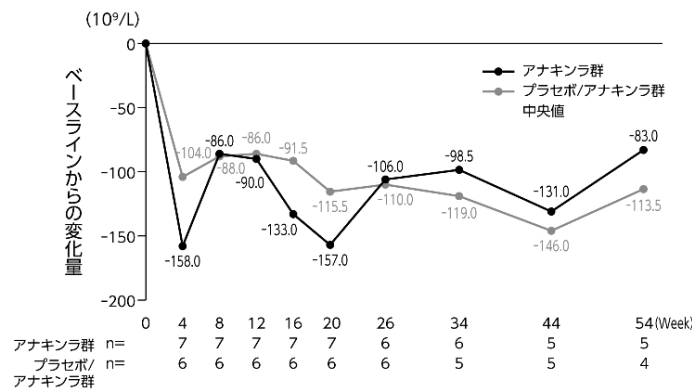


Week4 及び Week54 来院において、ヘモグロビンのベースラインからの変化量（中央値）はアナキンラ群で 15.0g/L 及び 27.0g/L、プラセボ/アナキンラ群で 11.5g/L 及び 31.5g/L であった。Week54 来院における変化量の投与群間差 (Hodges-Lehmann 推定量) は -8.0 (90%CI: -30.0~12.0) であった (P=0.397、名目上の P 値、Wilcoxon 片側検定)。



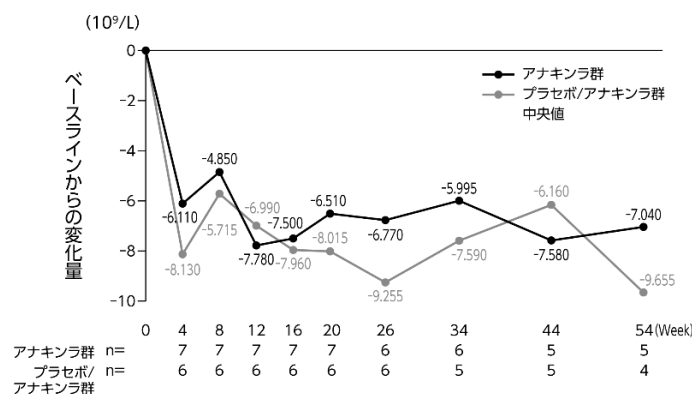
Week4 及び Week54 来院において、血小板数のベースラインからの変化量（中央値）はアナキンラ群で $-158.0 \times 10^9/L$ 及び $-83.0 \times 10^9/L$ 、プラセボ/アナキンラ群で $-104.0 \times 10^9/L$ 及び $-113.5 \times 10^9/L$ であった。Week54 来院における変化量の投与群間差(Hodges-Lehmann 推定量)は 19.5 (90%CI: $-170.0 \sim 305.0$) であった (P=0.365、名目上の P 値、Wilcoxon 片側検定)。

血小板数



Week4 及び Week54 来院において、白血球数のベースラインからの変化量（中央値）はアナキンラ群で $-6.110 \times 10^9/L$ 及び $-7.040 \times 10^9/L$ 、プラセボ/アナキンラ群で $-8.130 \times 10^9/L$ 及び $-9.655 \times 10^9/L$ であった。Week54 来院における変化量の投与群間差 (Hodges-Lehmann 推定量) は -0.400 (90%CI: $-13.150 \sim 6.290$) であった (P=0.548、名目上の P 値、Wilcoxon 片側検定)。

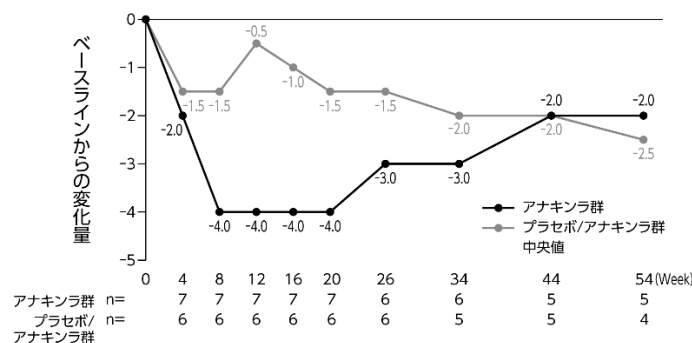
白血球数



■腫脹関節数のベースラインからの変化

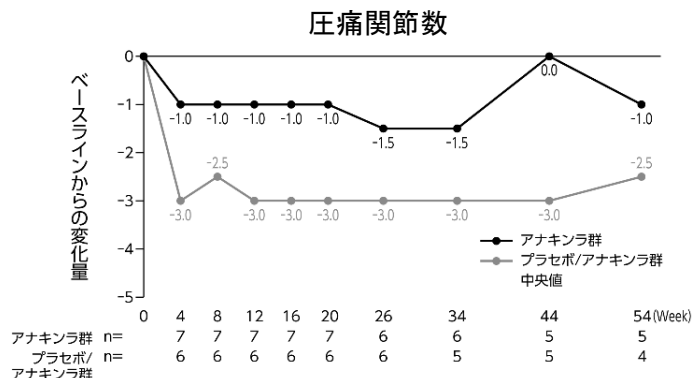
Week4 及び Week54 来院における腫脹関節数（中央値）について、アナキンラ群ではいずれの来院においてもベースラインの 5.0 から 0.0 (変化量中央値: -2.0) に変化し、プラセボ/アナキンラ群ではベースラインの 1.5 から 0.0 (変化量中央値: -1.5) 及び 0.0 (変化量中央値: -2.5) に変化した。Week54 来院における変化量の投与群間差 (Hodges-Lehmann 推定量) は 1.0 (90%CI: $-3.0 \sim 14.0$) であった (P=0.365、名目上の P 値、Wilcoxon 片側検定)。

腫脹関節数



■ 圧痛関節数のベースラインからの変化

Week4 及び Week54 来院における圧痛関節数（中央値）について、アナキンラ群ではいずれの来院においてもベースラインの 1.0 から 0.0（変化量中央値：-1.0）に変化し、プラセボ/アナキンラ群ではベースラインの 3.0 から 0.0（変化量中央値：-3.0）及び 0.0（変化量中央値：-2.5）に変化した。Week54 来院における変化量の投与群間差（Hodges-Lehmann 推定量）は 1.0（90%CI：-2.0~16.0）であった（P=0.302、名目上の P 値、Wilcoxon 片側検定）。



■ 疾患活動性なしの達成

疾患活動性なし*を達成した患者の割合は以下のとおりであった。

疾患活動性なしを達成した患者の割合

	アナキンラ群	プラセボ/アナキンラ群	合計
Week8	75.0% (6/8 例)	33.3% (2/6 例)	57.1% (8/14 例)
Week12	75.0% (6/8 例)	33.3% (2/6 例)	57.1% (8/14 例)
Week16	87.5% (7/8 例)	50.0% (3/6 例)	71.4% (10/14 例)
Week20	62.5% (5/8 例)	33.3% (2/6 例)	50.0% (7/14 例)
Week26	62.5% (5/8 例)	66.7% (4/6 例)	64.3% (9/14 例)
Week34	37.5% (3/8 例)	50.0% (3/6 例)	42.9% (6/14 例)
Week44	37.5% (3/8 例)	66.7% (4/6 例)	50.0% (7/14 例)
Week54	37.5% (3/8 例)	50.0% (3/6 例)	42.9% (6/14 例)

* 以下に示す複数のパラメータから成る複合評価項目である。活動性関節炎がみられる関節がない、スチル病に起因する発熱、発疹、漿膜炎、肝脾腫大及び全身性リンパ節腫脹が認められない、CRP 値が正常範囲内、医師による疾患活動性の全般的評価のスコアが 100mm の VAS で 10mm 未満、並びに朝のこわばりが 15 分以下。

【コア期の副次評価項目】

■ 治験薬の投与中止

コア期でアナキンラを投与された患者は、無作為化二重盲検期間でアナキンラを投与され、非盲検投与期間でアナキンラの投与を継続した 8 例と、無作為化二重盲検期間でプラセボを投与され、非盲検投与期間でアナキンラの投与を開始した 6 例の合計 14 例であった。

Week26 来院までにアナキンラの投与を中止した患者は 2/14 例であり、1 例は Day22 に有効性の欠如により投与を中止し、1 例は Day168 に有害事象（PT：スチル病、医師記載用語：AOSD の再発）により投与を中止した（いずれも無作為化二重盲検期間からアナキンラを投与された患者）。

Week54 来院までにさらに 3 例がアナキンラの投与を中止し、Day203 にプラセボ/アナキンラ群で有効性の欠如、Day246 にアナキンラ群で有害事象 [PT：スチル病（医師記載用語：sJIA の再発）]、Day317 にプラセボ/アナキンラ群で有害事象 [PT：血球貪食性リンパ組織球症（医師記載用語：MAS）] により投与を中止した。

■グルココルチコイドの漸減

グルココルチコイドの投与は、最短で Week2 来院から用量漸減の開始を可能とした。用量漸減の開始要件は、ACR50 以上の反応を達成し、漸減を開始する来院前の 7 日間に発熱が認められないこととした（用量漸減はコア期のみ可能）。

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

ベースライン時にグルココルチコイドの投与を受けており、かつアナキンラを投与された 7 例のうち、グルココルチコイドの漸減を開始した患者は 6 例であった。アナキンラ投与開始からグルココルチコイドの漸減を開始するまでの期間の中央値（範囲）は 22.0 日（15.0～29.0 日）であった。グルココルチコイドの漸減を開始した 6 例におけるグルココルチコイドの 1 日投与量、ベースラインからの減少量及び減少率は以下のとおりであった。

グルココルチコイドの漸減（実測値）

	アナキンラ群	プラセボ/アナキンラ群	合計
グルココルチコイドの 1 日投与量 (mg)			
ベースライン			
例数	3	3	6
平均値±SD	28.00±20.66	36.67±20.82	32.33±19.15
平均値の 90%CI	-6.84～62.84	1.57～71.76	16.58～48.09
中央値（範囲）	25.00（9.0～50.0）	30.00（20.0～60.0）	27.50（9.0～60.0）
Week12			
例数	3	3	6
平均値±SD	16.28±7.49	17.09±4.09	16.68±5.41
平均値の 90%CI	3.66～28.90	10.19～23.98	12.23～21.14
中央値（範囲）	19.11（7.8～21.9）	18.40（12.5～20.4）	18.75（7.8～21.9）
Week26			
例数	3	2	5
平均値±SD	10.47±5.05	12.10±5.96	11.12±4.74
平均値の 90%CI	1.95～18.99	-14.53～38.72	6.60～15.64
中央値（範囲）	11.78（4.9～14.7）	12.10（7.9～16.3）	11.78（4.9～16.3）
Week34			
例数	3	2	5
平均値±SD	10.27±5.46	12.99±4.13	11.36±4.63
平均値の 90%CI	1.06～19.48	-5.45～31.43	6.95～15.77
中央値（範囲）	11.78（4.2～14.8）	12.99（10.1～15.9）	11.78（4.2～15.9）
Week54			
例数	2	1	3
平均値±SD	6.78±4.57	13.20	8.92±4.92
平均値の 90%CI	-13.63～27.20	-	0.63～17.21
中央値（範囲）	6.78（3.6～10.0）	13.20（13.2～13.2）	10.02（3.6～13.2）

グルココルチコイドの漸減（ベースラインからの減少量及び減少率）

	アナキンラ群		プラセボ/アナキンラ群		合計	
	減少量 (mg)	減少率 (%)	減少量 (mg)	減少率 (%)	減少量 (mg)	減少率 (%)
グルココルチコイドの1日投与量 (mg)						
Week12						
例数	3	3	3	3	6	6
平均値 ±SD	11.72±14.34	31.01±22.32	19.58±19.11	44.14±31.53	15.65±15.71	37.58±25.47
平均値の 90%CI	-12.46~35.89	-6.61~68.64	-12.63~51.79	-9.01~97.29	2.72~28.57	16.63~58.53
中央値 (範囲)	5.89 (1.2~28.1)	23.57 (13.4~56.1)	17.50 (1.6~39.6)	58.33 (8.0~66.1)	11.70 (1.2~39.6)	39.84 (8.0~66.1)
Week26						
例数	3	3	2	2	5	5
平均値 ±SD	17.53±18.18	54.39±19.23	12.90±13.04	46.09±39.11	15.68±14.63	51.07±24.25
平均値の 90%CI	-13.11~48.18	21.98~86.81	-45.29~71.10	-128.50~220.67	1.73~29.63	27.95~74.19
中央値 (範囲)	10.27 (4.1~38.2)	45.68 (41.1~76.4)	12.90 (3.7~22.1)	46.09 (18.4~73.7)	10.27 (3.7~38.2)	45.68 (18.4~76.4)
Week34						
例数	3	3	2	2	5	5
平均値 ±SD	17.73±17.95	56.78±18.13	12.01±11.20	43.45±32.52	15.44±14.22	51.45±21.95
平均値の 90%CI	-12.53~47.99	26.21~87.34	-38.00~62.02	-101.72~188.62	1.88~29.00	30.52~72.38
中央値 (範囲)	10.18 (4.8~38.2)	53.17 (40.7~76.4)	12.01 (4.1~19.9)	43.45 (20.5~66.4)	10.18 (4.1~38.2)	53.17 (20.5~76.4)
Week54						
例数	2	2	1	1	3	3
平均値 ±SD	10.22± 6.74	60.23±0.43	16.80	55.99	12.41±6.10	58.82±2.47
平均値の 90%CI	-19.88~40.31	58.32~62.15	-	-	2.13~22.69	54.66~62.98
中央値 (範囲)	10.22 (5.4~15.0)	60.23 (59.9~60.5)	16.80 (16.8~16.8)	55.99 (56.0~56.0)	14.98 (5.4~16.8)	59.93 (56.0~60.5)

ベースラインからの減少量及び減少率が負の値の場合はグルココルチコイド用量の増加、正の値の場合は減少を示す。

■Week54 来院までのグルココルチコイドの投与中止

ベースライン時にグルココルチコイドの投与を受けており、かつ、アナキンラを投与された7例のうち、Week26 来院までにグルココルチコイドを漸減し投与中止まで至ることができた患者は1例であり、Day71 にグルココルチコイドの投与を中止した。Week26 来院から Week54 来院までに新たにグルココルチコイドを中止した患者はいなかった。

【部分集団における解析結果】

■組入れ時のグルココルチコイドの使用の有無別の発熱を伴わない Week2 来院における ACR30、50、70 及び 90 反応（改変 ACR30、50、70 及び 90 反応）

組入れ時のグルココルチコイドの使用の有無別の発熱を伴わない*Week2 来院における ACR30、50、70 及び 90 反応（改変 ACR30、50、70 及び 90 反応）が認められた患者の割合は、以下のとおりであった。

組入れ時のグルココルチコイドの使用の有無別の
発熱を伴わない Week2 来院における ACR30、50、70 及び 90 反応
（改変 ACR30、50、70 及び 90 反応）が認められた患者の割合

	組入れ時のグルココルチコイド使用の有無			
	あり		なし	
	アナキンラ群	プラセボ群	アナキンラ群	プラセボ群
発熱を伴わない ACR30 反応が認められた患者の割合	100.0% (4/4 例)	25.0% (1/4 例)	75.0% (3/4 例)	0% (0/3 例)
発熱を伴わない ACR50 反応が認められた患者の割合	100.0% (4/4 例)	25.0% (1/4 例)	75.0% (3/4 例)	0% (0/3 例)
発熱を伴わない ACR70 反応が認められた患者の割合	100.0% (4/4 例)	25.0% (1/4 例)	75.0% (3/4 例)	0% (0/3 例)
発熱を伴わない ACR90 反応が認められた患者の割合	75.0% (3/4 例)	25.0% (1/4 例)	50.0% (2/4 例)	0% (0/3 例)

* Week2 来院前の 7 日間に疾患に起因する発熱を伴わない

■疾患発症時の年齢別 [16 歳未満 (sJIA)、16 歳以上 (AOSD)] の発熱を伴わない Week2 来院における ACR30 反応（改変 ACR30 反応）

疾患発症時の年齢別 [16 歳未満 (sJIA)、16 歳以上 (AOSD)] の発熱を伴わない*Week2 来院における ACR30 反応（改変 ACR30 反応）が認められた患者の割合は、以下のとおりであった。

疾患発症時の年齢別 [16 歳未満 (sJIA)、16 歳以上 (AOSD)] の発熱を伴わない Week2 来院における ACR30 反応（改変 ACR30 反応）が認められた患者の割合

	疾患発症時の年齢			
	16 歳未満 (sJIA)		16 歳以上 (AOSD)	
	アナキンラ群	プラセボ群	アナキンラ群	プラセボ群
発熱を伴わない ACR30 反応が認められた患者の割合	75.0% (3/4 例)	0% (0/1 例)	100.0% (4/4 例)	16.7% (1/6 例)

* Week2 来院前の 7 日間に疾患に起因する発熱を伴わない

■ベースライン時の体重別（50 kg 未満、50 kg 以上）の発熱を伴わない Week2 来院における ACR30 反応（改変 ACR30 反応）

ベースライン時の体重別（50 kg 未満、50 kg 以上）の発熱を伴わない*Week2 来院における ACR30 反応（改変 ACR30 反応）が認められた患者の割合は、以下のとおりであった。

ベースライン時の体重別（50kg 未満、50kg 以上）の発熱を伴わない Week2 来院における ACR30 反応（改変 ACR30 反応）が認められた患者の割合

	ベースライン時の体重			
	50kg 未満		50kg 以上	
	アナキンラ群	プラセボ群	アナキンラ群	プラセボ群
発熱を伴わない ACR30 反応が認められた患者の割合	75.0% (3/4 例)	0% (0/2 例)	100.0% (4/4 例)	20.0% (1/5 例)

* Week2 来院前の 7 日間に疾患に起因する発熱を伴わない

安全性

【無作為化二重盲検期間】

無作為化二重盲検期間における有害事象はアナキンラ群で 6/8 例（75.0%）、プラセボ群で 3/7 例（42.9%）に認められ、主な有害事象（2 例以上に発現）はアナキンラ群で注射部位反応 4/8 例（50.0%）、不眠症 2/8 例（25.0%）、プラセボ群で皮脂欠乏症 2/7 例（28.6%）であった。

無作為化二重盲検期間における副作用はアナキンラ群の 4/8 例（50.0%）に認められ、プラセボ群では認められなかった。アナキンラ群の副作用はいずれも注射部位反応であった。

本試験の無作為化二重盲検期間において、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。また、注目すべき有害事象 [薬剤性過敏症症候群又は肺に関連する事象（間質性肺疾患、肺高血圧症及び肺胞蛋白症）] は認められなかった。

【コア期】

コア期における有害事象は全体で 15/15 例（100.0%） [アナキンラ群：8/8 例（100.0%）、プラセボ/アナキンラ群：7/7 例（100.0%）] に認められ、主な有害事象（2 例以上に発現）はアナキンラ群で注射部位反応 6/8 例（75.0%）、COVID-19 3/8 例（37.5%）、胃腸炎、インフルエンザ、上咽頭炎、スチル病*、不眠症 2/8 例（25.0%）、プラセボ/アナキンラ群で注射部位反応 5/7 例（71.4%）、皮脂欠乏症 3/7 例（42.9%）、不眠症 2/7 例（28.6%）であった。

コア期における副作用は全体で 11/15 例（73.3%） [アナキンラ群：6/8 例（75.0%）、プラセボ/アナキンラ群：5/7 例（71.4%）] に認められ、内訳はアナキンラ群で注射部位反応 6/8 例（75.0%）、帯状疱疹 1/8 例（12.5%）、プラセボ/アナキンラ群で注射部位反応 5/7 例（71.4%）、毛包炎及び脂質異常症 1/7 例（14.3%）であった。

コア期における重篤な有害事象は全体で 6/15 例（40.0%） [アナキンラ群：4/8 例（50.0%）、プラセボ/アナキンラ群：2/7 例（28.6%）] に認められ、内訳はアナキンラ群でスチル病*2/8 例（25.0%）、COVID-19 及びマイコプラズマ性肺炎 1/8 例（12.5%）、プラセボ/アナキンラ群で血球貪食性リンパ組織球症及びスチル病*1/7 例（14.3%）であり、いずれも治験薬と関連はなしと判断された。

コア期における投与中止に至った有害事象は全体で 3/15 例（20.0%） [アナキンラ群：2/8 例（25.0%）、プラセボ/アナキンラ群：1/7 例（14.3%）] に認められた。スチル病*（2 例）及び血球貪食性リンパ組織球症（1 例）が報告され、これらの事象はすべて非盲検投与期間に報告された。

本試験のコア期において、死亡に至った有害事象は認められなかった。また、注目すべき有害事象 [薬剤性過敏症症候群又は肺に関連する事象（間質性肺疾患、肺高血圧症及び肺胞蛋白症）] は認められなかった。

* 医師記載用語：AOSD の再発及び sJIA の再発

免疫原性

抗薬物抗体（ADA）

ADA はベースラインで 5/15 例（33.3%） [アナキンラ群で 3/8 例（37.5%）、プラセボ群で 2/7 例（28.6%）]、Week12 来院で 12/15 例（80.0%） [非盲検投与期間のアナキンラ群で 7/8 例（87.5%）、プラセボ/アナキンラ群で 5/7 例（71.4%）]、Week54 来院で 9/15 例（60.0%） [非盲検投与期間のアナキンラ群で 5/8 例（62.5%）、プラセボ/アナキンラ群で 4/7 例（57.1%）] に認められ、コア期全体で 14/15 例（93.3%） [非盲検投与期間のアナキンラ群で 8/8 例（100.0%）、プラセボ/アナキンラ群で 6/7 例（85.7%）] に認められた。

また、コア期に報告された ADA 抗体価は 4.00～1680.00 であった。

ADA の内訳

	アナキンラ群	プラセボ/ アナキンラ群	全体
ベースライン			
ADA	3/8 例 (37.5)	2/7 例 (28.6)	5/15 例 (33.3)
Week12 来院			
ADA	7/8 例 (87.5)	5/7 例 (71.4)	12/15 例 (80.0)
試験治療下で発現した ADA ^{*1}	4/8 例 (50.0)	4/7 例 (57.1)	8/15 例 (53.3)
試験治療下で抗体価が上昇した ADA ^{*2}	2/8 例 (25.0)	1/7 例 (14.3)	3/15 例 (20.0)
試験治療下で影響がなかった ADA ^{*3}	1/8 例 (12.5)	0/7 例	1/15 例 (6.7)
Week54 来院			
ADA	5/8 例 (62.5)	4/7 例 (57.1)	9/15 例 (60.0)
試験治療下で発現した ADA ^{*1}	3/8 例 (37.5)	2/7 例 (28.6)	5/15 例 (33.3)
試験治療下で抗体価が上昇した ADA ^{*2}	2/8 例 (25.0)	1/7 例 (14.3)	3/15 例 (20.0)
試験治療下で影響がなかった ADA ^{*3}	0/8 例	1/7 例 (14.3)	1/15 例 (6.7)
コア期全体			
ADA	8/8 例 (100.0)	6/7 例 (85.7)	14/15 例 (93.3)
試験治療下で発現した ADA ^{*1}	5/8 例 (62.5)	4/7 例 (57.1)	9/15 例 (60.0)
試験治療下で抗体価が上昇した ADA ^{*2}	3/8 例 (37.5)	2/7 例 (28.6)	5/15 例 (33.3)

例数 (%)

*1 ベースライン時に ADA 陰性の患者で治験薬の投与開始後に発現した ADA

*2 ベースライン時に ADA 陽性の患者で治験薬の投与開始後にベースラインの 4 倍超の抗体価が認められた ADA

*3 ベースライン時に ADA 陽性の患者で治験薬の投与開始後に変化がなかった ADA

交差反応性

ADA 陽性の患者のうち、ヒト胎児腎細胞から産生されたインターロイキン-1 受容体アンタゴニスト (IL-1Ra) との ADA 交差反応が認められた患者は、以下のとおりであった。

ADA 陽性の患者のうち、ヒト胎児腎細胞から産生されたインターロイキン-1 受容体アンタゴニスト (IL-1Ra) との ADA 交差反応が認められた患者

	アナキンラ群	プラセボ/ アナキンラ群	全体
ベースライン	1/8 例 (12.5)	0/7 例	1/15 例 (6.7)
Week2	1/8 例 (12.5)	0/7 例	1/15 例 (6.7)
Week4	6/8 例 (75.0)	0/7 例	6/15 例 (40.0)
Week12	6/8 例 (75.0)	5/7 例 (71.4)	11/15 例 (73.3)
Week34	6/8 例 (75.0)	5/7 例 (71.4)	11/15 例 (73.3)
Week54	5/8 例 (62.5)	4/7 例 (57.1)	9/15 例 (60.0)
治験薬投与中止時点	2/8 例 (25.0)	2/7 例 (28.6)	4/15 例 (26.7)

例数 (%)

中和抗体 (NAb)

NAb 発現が認められた患者は、Week12 来院で 4/15 例 (26.7%) [非盲検投与期間のアナキンラ群で 2/8 例 (25.0%)、プラセボ/アナキンラ群で 2/7 例 (28.6%)]、Week54 来院では認められず、コア期全体では 6/15 例 (40.0%) [非盲検投与期間のアナキンラ群で 3/8 例 (37.5%)、プラセボ/アナキンラ群で 3/7 例 (42.9%)] であった。Week54 来院までに NAb を発現した 6 例中 1 例 (プラセボ/アナキンラ群) に、最終測定時点で NAb 発現が認められた。

② 海外第Ⅲ相試験（検証的試験）（Sobi. ANAKIN-301 試験）³²⁾

本試験は一部承認された用法及び用量外の成績が含まれるが、国内での承認審査過程で評価された試験成績であるため掲載している。

目的	<p>新たにスチル病〔全身型若年性特発性関節炎（sJIA）及び成人発症スチル病（AOSD）〕と診断された患者を対象として2用量のアナキンラを皮下投与したときの有効性及び安全性を検討する*。</p> <p>* 患者数が少なかったため、小児及び成人別並びにアナキンラの用量別の有効性の解析は実施しなかった。</p>
試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、第Ⅲ相試験
対象	<p>スチル病（sJIA 及び AOSD）患者 12 例 （アナキンラ群 6 例、プラセボ群 6 例*）</p> <p>* 有効性解析対象集団は 5 例（mITT 解析対象集団）</p>
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> • 体重 10kg 以上の男性及び女性患者 • 診断基準^{*1}に従ってスチル病と診断された患者 • グルココルチコイドの投与を受けている場合は、無作為化前 1 週間以上にわたり安定した用量〔1mg/kg/日以下（最大 60mg/日）〕で投与されている患者 • メトトレキサート（MTX）の投与を受けている場合は、無作為化前 8 週間以上にわたり安定した用量（20mg/m²/週以下）で投与されている患者。前治療として MTX の投与を受けていた場合は、無作為化の 4 週間以上前に投与が中止されている患者^{*2} • 以下の 3 つの徴候及び症状により活動性疾患であることが確認された患者 <ul style="list-style-type: none"> - 活動性関節炎が 1 関節以上にみられる。 - C 反応性タンパク（CRP）30mg/L 超 - 無作為化前 1 週間以内に、疾患に起因する発熱エピソード^{*3}が 1 回以上生じた。 <p>^{*1} 発症時に 16 歳未満の場合は sJIA に関する CARRA 基準²⁶⁾、発症時に 16 歳以上の場合は AOSD に関する山口の基準²⁷⁾に従った。</p> <p>^{*2} 本邦で承認されている MTX の用法及び用量（抜粋）は、「〈関節症状を伴う若年性特発性関節炎〉>通常、1 週間単位の投与量をメトトレキサートとして 4~10mg/m²とし、1 週間単位の投与量を 1 回又は 2~3 回に分割して経口投与する。分割して投与する場合、初日から 2 日目にかけて 12 時間間隔で投与する。1 回又は 2 回分割投与の場合は残りの 6 日間、3 回分割投与の場合は残りの 5 日間は休薬する。これを 1 週間ごとに繰り返す。なお、患者の年齢、症状、忍容性及び本剤に対する反応等に応じて適宜増減する。」である。</p> <p>^{*3} 発熱の定義：疾患に起因する 38.0℃以上の体温</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> • 無作為化の 6 カ月超前にスチル病と診断された患者 • アナキンラ、カナキヌマブ（遺伝子組換え）又はその他の IL-1 阻害薬を用いた治療を受けたことがある又は現在受けている患者 • 無作為化前 4 週間以内の、グルココルチコイドの関節内、筋肉内若しくは静脈内投与又は免疫グロブリンの静脈内投与を受けた患者 • 無作為化前 2 カ月以内に MAS と診断された患者 • 無作為化前 12 週間以内のトシリズマブ（遺伝子組換え）又は無作為化前に半減期の 4 倍が経過していないその他の免疫調節薬を投与された患者
方法	<p>本試験は、12 週間の無作為化、二重盲検、プラセボ対照期間と、治験薬の最終投与後 4 週間の安全性追跡調査から構成された。</p> <p>アナキンラの 2 用量のいずれかを投与する群〔2mg/kg/日（最大 100mg/日）又は 4mg/kg/日（最大 200mg/日）〕又はアナキンラの 2 用量のうちいずれかに相当する量のプラセボを投与する群のいずれかに無作為に割り付けた。</p> <p>投与期間はいずれの群でも 12 週間とした。</p> <p><投与方法*></p> <p>【アナキンラ】 2mg/kg/日又は 4mg/kg/日（それぞれ最大 100 又は 200mg/日）を 1 日 1 回皮下投与した。用量は実際の体重（kg 単位の小数点以下四捨五入）に基づいて調節し、全投与期間で一定とした。</p> <p>【プラセボ】 アナキンラの 2 用量のうちいずれかに相当する量を 1 日 1 回皮下投与した。</p>

	<p>※本剤の承認された用法及び用量： 通常、成人及び生後8カ月以上かつ体重10kg以上の小児にはアナキンラ（遺伝子組換え）として、体重に応じて以下を皮下投与する。 体重50kg以上：1回100mgを、1日1回 体重50kg未満：体重1kg当たり1回2mgを1日1回、なお、16歳未満の患者においては、効果不十分な場合は、体重1kg当たり1回最大4mgまで増量できる。</p>
評価項目	<p><有効性評価項目> 【主要評価項目】 • 発熱を伴わない*1Week2時点のACR30反応（改変ACR30反応）（検証的な解析項目）</p> <p>【主要目的を裏付ける副次評価項目】 • 発熱を伴わない*1Week1時点のACR30反応（改変ACR30反応） • 発熱を伴わない*1Week1及びWeek2時点のACR50、ACR70及びACR90反応（改変ACR50、ACR70及びACR90反応） • Week1及びWeek2時点のACRコアセット6項目における反応 • Week2前の7日間に発熱がないこと</p> <p>【主要な副次評価項目】 • Week1前の24時間に発熱がないこと • 医師による疾患活動性の全般的評価（VAS）のベースラインからWeek1までの変化 • 患者/親による全身状態の全般的評価（VAS）のベースラインからWeek1までの変化 • CRPのベースラインからWeek1までの変化</p> <p>【その他の副次評価項目】 • 発熱を伴わない*1Week1、2、4、8及び12時点のACR30、ACR50、ACR70及びACR90反応（改変ACR30、ACR50、ACR70及びACR90反応） • Week1前の24時間又はWeek2、4、8及び12前の7日間に発疹がないこと • CRP、ヘモグロビン、血小板数及びフェリチンのベースラインからWeek1、2、4、8及び12までの変化 • 患者/親による疾患関連疼痛の全般的評価（VAS）のベースラインからWeek1、2、4、8及び12までの変化 • Week12時点の疾患活動性なし*2 • Juvenile arthritis disease activity score 27 joint（JADAS27）*3のベースラインからWeek2及び12までの変化 • あらゆる理由によって治験薬投与を中止するまでの期間 • 有効性の欠如又は疾患の進行によって治験薬投与を中止するまでの期間 • グルココルチコイドの漸減*4 等</p> <p>《ACR反応の定義》 ACR30、ACR50、ACR70及びACR90反応は、以下のACRコアセット6項目のうち3項目以上で、ベースラインからそれぞれ30%、50%、70%及び90%以上の改善が認められ、30%を超える増悪が認められる項目が1項目以下であることとした。 • 医師による疾患活動性の全般的評価（VAS：0～100mm） • 患者/親による全身状態の全般的評価（VAS：0～100mm） • 活動性関節炎がみられる関節の数（腫脹関節数。腫脹関節がない場合には運動痛又は変形によらない圧痛を伴う関節可動域の制限がある関節数。） • 動きが制限される関節の数 • 身体機能の評価（sJIA患者にはCHAQ、AOSD患者にはSHAQ） • CRP（mg/L） 発熱は疾患により体温が38.0℃以上になることと定義した。</p> <p>《改変ACR反応の定義》 上記ACR反応の定義を満たし、かつ疾患に起因する発熱（体温38.0℃以上）*1を伴わない場合を指す。</p> <p><生産性の評価項目> • スチル病による学校の欠席日数又は仕事の欠勤日数への影響</p>

	<p><探索的な評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> 炎症性バイオマーカーのベースラインから Week1、2 及び 12 までの変化 <p><安全性評価項目></p> <p>有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、死亡 等</p> <p><免疫原性></p> <p>抗薬物抗体 (ADA)、中和抗体 (NAb)、交差反応性</p> <p>*1 Week1 来院の評価来院前 24 時間又はその他の来院前の 7 日間に疾患に起因する発熱</p> <p>*2 「疾患活動性なし」は以下に示す複数のパラメータから成る複合評価項目である。 活動性関節炎がみられる関節がない、スチル病に起因する発熱、発疹、漿膜炎、肝脾腫大及び全身性リンパ節腫脹が認められない、CRP 値が正常範囲内、医師による疾患活動性の全般的評価のスコアが 100mm の VAS で 10mm 未満、並びに朝のこわばりが 15 分以下。</p> <p>*3 「JADAS27」は、「医師による疾患活動性の全般的評価」、「患者/親による全身状態の全般的評価」、「活動性関節炎がみられる 27 の関節」及び「CRP」の 4 項目から構成される評価項目である。JADAS27 の評価対象とする関節は、頸椎関節、肘関節、手関節、指の中手指節関節 (第 1～第 3 関節)、近位指節間関節、股関節、膝関節及び足関節の計 27 の関節である^{33~35)}。</p> <p>*4 mITT 解析対象集団では、本試験への組入れ時にグルココルチコイドの全身投与を受けていた患者がいなかったため、本評価項目の解析は実施しなかった。</p>
解析計画	<p><解析対象集団></p> <p>有効性は改変 Intent to treat (mITT) 解析対象集団を対象に評価した。mITT 解析対象集団は、主要評価項目及び有効性の副次評価項目の主要な解析対象集団である。本解析対象集団は、治験薬の投与を受けなかった患者又は ILAR による基準の改訂版²⁶⁾ 若しくは山口の基準²⁷⁾ に準拠した、主要な疾患特異的な組入れ基準を満たさなかった患者を除く、無作為化されたすべての患者から構成された。</p> <p>安全性は安全性解析対象集団を対象に評価し、治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての患者から構成された。</p> <p><解析手法></p> <p>主要評価項目は ACR30 反応が認められた患者の割合を投与群間で比較し、アナキンラ群のプラセボ群に対する優越性を検証した。各投与群で ACR30 反応が認められた患者の割合、アナキンラ群とプラセボ群での反応率の差、対応する正確な 95%CI 及びフィッシャーの正確確率検定の P 値を示した。主要評価項目を含む主要目的に関連するすべての評価項目の解析では、Week2 前に治験薬の投与を中止した患者をノンレスポnderとして扱った。ACR30 のいずれかの要素に関する情報が欠落している患者については、当該要素を変化なしとして扱った。発熱に関する情報が欠落している患者については、発熱が認められるものとして扱った。</p> <p>Week1 前の 24 時間の発熱に関する情報が欠落している患者については、発熱が認められるものとして扱った。各投与群で発熱が認められない患者の割合を示した。</p> <p>主要な連続副次評価項目は、ノンパラメトリック法を用いて解析した。各評価項目の投与群間の比較では、ベースラインスコアからの変化の推定差 (Hodges-Lehmann 推定量)、Wilcoxon 順位統計量に基づく関連する 95%CI 及び Wilcoxon-Mann-Whitney 検定の P 値を示した。</p>

試験結果

患者の内訳

本試験ではスチル病患者の組入れが進まなかったため、早期に終了した。13例がアナキンラ群又はプラセボ群のいずれかに無作為に割り付けられた（アナキンラ群7例、プラセボ群6例）。このうち誤って無作為化されたアナキンラ群の1例には治験薬が投与されず、残りの12例に治験薬が投与された（アナキンラ群6例、プラセボ群6例）。アナキンラ群6例の内訳は、2mg/kg/日（最大100mg/日）投与が2例、4mg/kg/日（最大200mg/日）投与が4例であった。治験薬の投与を受けた12例のうち、プラセボ群に無作為化された1例は、スチル病ではなくリンパ腫に罹患していることが判明し、主要な疾患特異的な組入れ基準を満たさなかった患者として、mITT解析対象集団から除外された。mITT解析対象集団は、アナキンラ群6例（16歳未満5例、16歳以上1例）及びプラセボ群5例（16歳未満3例、16歳以上2例）の計11例で構成された。

アナキンラ群の全6例は12週間の投与を完了したが、プラセボ群では投与を完了した患者はいなかった（投与中止理由：有害事象1例、有効性の欠如2例、疾患の進行2例、患者による同意撤回1例）。

有効性

【主要評価項目】

■発熱を伴わないWeek2時点のACR30反応（改変ACR30反応）（検証的な解析結果）

発熱を伴わない*1Week2時点のACR30反応（改変ACR30反応）が認められた患者の割合は、アナキンラ群で100.0%（6/6例）、プラセボ群で0%（0/5例）であった。

発熱を伴わないWeek2時点のACR30反応（改変ACR30反応）が認められた患者の割合

	アナキンラ群	プラセボ群
発熱を伴わないACR30反応が認められた患者の割合	100.0%（6/6例）	0%（0/5例）
投与群間差*2（95%CI）	1.00（0.42～1.00）	-
P値*3	0.0022	-

*1 Week2前の7日間に疾患に起因する発熱を伴わない

*2 差が正の値の場合は、アナキンラでの優越性を示す。

*3 フィッシャーの正確確率検定

【主要目的を裏付ける副次評価項目】

■発熱を伴わないWeek1時点のACR30、ACR50、ACR70及びACR90反応（改変ACR30、ACR50、ACR70及びACR90反応）

発熱を伴わない*Week1時点のACR30、ACR50、ACR70及びACR90反応（改変ACR30、ACR50、ACR70及びACR90反応）が認められた患者の割合は、以下のとおりであった。

発熱を伴わないWeek1時点のACR30、ACR50、ACR70及びACR90反応（改変ACR30、ACR50、ACR70及びACR90反応）が認められた患者の割合

	アナキンラ群	プラセボ群
発熱を伴わないACR30反応が認められた患者の割合	83.3%（5/6例）	60.0%（3/5例）
発熱を伴わないACR50反応が認められた患者の割合	83.3%（5/6例）	40.0%（2/5例）
発熱を伴わないACR70反応が認められた患者の割合	83.3%（5/6例）	0%（0/5例）
発熱を伴わないACR90反応が認められた患者の割合	66.7%（4/6例）	0%（0/5例）

* Week1前の24時間に疾患に起因する発熱を伴わない

■発熱を伴わない Week2 時点の ACR50、ACR70 及び ACR90 反応（改変 ACR50、ACR70 及び ACR90 反応）

発熱を伴わない*Week2 時点の ACR50、ACR70 及び ACR90 反応（改変 ACR50、ACR70 及び ACR90 反応）が認められた患者の割合は、アナキンラ群で 100.0%（6/6 例）、100.0%（6/6 例）及び 83.3%（5/6 例）、プラセボ群ではいずれも 0%（0/5 例）であった。

発熱を伴わない Week2 時点の ACR50、ACR70 及び ACR90 反応
（改変 ACR50、ACR70 及び ACR90 反応）が認められた患者の割合

	アナキンラ群	プラセボ群
発熱を伴わない ACR50 反応が認められた患者の割合	100.0%（6/6 例）	0%（0/5 例）
発熱を伴わない ACR70 反応が認められた患者の割合	100.0%（6/6 例）	0%（0/5 例）
発熱を伴わない ACR90 反応が認められた患者の割合	83.3%（5/6 例）	0%（0/5 例）

* Week2 前の 7 日間に疾患に起因する発熱を伴わない

■Week1 時点の ACR コアセット 6 項目における反応

Week1 時点に反応（各要素でのベースラインから 30%、50%、70%及び 90%以上の改善と定義）が認められた患者の割合は、以下のとおりであった。

Week1 時点の ACR30 の 6 つのコア要素の結果

	アナキンラ群	プラセボ群
医師による疾患活動性の全般的評価（VAS）	83.3%（5/6 例）	60.0%（3/5 例）
患者/親による全身状態の全般的評価（VAS）	83.3%（5/6 例）	25.0%（1/4 例）
活動性関節炎がみられる関節の数	83.3%（5/6 例）	60.0%（3/5 例）
動きが制限される関節の数	66.7%（4/6 例）	40.0%（2/5 例）
身体機能の評価（CHAQ/SHAQ）	66.7%（4/6 例）	0%（0/5 例）
CRP（mg/L）	100.0%（6/6 例）	20.0%（1/5 例）

Week1 時点の ACR50 の 6 つのコア要素の結果

	アナキンラ群	プラセボ群
医師による疾患活動性の全般的評価（VAS）	83.3%（5/6 例）	40.0%（2/5 例）
患者/親による全身状態の全般的評価（VAS）	83.3%（5/6 例）	25.0%（1/4 例）
活動性関節炎がみられる関節の数	83.3%（5/6 例）	40.0%（2/5 例）
動きが制限される関節の数	66.7%（4/6 例）	40.0%（2/5 例）
身体機能の評価（CHAQ/SHAQ）	66.7%（4/6 例）	0%（0/5 例）
CRP（mg/L）	83.3%（5/6 例）	0%（0/5 例）

Week1 時点の ACR70 の 6 つのコア要素の結果

	アナキンラ群	プラセボ群
医師による疾患活動性の全般的評価（VAS）	66.7%（4/6 例）	0%（0/5 例）
患者/親による全身状態の全般的評価（VAS）	83.3%（5/6 例）	25.0%（1/4 例）
活動性関節炎がみられる関節の数	50.0%（3/6 例）	0%（0/5 例）
動きが制限される関節の数	33.3%（2/6 例）	20.0%（1/5 例）
身体機能の評価（CHAQ/SHAQ）	66.7%（4/6 例）	0%（0/5 例）
CRP（mg/L）	83.3%（5/6 例）	0%（0/5 例）

Week1 時点の ACR90 の 6 つのコア要素の結果

	アナキンラ群	プラセボ群
医師による疾患活動性の全般的評価 (VAS)	50.0% (3/6 例)	0% (0/5 例)
患者/親による全身状態の全般的評価 (VAS)	66.7% (4/6 例)	25.0% (1/4 例)
活動性関節炎がみられる関節の数	50.0% (3/6 例)	0% (0/5 例)
動きが制限される関節の数	33.3% (2/6 例)	0% (0/5 例)
身体機能の評価 (CHAQ/SHAQ)	33.3% (2/6 例)	0% (0/5 例)
CRP (mg/L)	83.3% (5/6 例)	0% (0/5 例)

■Week2 時点の ACR コアセット 6 項目における反応

Week2 時点に反応（各要素でのベースラインから 30%、50%、70%及び 90%以上の改善と定義）が認められた患者の割合は、以下のとおりであった。

Week2 時点の ACR30 の 6 つのコア要素の結果

	アナキンラ群	プラセボ群
医師による疾患活動性の全般的評価 (VAS)	83.3% (5/6 例)	60.0% (3/5 例)
患者/親による全身状態の全般的評価 (VAS)	100.0% (6/6 例)	50.0% (2/4 例)
活動性関節炎がみられる関節の数	83.3% (5/6 例)	40.0% (2/5 例)
動きが制限される関節の数	83.3% (5/6 例)	40.0% (2/5 例)
身体機能の評価 (CHAQ/SHAQ)	66.7% (4/6 例)	20.0% (1/5 例)
CRP (mg/L)	100.0% (6/6 例)	20.0% (1/5 例)

Week2 時点の ACR50 の 6 つのコア要素の結果

	アナキンラ群	プラセボ群
医師による疾患活動性の全般的評価 (VAS)	83.3% (5/6 例)	40.0% (2/5 例)
患者/親による全身状態の全般的評価 (VAS)	83.3% (5/6 例)	50.0% (2/4 例)
活動性関節炎がみられる関節の数	83.3% (5/6 例)	40.0% (2/5 例)
動きが制限される関節の数	83.3% (5/6 例)	40.0% (2/5 例)
身体機能の評価 (CHAQ/SHAQ)	66.7% (4/6 例)	20.0% (1/5 例)
CRP (mg/L)	100.0% (6/6 例)	0% (0/5 例)

Week2 時点の ACR70 の 6 つのコア要素の結果

	アナキンラ群	プラセボ群
医師による疾患活動性の全般的評価 (VAS)	83.3% (5/6 例)	40.0% (2/5 例)
患者/親による全身状態の全般的評価 (VAS)	83.3% (5/6 例)	25.0% (1/4 例)
活動性関節炎がみられる関節の数	66.7% (4/6 例)	40.0% (2/5 例)
動きが制限される関節の数	83.3% (5/6 例)	40.0% (2/5 例)
身体機能の評価 (CHAQ/SHAQ)	66.7% (4/6 例)	0% (0/5 例)
CRP (mg/L)	100.0% (6/6 例)	0% (0/5 例)

Week2 時点の ACR90 の 6 つのコア要素の結果

	アナキンラ群	プラセボ群
医師による疾患活動性の全般的評価 (VAS)	66.7% (4/6 例)	0% (0/5 例)
患者/親による全身状態の全般的評価 (VAS)	66.7% (4/6 例)	0% (0/4 例)
活動性関節炎がみられる関節の数	50.0% (3/6 例)	40.0% (2/5 例)
動きが制限される関節の数	66.7% (4/6 例)	40.0% (2/5 例)
身体機能の評価 (CHAQ/SHAQ)	66.7% (4/6 例)	0% (0/5 例)
CRP (mg/L)	83.3% (5/6 例)	0% (0/5 例)

■Week2 前の 7 日間に発熱がないこと

Week2 前の 7 日間に発熱が認められなかった患者の割合は、アナキンラ群で 100.0% (6/6 例)、プラセボ群で 0% (0/5 例) であった。

Week2 前の 7 日間に発熱がない患者の割合

	アナキンラ群	プラセボ群
発熱が認められなかった患者の割合	100.0% (6/6 例)	0% (0/5 例)

【主要な副次評価項目】

■Week1 前の 24 時間に発熱がないこと

Week1 前の 24 時間に発熱が認められなかった患者の割合は、アナキンラ群で 100.0% (6/6 例)、プラセボ群で 80.0% (4/5 例) であった。

Week1 前の 24 時間に発熱がない患者の割合

	アナキンラ群	プラセボ群
発熱が認められなかった患者の割合	100.0% (6/6 例)	80.0% (4/5 例)

■医師による疾患活動性の全般的評価 (VAS) のベースラインから Week1 までの変化

医師による疾患活動性の全般的評価に関する VAS スコア (VAS 0~100mm) のベースラインから Week1 までの変化量 (平均値±SD) は、アナキンラ群 (6 例) で -46.3 ± 32.6 、プラセボ群 (5 例) で -30.0 ± 18.5 であり、両群間の差 (Hodges-Lehmann 推定量) は -14.3 (95%CI: $-59.9\sim 24.0$) であった (P=0.3290、名目上の P 値、Wilcoxon-Mann-Whitney 検定)。

■患者/親による全身状態の全般的評価 (VAS) のベースラインから Week1 までの変化

患者/親による全身状態の全般的評価に関する VAS スコア (VAS 0~100mm) のベースラインから Week1 までの変化量 (平均値±SD) は、アナキンラ群 (6 例) で -53.7 ± 27.7 、プラセボ群 (4 例) で -25.0 ± 31.7 であり、両群間の差 (Hodges-Lehmann 推定量) は -33.4 (95%CI: $-76.0\sim 20.0$) であった (P=0.1714、名目上の P 値、Wilcoxon-Mann-Whitney 検定)。

■CRP のベースラインから Week1 までの変化

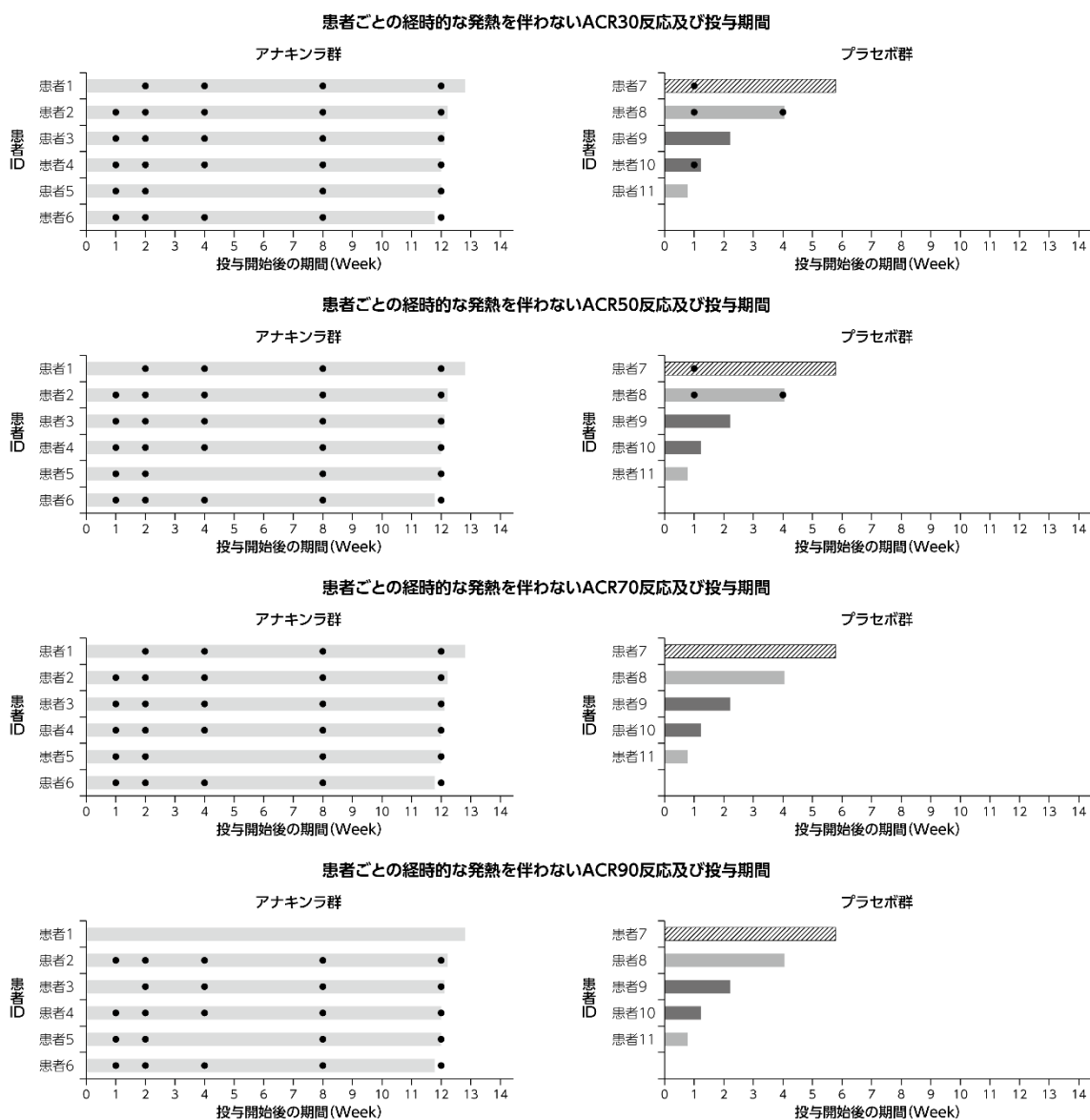
CRP のベースラインから Week1 までの変化量 (平均値±SD) は、アナキンラ群 (6 例) で $-109.6\pm 63.4\text{mg/L}$ 、プラセボ群 (5 例) で $-22.7\pm 47.1\text{mg/L}$ であり、投与群間差 (Hodges-Lehmann 推定量) は -68.3mg/L (95%CI: $-175.0\sim -2.2\text{mg/L}$) であった (P=0.0303、名目上の P 値、Wilcoxon-Mann-Whitney 検定)。

【その他の副次評価項目】

■発熱を伴わないWeek1、2、4、8及び12時点のACR30、ACR50、ACR70及びACR90反応
(改変ACR30、ACR50、ACR70及びACR90反応)

患者ごとの発熱を伴わない*Week1、2、4、8及び12時点のACR30、ACR50、ACR70及びACR90反応(改変ACR30、ACR50、ACR70及びACR90反応)は、以下のとおりであった。

患者ごとの発熱を伴わないWeek1、2、4、8及び12時点の
ACR30、ACR50、ACR70及びACR90反応
(改変ACR30、ACR50、ACR70及びACR90反応)



*「Week1」はWeek1前の24時間に疾患に起因する発熱を伴わない、「Week2、4、8及び12」はWeek2、4、8及び12前の7日に疾患に起因する発熱を伴わない

■Week1 前の 24 時間又は Week2、4、8 及び 12 前の 7 日間に発疹がないこと

発疹が認められなかった患者の割合は、アナキンラ群では Week1 で 50.0% (3/6 例)、Week2 で 83.3% (5/6 例)、Week4 で 83.3% (5/6 例)、Week8 で 100.0% (6/6 例)、Week12 で 83.3% (5/6 例)、プラセボ群では Week1 で 80.0% (4/5 例)、Week2 で 50.0% (2/4 例)、Week4 で 50.0% (1/2 例) であった。なお、プラセボ群では Week6 を超えて治験薬の投与を継続した患者は認められなかった。

Week1 前の 24 時間又は Week2、4、8 及び 12 前の 7 日間に発疹がない患者の割合

	アナキンラ群	プラセボ群
Week1	50.0% (3/6 例)	80.0% (4/5 例)
Week2	83.3% (5/6 例)	50.0% (2/4 例)
Week4	83.3% (5/6 例)	50.0% (1/2 例)
Week8	100.0% (6/6 例)	-*
Week12	83.3% (5/6 例)	-*

* n=0

■CRP、ヘモグロビン、血小板数及びフェリチンのベースラインから Week1、2、4、8 及び 12 までの変化

CRP のベースラインから Week1、2、4、8 及び 12 までの変化量は、以下のとおりであった。

CRP のベースラインからの変化量 (Week1~Week12)

CRP (mg/L)	アナキンラ群	プラセボ群
ベースライン		
例数	6	5
平均値±SD	134.305±73.511	98.868±29.918
中央値 (Q1, Q3)	134.305 (70.110, 197.050)	95.900 (80.000, 125.090)
ベースラインから Week1 までの変化量		
例数	6	5
平均値±SD	-109.643±63.402	-22.734±47.086
中央値 (Q1, Q3)	-78.440 (-185.230, -68.850)	-23.250 (-54.750, -10.190)
ベースラインから Week2 までの変化量		
例数	6	5
平均値±SD	-126.670±66.697	-33.904±64.393
中央値 (Q1, Q3)	-129.845 (-182.650, -66.690)	-53.800 (-79.030, 26.380)
ベースラインから Week4 までの変化量		
例数	6	2
平均値±SD	-111.313±64.674	-24.790±108.993
中央値 (Q1, Q3)	-77.955 (-192.630, -70.010)	-24.790 (-101.860, 52.280)
ベースラインから Week8 までの変化量		
例数	6	1
平均値±SD	-133.813±73.331	-56.810
中央値 (Q1, Q3)	-134.085 (-196.550, -70.010)	-56.810 (-56.810, -56.810)
ベースラインから Week12 までの変化量		
例数	6	0
平均値±SD	-133.477±72.970	-
中央値 (Q1, Q3)	-134.120 (-196.800, -69.800)	-

ヘモグロビンのベースラインから Week1、2、4、8 及び 12 までの変化量は、以下のとおりであった。

ヘモグロビンのベースラインからの変化量 (Week1~Week12)

ヘモグロビン (g/dL)	アナキンラ群	プラセボ群
ベースライン		
例数	6	3
平均値±SD	9.85±1.45	10.53±1.00
中央値 (Q1, Q3)	9.95 (9.00, 10.70)	10.90 (9.40, 11.30)
ベースラインから Week1 までの変化量		
例数	4	3
平均値±SD	0.93±0.30	-0.70±1.05
中央値 (Q1, Q3)	0.90 (0.70, 1.15)	-0.80 (-1.70, 0.40)
ベースラインから Week2 までの変化量		
例数	6	3
平均値±SD	1.57±0.86	-0.80±1.01
中央値 (Q1, Q3)	1.35 (1.00, 2.60)	-1.00 (-1.70, 0.30)
ベースラインから Week4 までの変化量		
例数	6	1
平均値±SD	1.88±0.81	1.30
中央値 (Q1, Q3)	1.70 (1.10, 2.80)	1.30 (1.30, 1.30)
ベースラインから Week8 までの変化量		
例数	6	1
平均値±SD	2.43±0.84	1.10
中央値 (Q1, Q3)	2.35 (2.20, 3.00)	1.10 (1.10, 1.10)
ベースラインから Week12 までの変化量		
例数	4	0
平均値±SD	2.13±0.78	-
中央値 (Q1, Q3)	2.10 (1.60, 2.65)	-

血小板のベースラインから Week1、2、4、8 及び 12 までの変化量は以下のとおりであった。

血小板のベースラインからの変化量 (Week1~Week12)

血小板 (10 ⁹ /L)	アナキンラ群	プラセボ群
ベースライン		
例数	6	3
平均値±SD	487.5±120.4	556.7±126.6
中央値 (Q1, Q3)	489.5 (370.0, 544.0)	551.0 (433.0, 686.0)
ベースラインから Week1 までの変化量		
例数	4	3
平均値±SD	-11.3±46.4	-80.3±144.3
中央値 (Q1, Q3)	-13.0 (-42.5, 20.0)	-54.0 (-236.0, 49.0)
ベースラインから Week2 までの変化量		
例数	6	3
平均値±SD	-148.2±52.3	-26.3±139.6
中央値 (Q1, Q3)	-137.0 (-188.0, -107.0)	19.0 (-183.0, 85.0)
ベースラインから Week4 までの変化量		
例数	6	1
平均値±SD	-148.0±101.4	-340.0
中央値 (Q1, Q3)	-139.5 (-170.0, -69.0)	-340.0 (-340.0, -340.0)

血小板 (10 ⁹ /L)	アナキンラ群	プラセボ群
ベースラインから Week8 までの変化量		
例数	6	1
平均値±SD	-179.5±117.9	-204.0
中央値 (Q1, Q3)	-173.0 (-290.0, -72.0)	-204.0 (-204.0, -204.0)
ベースラインから Week12 までの変化量		
例数	4	0
平均値±SD	-183.5±116.6	-
中央値 (Q1, Q3)	-173.0 (-283.0, -84.0)	-

フェリチンのベースラインから Week1、2、4、8 及び 12 までの変化量は以下のとおりであった。

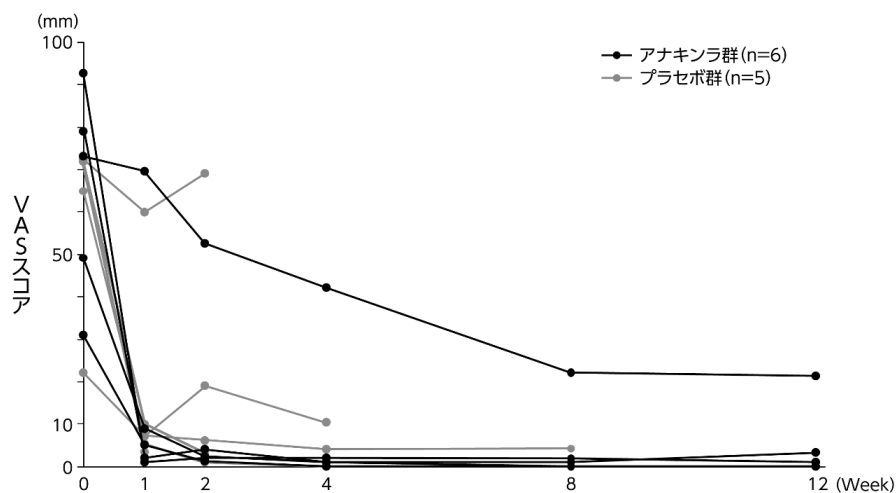
フェリチンのベースラインからの変化量 (Week1~Week12)

フェリチン (µg/L)	アナキンラ群	プラセボ群
ベースライン		
例数	5	3
平均値±SD	507.326±464.837	711.970±683.869
中央値 (Q1, Q3)	326.380 (139.630, 785.590)	361.930 (273.980, 1500.000)
ベースラインから Week1 までの変化量		
例数	5	3
平均値±SD	-238.118±238.348	-31.030±27.443
中央値 (Q1, Q3)	-178.450 (-272.660, -67.310)	-40.980 (-52.110, 0.000)
ベースラインから Week2 までの変化量		
例数	5	3
平均値±SD	-390.364±387.521	-49.383±51.776
中央値 (Q1, Q3)	-214.380 (-687.120, -78.720)	-44.890 (-103.260, 0.000)
ベースラインから Week4 までの変化量		
例数	4	1
平均値±SD	-533.130±432.025	-238.970
中央値 (Q1, Q3)	-490.265 (-885.415, -180.845)	-238.970 (-238.970, -238.970)
ベースラインから Week8 までの変化量		
例数	5	1
平均値±SD	-476.102±460.321	-264.950
中央値 (Q1, Q3)	-283.410 (-757.420, -105.390)	-264.950 (-264.950, -264.950)
ベースラインから Week12 までの変化量		
例数	5	0
平均値±SD	-482.580±460.516	-
中央値 (Q1, Q3)	-304.190 (-760.590, -109.530)	-

■患者/親による疾患関連疼痛の全般的評価（VAS）のベースラインから Week1、2、4、8 及び 12 までの変化

患者/親による疾患関連疼痛の全般的評価（VAS）のベースラインから Week1、2、4、8 及び 12 までの患者ごとの変化は、以下のとおりであった。

患者/親による疾患関連疼痛の全般的評価（VAS）のベースラインからの変化



■Week12 時点の疾患活動性なし

Week12 時点の疾患活動性なし*の患者の割合は、アナキンラ群で 50.0% (3/6 例)、プラセボ群では投与中止時点で 0% (0/5 例) であった。

* 以下に示す複数のパラメータから成る複合評価項目である。活動性関節炎がみられる関節がない、スチル病に起因する発熱、発疹、漿膜炎、肝脾腫大及び全身性リンパ節腫脹が認められない、CRP 値が正常範囲内、医師による疾患活動性の全般的評価のスコアが 100mm の VAS で 10mm 未満、並びに朝のこわばりが 15 分以下。

■JADAS27 のベースラインから Week2 及び 12 までの変化

JADAS27*のベースラインから Week1、2、4、8 及び 12 までの変化量（中央値）は、以下のとおりであった。

JADAS27 スコアのベースラインからの変化量（Week1～Week12）

	アナキンラ群	プラセボ群
ベースライン		
例数	6	4
中央値 (Q1, Q3)	24.52 (23.10, 25.19)	24.75 (19.70, 27.65)
ベースラインから Week1 までの変化量		
例数	6	4
中央値 (Q1, Q3)	-22.55 (-24.29, -14.91)	-10.37 (-14.25, -6.49)
ベースラインから Week2 までの変化量		
例数	6	4
中央値 (Q1, Q3)	-23.35 (-24.49, -16.60)	-16.04 (-19.54, -12.08)
ベースラインから Week4 までの変化量		
例数	6	2
中央値 (Q1, Q3)	-22.08 (-24.65, -15.61)	-10.93 (-15.38, -6.49)
ベースラインから Week8 までの変化量		
例数	6	1
中央値 (Q1, Q3)	-23.47 (-25.09, -21.90)	-10.97 (-10.97, -10.97)

ベースラインから Week12 までの変化量		
例数	5	0
中央値 (Q1, Q3)	-23.70 (-24.49, -23.10)	-

* 「JADAS27」は、「医師による疾患活動性の全般的評価」、「患者/親による全身状態の全般的評価」、「活動性関節炎がみられる 27 の関節」及び「CRP」の 4 項目から構成される評価項目である。JADAS27 の評価対象とする関節は、頸椎関節、肘関節、手関節、指の中手指節関節（第 1～第 3 関節）、近位指節間関節、股関節、膝関節及び足関節の計 27 の関節である^{33~35}。

■あらゆる理由によって治験薬を投与中止するまでの期間、有効性の欠如又は疾患の進行によって治験薬投与を中止するまでの期間（副次評価項目）

アナキンラ群では Week12 前に治療薬の投与を中止した患者は認められず、プラセボ群では 5 例すべての患者が Week6 前に投与を中止した。投与中止理由は、疾患の進行 [2 例（それぞれ Week1 前及び Week4）]、有効性の欠如 [2 例（それぞれ Week1 及び Week2）]、その他の理由 [1 例（Week6）] であった。

【生産性の評価項目】

■参考情報：スチル病による学校の欠席日数又は仕事の欠勤日数への影響

ベースライン以降（試験薬中止来院が行われた場合を含む）のすべての来院時に、前回来院以降にスチル病のために患者が学校（正規の教育）を欠席又は仕事を欠勤した日数が記録された。患者に付き添いが必要な場合には、介護者についても同様に記録された。

患者におけるスチル病による学校を欠席又は仕事を欠勤した日数（平均値±SD）は、アナキンラ群では Week1（6 例）で 0.5±0.8 日、Week2（6 例）で 0.7±1.6 日、Week4（6 例）で 0.3±0.8 日、Week8（6 例）で 0.2±0.4 日、Week12（6 例）で 0 日、プラセボ群では Week1（5 例）で 1.0±2.2 日、Week2（4 例）で 1.3±2.5 日、Week4（2 例）で 0 日であった。

介護者におけるスチル病による学校を欠席又は仕事を欠勤した日数（平均値±SD）は、アナキンラ群では Week1（4 例）で 0 日、Week2（3 例）で 0 日、Week4（3 例）で 0.3±0.6 日、Week8（5 例）で 0.2±0.4 日、Week12（4 例）で 0.3±0.5 日、プラセボ群では Week1（3 例）で 0 日、Week2（2 例）で 1.0±1.4 日、Week4（1 例）で 0 日であった。

【探索的な評価項目】

■炎症性バイオマーカーのベースラインから Week1、2 及び 12 までの変化

IL-6 のベースラインからの変化量 [中央値 (Q1, Q3)] は以下のとおりであった。

IL-6 のベースラインからの変化量 (Week1~Week12)

IL-6 (ng/L)	アナキンラ群	プラセボ群
ベースライン		
例数	6	3
中央値 (Q1, Q3)	35.935 (10.575, 59.080)	32.501 (22.642, 66.932)
ベースラインから Week1 までの変化量		
例数	6	3
中央値 (Q1, Q3)	-32.580 (-51.846, -9.323)	-1.311 (-37.191, 2.727)
ベースラインから Week2 までの変化量		
例数	6	3
中央値 (Q1, Q3)	-31.831 (-49.960, -7.680)	-18.357 (-53.377, -2.719)

ベースラインから Week8 までの変化量		
例数	0	1
中央値 (Q1, Q3)	-	-23.124 (-23.124, -23.124)
ベースラインから Week12 までの変化量		
例数	6	0
中央値 (Q1, Q3)	-34.613 (-56.574, -9.824)	-

IL-18 のベースラインからの変化量 [中央値 (Q1, Q3)] は以下のとおりであった。

IL-18 のベースラインからの変化量 (Week1~Week12)

IL-18 (ng/L)	アナキンラ群	プラセボ群
ベースライン		
例数	5	3
中央値 (Q1, Q3)	29372.0 (11884.0, 37856.0)	13370.0 (3311.0, 230720.0)
ベースラインから Week1 までの変化量		
例数	5	3
中央値 (Q1, Q3)	-6541.0 (-13647.0, -1430.0)	-729.0 (-1503.0, 273664.0)
ベースラインから Week2 までの変化量		
例数	5	3
中央値 (Q1, Q3)	-7171.0 (-10080.0, -2239.0)	-2503.0 (-58528.0, -1074.0)
ベースラインから Week8 までの変化量		
例数	0	1
中央値 (Q1, Q3)	-	-1947.0 (-1947.0, -1947.0)
ベースラインから Week12 までの変化量		
例数	5	0
中央値 (Q1, Q3)	-18959.0 (-26660.0, -10184.0)	-

カルプロテクチンのベースラインからの変化量 [中央値 (Q1, Q3)] は以下のとおりであった。

カルプロテクチンのベースラインからの変化量 (Week1~Week12)

カルプロテクチン (mg/L)	アナキンラ群	プラセボ群
ベースライン		
例数	6	3
中央値 (Q1, Q3)	73.488 (25.460, 117.920)	136.656 (17.760, 150.528)
ベースラインから Week1 までの変化量		
例数	6	3
中央値 (Q1, Q3)	-35.797 (-108.042, -15.968)	-4.675 (-11.760, 31.936)
ベースラインから Week2 までの変化量		
例数	6	3
中央値 (Q1, Q3)	-65.770 (-114.598, -23.196)	-23.632 (-50.944, -3.487)
ベースラインから Week8 までの変化量		
例数	0	1
中央値 (Q1, Q3)	-	-11.175 (-11.175, -11.175)
ベースラインから Week12 までの変化量		
例数	5	0
中央値 (Q1, Q3)	-92.140 (-116.852, -24.936)	-

ネオプテリンのベースラインからの変化量 [中央値 (Q1, Q3)] は以下のとおりであった。

ネオプテリンのベースラインからの変化量 (Week1~Week12)

ネオプテリン (nmol/L)	アナキンラ群	プラセボ群
ベースライン		
例数	5	3
中央値 (Q1, Q3)	11.60 (9.60, 12.00)	14.50 (6.80, 28.30)
ベースラインから Week1 までの変化量		
例数	5	3
中央値 (Q1, Q3)	-2.30 (-3.30, -2.20)	-1.30 (-4.90, 20.20)
ベースラインから Week2 までの変化量		
例数	5	3
中央値 (Q1, Q3)	-6.50 (-7.30, 0.70)	-3.10 (-20.40, -0.50)
ベースラインから Week8 までの変化量		
例数	0	1
中央値 (Q1, Q3)	-	-2.60 (-2.60, -2.60)
ベースラインから Week12 までの変化量		
例数	4	0
中央値 (Q1, Q3)	-4.55 (-5.55, -3.65)	-

安全性

有害事象はアナキンラ群で 6/6 例 (100.0%)、プラセボ群で 4/6 例 (66.7%) に認められ、アナキンラ群の主な有害事象 (2 例以上に発現) は、上気道感染 3/6 例 (50.0%)、注射部位反応 2/6 例 (33.3%) であった。プラセボ群では、2 例以上に発現した有害事象は認められなかった。

副作用はアナキンラ群で 4/6 例 (66.7%)、プラセボ群で 1/6 例 (16.7%) に認められ、アナキンラ群では注射部位反応が 2/6 例 (33.3%)、注射部位紅斑、注射部位発疹及び脱毛症が各 1/6 例 (16.7%)、プラセボ群では浮動性めまい及び頭痛が各 1/6 例 (16.7%) であった。

重篤な有害事象はアナキンラ群では認められず、プラセボ群で 1/6 例 (16.7%) 報告された*。

投与中止に至った有害事象はアナキンラ群では認められず、プラセボ群で 1/6 例 (16.7%) 報告された*。

本試験において、死亡に至った有害事象は認められなかった。

* スチル病ではなく、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫第 3 期であるとの診断が確定し、重篤な有害事象として報告された (治療薬との因果関係なし)。また、本事象により試験を中止した。

免疫原性

アナキンラ群では、すべての患者 (6/6 例) に ADA 発現が認められ、5/6 例で投与期間中継続して認められた。抗体価は、抗体価が 100 未満の 3 例では 4.55~31.0、100 以上の 3 例では 109~385 であった。ADA 陽性検体の 66.7% で遺伝子組換え内因性 IL-1Ra との交差反応性が認められたが、中和抗体 (NAb) の発現が認められた患者はいなかった。

プラセボ群では Week2 の 1 時点において、1 例に ADA 発現が認められた。抗体価は 10.7 であり、遺伝子組換え内因性 IL-1Ra との交差反応性及び中和活性は認められなかった。

2) 安全性試験

①国内第Ⅲ相試験（検証的試験）（Sobi. ANAKIN-303 試験）

「V.5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照

②海外第Ⅲ相試験（検証的試験）（Sobi. ANAKIN-301 試験）

「V.5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

海外、非介入、長期安全性、市販後臨床試験（Sobi. ANAKIN-302 試験）³⁶⁾（終了）

目的	標準的な臨床診療を受けている全身型若年性特発性関節炎（sJIA）患者における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。
データソース	Pharmachild の若年性特発性関節炎（JIA）患者レジストリ*
対象	Pharmachild の JIA レジストリに登録された男女の患者のうち、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患者
症例数	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。
評価項目	<ul style="list-style-type: none">リアルワールドデータでのアナキンラの投与期間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）の発現状況アナキンラの投与中止理由

* 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ろ向きデータでは、アナキンラの初回治療は 2004 年であった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

IL-1 阻害薬

一般名：カナキヌマブ（遺伝子組換え）、rilonacept^{注)}

注) 本邦未承認薬である。

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

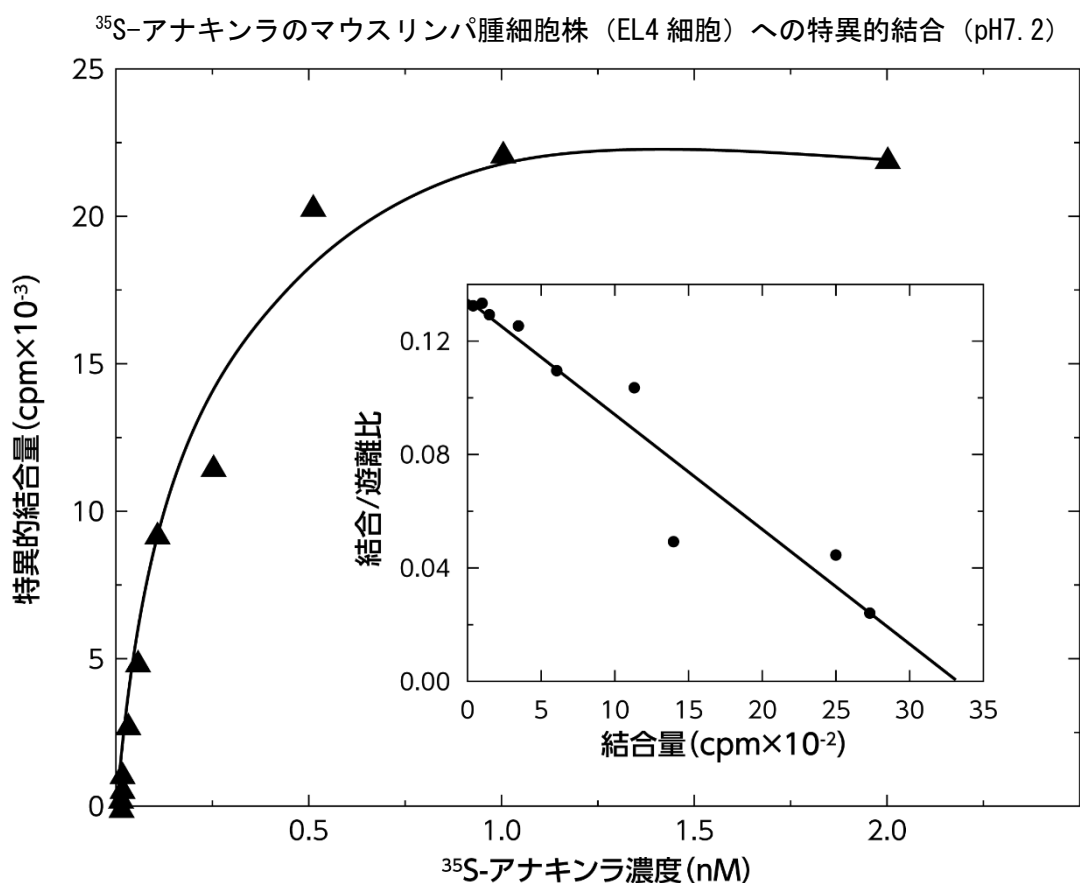
(1) 作用部位・作用機序³⁷⁾

アナキンラは、遺伝子組換えヒトインターロイキン-1 受容体拮抗薬 (rIL-1Ra) であり、炎症性サイトカイン IL-1 (IL-1 α 及び IL-1 β) の受容体 (IL-1RI) への結合を競合的に阻害することによりその生物学的活性を遮断し、炎症を抑制する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) IL-1 受容体への結合親和性 (*in vitro*)^{38,39)}

IL-1 受容体に対するアナキンラの平衡解離定数 [K_D] は 205pmol/L であった。

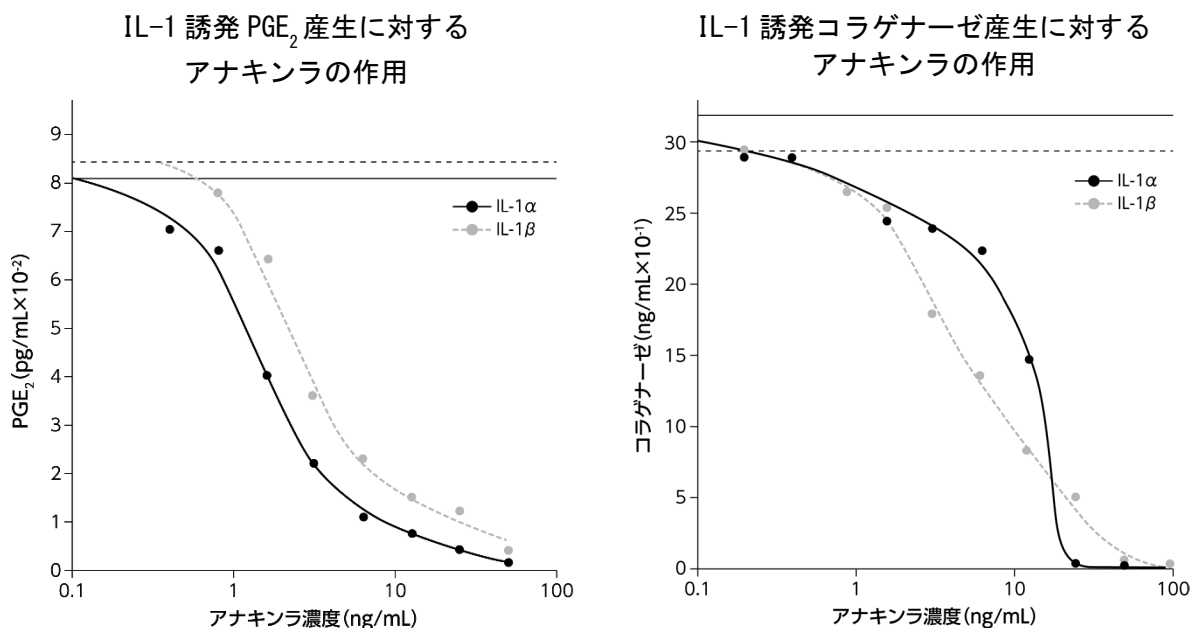


D J Dripps et al. J Biol Chem. (1991) 266:10331-6, ([https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)99230-6](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)99230-6)) © 1991 ASBMB. Currently published by Elsevier Inc; originally published by American Society for Biochemistry and Molecular Biology.; Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

方法：マウスリンパ腫細胞株 EL4 細胞 (5 × 10⁶ cell/mL) と各濃度の ³⁵S-アナキンラを pH7.2、4°C で 4 時間培養した。特異的に結合した ³⁵S-アナキンラを非結合のものと分離するために、洗浄後、油層 (60% フタル酸ジブチル、40% フタル酸ジオクチル) を介して遠心分離した。得られた細胞ペレットを再懸濁し、結合した ³⁵S-アナキンラの放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。

2) IL-1 誘発 PGE₂ 産生、コラゲナーゼ産生に対する抑制作用 (*in vitro*)^{40,41)}

アナキンラは、ヒト IL-1 α 又はヒト IL-1 β により誘発される PGE₂ 及びコラゲナーゼの産生を阻害した。



Used with permission of The American Society for Clinical Investigation, from J Clin Inves. W P Arend, et al. 85, 5, 1990; permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc.

方法：ヒト滑膜細胞を各濃度のアナキンラ存在下でヒト IL-1 α 又はヒト IL-1 β (いずれも 3U/mL) と共に 37°C で 16 時間培養した後、ELISA 法により PGE₂ 及びコラゲナーゼの産生量を測定した。

3) IL-1 α 及び IL-1 β による C3H/HeJ マウス胸腺細胞の増殖に対する抑制作用^{41,42)}

IL-1 α 及び IL-1 β の細胞増殖作用に対するアナキンラの 50%阻害濃度は、それぞれ約 2ng/mL 及び 1ng/mL であった。

方法：C3H/HeJ マウス胸腺細胞を各濃度のアナキンラ存在下で IL-1 α 又は IL-1 β (いずれも 3U/mL) と共に 37°C で 4 日間培養した後、MTT 法により細胞増殖能を測定した。

4) IL-1 α により誘発される皮内部位への好中球の蓄積に対する作用 (ウサギ)^{43,44)}

アナキンラは、ヒト IL-1 α のウサギへの皮内投与により誘発した皮内部位への好中球の蓄積を、 1.7×10^{-12} (mol/部位) において有意に抑制した ($p < 0.01$ 、二元配置分散分析)。

方法：[¹¹¹In] で標識したウサギの好中球を静脈内投与した後、遺伝子組換えヒト IL-1 α (1.4×10^{-14} mol/部位) を単独又はアナキンラと共に皮内投与し、4 時間後に投与部位への [¹¹¹In] 標識好中球の蓄積に対するアナキンラ的作用を検討した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

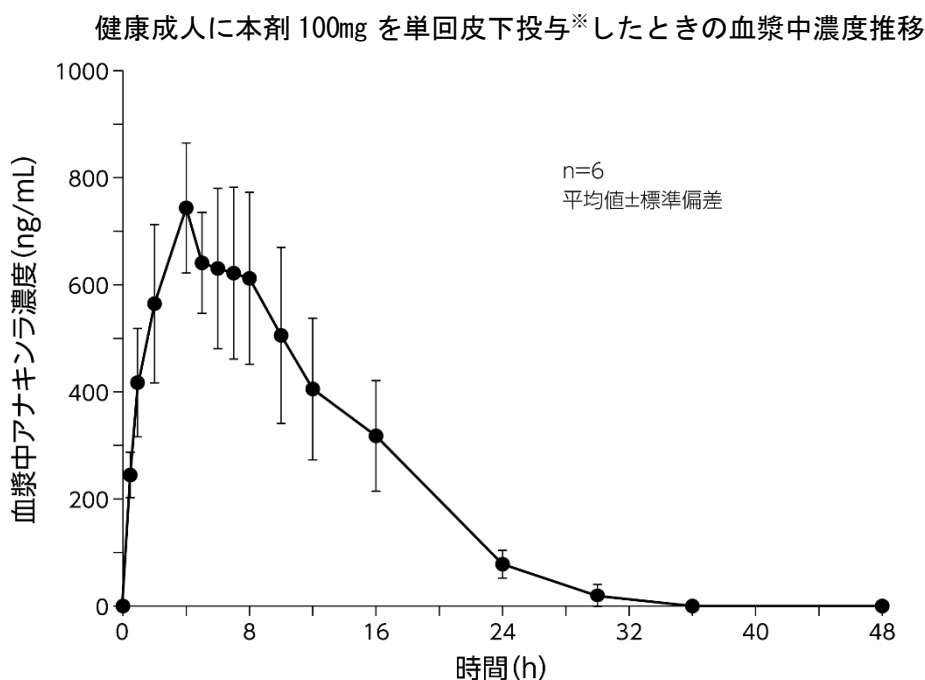
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回皮下投与（健康成人、外国人のデータ、海外第 I 相試験）⁴⁵⁾

健康成人 6 例に本剤 100mg を単回皮下投与[※]したときのアナキンラの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。



健康成人に本剤 100mg を単回皮下投与[※]したときの薬物動態パラメータ

t_{\max}^a (h)	C_{\max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	CL/F (mL/min)	
				平均値±標準偏差	幾何平均値
4.0 (2.0~8.0)	773 ± 121	5.24 ± 0.45	10188 ± 2083	170 ± 37	167

n=6

平均値±標準偏差

a) 中央値（範囲）

t_{\max} ：最高濃度到達時間、 C_{\max} ：最高濃度、 $t_{1/2}$ ：終末相半減期、 $AUC_{0-\infty}$ ：投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積、CL/F：皮下投与後の見かけの総クリアランス

※本剤の承認された用法及び用量：

通常、成人及び生後 8 カ月以上かつ体重 10kg 以上の小児にはアナキンラ（遺伝子組換え）として、体重に応じて以下を皮下投与する。

体重 50kg 以上：1 回 100mg を、1 日 1 回

体重 50kg 未満：体重 1kg 当たり 1 回 2mg を 1 日 1 回、なお、16 歳未満の患者においては、効果不十分な場合は、体重 1kg 当たり 1 回最大 4mg まで増量できる。

2) 反復皮下投与

日本人の全身型若年性特発性関節炎及び成人発症スチル病患者（国内第Ⅲ相試験）²⁵⁾

日本人の全身型若年性特発性関節炎及び成人発症スチル病患者 8 例に、本剤を 1 日 1 回皮下投与 [体重 50kg 以上の患者には 100mg/日、体重 50kg 未満の患者には 2mg/kg/日 (最大 100mg/日)] したときのベースライン、Week1 及び Week2 における投与前、投与 15 分後及び 4 時間後の血清中アナキンラ濃度は以下のとおりであった。

日本人の全身型若年性特発性関節炎及び成人発症スチル病患者の血清中アナキンラ濃度

来院	検体採取時点	平均値±標準偏差 (µg/L)	幾何平均値 [変動係数 (%)] (µg/L)	[最小～最大]
ベース ライン (n=8)	投与前	1.22±2.28	4.83 (18.38)	[0.0～5.5]
	投与 15 分後	269.63±163.85	235.46 (57.95)	[114.0～622.0]
	投与 4 時間後	616.75±228.04	586.40 (33.67)	[385.0～1120.0]
Week1 (n=8)	投与前	278.62±253.61	151.51 (263.12)	[9.1～684.0]
	投与 15 分後	448.75±170.94	418.52 (42.51)	[255.0～648.0]
	投与 4 時間後	802.25±109.31	795.57 (14.00)	[631.0～947.0]
Week2 (n=8)	投与前	249.15±242.94	166.66 (133.16)	[33.4～799.0]
	投与 15 分後	410.38±157.10	384.24 (40.70)	[222.0～642.0]
	投与 4 時間後	864.88±308.11	823.80 (33.34)	[525.0～1520.0]

幾何平均値 [変動係数 (%)] は、測定値が 0 であったデータを除外して算出した。

日本人の全身型若年性特発性関節炎患者の血清中アナキンラ濃度

来院	検体採取時点	平均値±標準偏差 (µg/L)	[最小～最大]
ベース ライン (n=4)	投与前	1.06±2.13	[0.0～4.3]
	投与 15 分後	231.50±72.21	[183.0～338.0]
	投与 4 時間後	545.25±113.42	[385.0～643.0]
Week1 (n=4)	投与前	136.74±176.27	[9.1～397.0]
	投与 15 分後	450.75±218.69	[255.0～648.0]
	投与 4 時間後	777.50±109.39	[631.0～867.0]
Week2 (n=4)	投与前	102.80±71.99	[33.4～184.0]
	投与 15 分後	400.75±175.06	[247.0～642.0]
	投与 4 時間後	926.00±441.62	[525.0～1520.0]

日本人の成人発症スチル病患者の血清中アナキンラ濃度

来院	検体採取時点	平均値±標準偏差 ($\mu\text{g/L}$)	[最小～最大]
ベースライン (n=4)	投与前	1.38±2.75	[0.0～5.5]
	投与 15 分後	307.75±231.42	[114.0～622.0]
	投与 4 時間後	688.25±307.97	[430.0～1120.0]
Week1 (n=4)	投与前	420.50±255.58	[163.0～684.0]
	投与 15 分後	446.75±142.65	[276.0～589.0]
	投与 4 時間後	827.00±119.50	[708.0～947.0]
Week2 (n=4)	投与前	395.50±274.62	[184.0～799.0]
	投与 15 分後	420.00±163.39	[222.0～620.0]
	投与 4 時間後	803.75±128.53	[693.0～953.0]

全身型若年性特発性関節炎及び成人発症スチル病患者（海外第Ⅲ相検証試験、外国人のデータ）³²⁾

全身型若年性特発性関節炎及び成人発症スチル病患者 6 例*を対象に本剤を 2mg/kg/日又は 4mg/kg/日（それぞれ最大 100 又は 200mg/日）のいずれかの用量で 1 日 1 回皮下投与*したときの Week1、2、4、8 及び 12 時点のアナキンラの投与前血清中濃度（トラフ濃度）は、本剤 2mg/kg/日投与で 7.19～95.9ng/mL、4mg/kg/日投与で 80.7～885ng/mL であった。

*2mg/kg/日投与（2 例）、4mg/kg/日投与（4 例）

※本剤の承認された用法及び用量：

通常、成人及び生後 8 カ月以上かつ体重 10kg 以上の小児にはアナキンラ（遺伝子組換え）として、体重に応じて以下を皮下投与する。

体重 50kg 以上：1 回 100mg を、1 日 1 回

体重 50kg 未満：体重 1kg 当たり 1 回 2mg を 1 日 1 回、なお、16 歳未満の患者においては、効果不十分な場合は、体重 1kg 当たり 1 回最大 4mg まで増量できる。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法^{23,45)}

クリアランス、分布容積：ノンコンパートメント解析

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

日本人の健康成人 27 例にアナキンラ 1.0mg/kg (4 例)、2.0mg/kg (2 例)、3.0mg/kg (3 例)、5.0mg/kg (4 例)、7.0mg/kg (4 例)、10.0mg/kg (4 例) を 3 時間かけて単回静脈内投与^{*}したときの全身クリアランス (CL) (平均値±標準偏差) はそれぞれ 164±17mL/min、161±11mL/min、167±23mL/min、179±12mL/min、176±55mL/min、129±19mL/min (全例：163±31mL/min) であった²³⁾。

外国人の健康成人 6 例に本剤 100mg を単回皮下投与^{*}したときの皮下投与後の見かけの総クリアランス (CL/F) (平均値±標準偏差) は 170±37mL/min であった (外国人のデータ)⁴⁵⁾。

(5) 分布容積

日本人の健康成人 27 例にアナキンラ 1.0mg/kg (4 例)、2.0mg/kg (2 例)、3.0mg/kg (3 例)、5.0mg/kg (4 例)、7.0mg/kg (4 例)、10.0mg/kg (4 例) を 3 時間かけて単回静脈内投与^{*}したときの定常状態での分布容積 (V_{ss}) (平均値±標準偏差) はそれぞれ 12.0±0.9L、12.6±0.9L、15.2±1.2L、13.3±0.8L、14.3±7.5L、9.56±1.59L (全例：12.7±3.6L) であった²³⁾。

(6) その他

該当資料なし

※本剤の承認された用法及び用量：

通常、成人及び生後 8 カ月以上かつ体重 10kg 以上の小児にはアナキンラ (遺伝子組換え) として、体重に応じて以下を皮下投与する。

体重 50kg 以上：1 回 100mg を、1 日 1 回

体重 50kg 未満：体重 1kg 当たり 1 回 2mg を 1 日 1 回、なお、16 歳未満の患者においては、効果不十分な場合は、体重 1kg 当たり 1 回最大 4mg まで増量できる。

3. 母集団（ポピュレーション）解析⁴⁶⁾

(1) 解析方法

母集団薬物動態解析は、2～10mg/kg/日の用量でアナキンラの投与を受けていた全身型若年性特発性関節炎患者 22 例 [年齢の中央値 7.6 歳（範囲：2.26～16.8 歳）、体重の中央値 21kg（範囲：10～83kg）] 及び自己炎症性疾患患者 65 例 [年齢の中央値 8 歳（範囲：0.73～21 歳）、体重の中央値 21kg（範囲：4.3～60kg）]、計 87 例の小児及び青年患者から得た 148 の濃度データを用いて実施された。

薬物動態の構造モデルは、線形 1-コンパートメントモデル又は 2-コンパートメントモデル、0 次吸収モデル、トランジットコンパートメントモデル、非線形消失モデルが検討された。

薬物動態は非線形混合効果モデル（nonlinear mixed effect modelling）解析ソフトウェアである Monolix version 3.2 を用いて解析した。パラメータ推定はモデルの近似を行わず、確率的近似期待値最大化（SAEM）アルゴリズムとマルコフ連鎖モンテカルロ（MCMC）法を組み合わせ、パラメータの最尤推定量を計算することで行った。残差変動（ ϵ ）は加法誤差モデルで記述され、個体間変動（ η ）または投与間変動（ ϕ ）は指数モデルで記述された。最終モデルに関する異なる仮説を評価するために、対数尤度、赤池情報量規準（AIC）及びベイズ情報量規準（BIC）を含む尤度比検定（LRT）を行った。最終モデルの評価には正規化予測分布誤差（NPDE）指標を用いた。

(2) パラメータ変動要因

最も適合した薬物動態の構造モデルとして、線形 1-コンパートメントモデルが選択された。

母集団薬物動態解析の結果、皮下投与後の見かけの総クリアランス（CL/F）及び皮下投与後の見かけの分布容積（ V_d/F ）は、体重（BW）を唯一の有意な共変量とする以下の式で示された。

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

このモデルにより、70kg の患者における CL/F の予測値は 6.24L/h（104mL/min）であった。体重当たりの CL/F は 30kg の患者で 140mL/h/kg、10kg の患者で 250mL/h/kg と予測され、成人に比べて小児で体重当たりの CL/F が高いことが予測された。

このため、小児で成人と同じ定常状態での曝露量を得るには、体重当たりの用量を増やす必要があると予測された。体重 50kg の患者と同じ濃度を得るためには、体重 2kg 及び 10kg の患者で相対用量比をそれぞれ 3.9 倍及び 2.4 倍にする必要があり、体重範囲 2～10kg、10～50kg 及び 50～100kg で同程度の濃度を得るための相対用量比は、それぞれ約 3、2 及び 1 とされた。

4. 吸収

絶対的バイオアベイラビリティ（外国人のデータ）⁴⁷⁾

外国人の健康成人 11 例に本剤 70mg を単回皮下投与[※]したときの絶対的バイオアベイラビリティ（平均値±標準偏差）は 95.4±11.0%であった。

※本剤の承認された用法及び用量：

通常、成人及び生後 8 カ月以上かつ体重 10kg 以上の小児にはアナキンラ（遺伝子組換え）として、体重に応じて以下を皮下投与する。

体重 50kg 以上：1 回 100mg を、1 日 1 回

体重 50kg 未満：体重 1kg 当たり 1 回 2mg を 1 日 1 回、なお、16 歳未満の患者においては、効果不十分な場合は、体重 1kg 当たり 1 回最大 4mg まで増量できる。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性^{48, 49)}

静脈内投与後の初期組織分布（ラット）

雄の Sprague-Dawley ラットに ³⁵S-アナキンラ（1~2 μ Ci）を含む溶液を静脈内投与した。投与 3 分後、投与量の 43%、11%、9%、6%及び 2%が、それぞれ筋肉、腎臓、肝臓、腸及び肺に分布し、投与量の約 26%が血漿中に残存した。

定常状態の組織分布（ラット）

アナキンラ（8.35 μ g/min、又は約 1.3mg/kg/h、0.1%ラット血漿及び 3mg/mL マンニトールを含む生理食塩液に溶解）をラットの大腿静脈に持続投与した。投与 5 時間後の組織/血漿中濃度比は以下のとおりであった（細胞外液量を併せて示した）。

定常状態におけるアナキンラの組織/血漿中濃度比（ラット）

組織	組織/血漿中濃度比 (mL/g 組織、n=3)	細胞外液量 (mL/g 組織)
腎臓	4.1 \pm 3.1	0.40
肝臓	0.12 \pm 0.01	0.29
肺	0.44 \pm 0.19	0.38
腸	0.21 \pm 0.11	0.094
脳	0.10 \pm 0.03	0.015~0.035
心臓	0.21 \pm 0.03	0.30
脾臓	0.13 \pm 0.05	0.30
筋肉	0.13 \pm 0.07	0.13

平均値 \pm 標準偏差

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

本剤は天然型アミノ酸で構成されたタンパク質製剤であり、生体内ではペプチド及びアミノ酸へと分解され、再利用又は排泄されることが考えられる。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄⁵⁰⁾

尿中排泄率（ラット）

ラットにアナキンラ（1～100mg/kg）を1日2回反復皮下投与（2、20及び200mg/kg/日）した6カ月毒性試験において、1日投与量に対する24時間尿中回収率は1%以下であった。

尿中排泄率（アカゲザル）

アカゲザルにアナキンラを1日1回反復皮下投与（10、100及び200mg/kg/日）した4週間毒性試験において、1日投与量に対する2時間尿中回収率は0.026～3.2%であった。

定常状態における腎排泄（ラット）

ラットにアナキンラ（0.167mg/mL）を投与速度50 μ L/min（8.35 μ g/min又は約1.3mg/kg/h）で静脈内に持続投与した（腎血漿流量を測定するために³H PAHをアナキンラ投与液に添加）。大腿動脈及び腎静脈から2、4、5、6時間後にエチレンジアミン四酢酸含有試験管に採血し、1時間毎に尿検体を採取した。

PAHを用いて推定した腎血漿流量は26mL/min/kgであった。また、アナキンラのクリアランス（CL）は8.2mL/min/kg、腎抽出率（ER）は0.25、腎クリアランス（CLr）は6.4mL/min/kgであった。アナキンラの総血漿CLに対するCLrは0.78であり（CLr/CL=0.78）、血漿からアナキンラのCLの78%が腎臓を経て生じることが示された（いずれも平均値）。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

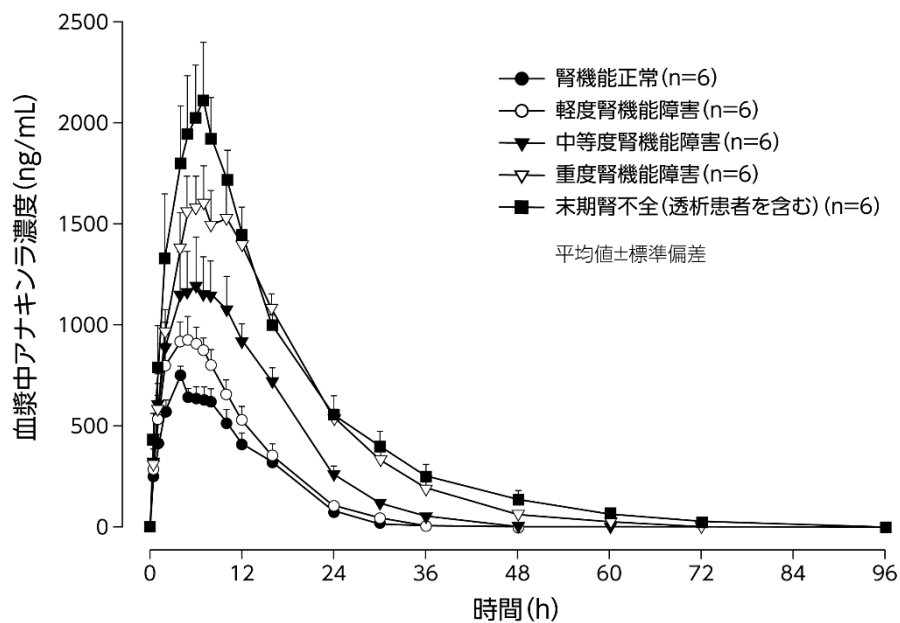
10. 特定の背景を有する患者

腎機能障害患者（外国人のデータ、海外第 I 相試験）⁴⁵⁾

異なる程度の腎機能を有する被験者 24 例及び正常な腎機能を有する被験者 6 例に本剤 100mg を単回皮下投与[※]したとき、全身曝露量は腎機能の低下に伴って増加した。皮下投与後の見かけの総クリアランス (CL/F) の低下の割合は、正常な腎機能を有する群と比較して、軽度の腎機能障害被験者 (CL_{cr} 50~80mL/min) で約 16%、中等度の腎機能障害被験者 (CL_{cr} 30~49mL/min) で約 50%、重度の腎機能障害被験者 (CL_{cr} 30mL/min 未満) で約 70%、末期腎不全被験者 (透析患者を含む) で約 75% であった。

腎機能障害を有する患者では、CL/F が低下し、全身曝露量が増加することがあるため、重度の腎機能障害を有する患者又は透析を受けている末期腎不全患者では、用量調節が必要となる可能性が示された。（「V.4. 用法及び用量に関連する注意」及び「VIII.6. (2) 腎機能障害患者」の項参照）

腎機能障害を有する被験者に本剤 100mg を単回皮下投与[※]したときの血漿中濃度推移



腎機能障害を有する被験者に本剤 100mg を単回皮下投与[※]したときの薬物動態パラメータ

	正常 (n=6)	腎機能障害の程度			末期腎不全 (n=6)	
		軽度 (n=6)	中等度 (n=6)	重度 (n=6)		
t_{max} (h) ^{a)}	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)	平均値 ±標準偏差	170±37	142±59	84.5±24.7	51.5±8.4	42.7±4.7
	幾何平均値	167	134	81.6	50.9	42.5
CL_{cr} (mL/min) ^{b)}	87~117	57~78	35~48	12~21	検出不能	

平均値±標準偏差

a) 中央値 (範囲)、b) 範囲

t_{max} : 最高濃度到達時間、 C_{max} : 最高濃度、 $t_{1/2}$: 終末相半減期、 $AUC_{0-\infty}$: 投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積、CL/F : 皮下投与後の見かけの総クリアランス、 CL_{cr} : クレアチニンクリアランス

※本剤の承認された用法及び用量 :

通常、成人及び生後 8 カ月以上かつ体重 10kg 以上の小児にはアナキンラ (遺伝子組換え) として、体重に応じて以下を皮下投与する。

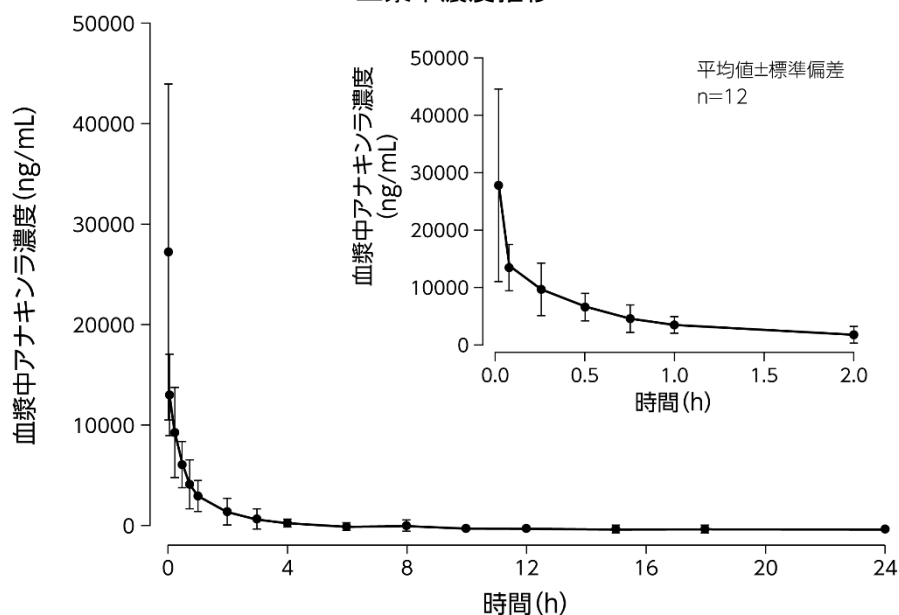
体重 50kg 以上 : 1 回 100mg を、1 日 1 回

体重 50kg 未満 : 体重 1kg 当たり 1 回 2mg を 1 日 1 回、なお、16 歳未満の患者においては、効果不十分な場合は、体重 1kg 当たり 1 回最大 4mg まで増量できる。

肝機能障害患者（外国人のデータ、海外第 I 相試験）⁵¹⁾

肝機能障害（Child 分類 Class B）を有する被験者 12 例にアナキンラ 1.0mg/kg を 1 分間かけて単回静脈内投与[※]したとき、血漿中アナキンラ濃度は三相性 [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 \pm 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。アナキンラの定常状態での分布容積 (V_{ss})（平均値 \pm 標準偏差）は $10.4\pm 3.6L$ であった。クリアランス（平均値 \pm 標準偏差）は $95.1\pm 36.3mL/min$ であった。

肝機能障害を有する被験者にアナキンラ 1.0mg/kg を単回静脈内投与[※]したときの血漿中濃度推移



肝機能障害を有する被験者にアナキンラ 1.0mg/kg を単回静脈内投与[※]したときの薬物動態パラメータ

	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)
平均値	19400	13900	95.1	10.4	0.220	0.973	3.44
標準偏差	8200	6600	36.3	3.6	0.106	0.284	0.58
最小値	11000	7040	42.0	3.68	0.0613	0.706	2.66
最大値	40900	27300	143	15.8	0.377	1.48	4.44

C_{max} ：最高濃度、 $AUC_{0-\infty}$ ：投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積、CL：クリアランス、 V_{ss} ：定常状態での分布容積、 $t_{1/2\alpha}$ ： α 相半減期、 $t_{1/2\beta}$ ： β 相半減期、 $t_{1/2\gamma}$ ： γ 相半減期

※本剤の承認された用法及び用量：

通常、成人及び生後 8 カ月以上かつ体重 10kg 以上の小児にはアナキンラ（遺伝子組換え）として、体重に応じて以下を皮下投与する。

体重 50kg 以上：1 回 100mg を、1 日 1 回

体重 50kg 未満：体重 1kg 当たり 1 回 2mg を 1 日 1 回、なお、16 歳未満の患者においては、効果不十分な場合は、体重 1kg 当たり 1 回最大 4mg まで増量できる。

小児（外国人のデータ、海外第Ⅲ相試験）³²⁾

全身型若年性特発性関節炎及び成人発症スチル病患者を対象に本剤を 2mg/kg/日又は 4mg/kg/日（それぞれ最大 100 又は 200mg/日）のいずれかの用量で 12 週間皮下投与[※]したとき、薬物動態パラメータが算出された全身型若年性特発性関節炎患者 2 例（2mg/kg/日群及び 4mg/kg/日群各 1 例）の結果は以下のとおりであった。

全身型若年性特発性関節炎患者に本剤を反復皮下投与[※]したときの Week12 の薬物動態パラメータ

投与群	投与量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	V _d /F (mL/kg)	CL/F (mL/h/kg)	CL/F (mL/h)	t _{1/2} (h)
2mg/kg	40	1060	2.117	7375.769	1322.098	203.115	5423.163	4.512
4mg/kg [※]	50	2920	4.000	29590.746	1186.945	138.501	1689.717	5.940

C_{max}：最高濃度、t_{max}：最高濃度到達時間、AUC_{0-24h}：投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積、V_d/F：皮下投与後の見かけの分布容積、CL/F：皮下投与後の見かけの総クリアランス、t_{1/2}：終末相半減期

※本剤の承認された用法及び用量：

通常、成人及び生後 8 カ月以上かつ体重 10kg 以上の小児にはアナキンラ（遺伝子組換え）として、体重に応じて以下を皮下投与する。

体重 50kg 以上：1 回 100mg を、1 日 1 回

体重 50kg 未満：体重 1kg 当たり 1 回 2mg を 1 日 1 回、なお、16 歳未満の患者においては、効果不十分な場合は、体重 1kg 当たり 1 回最大 4mg まで増量できる。

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

1.1 本剤投与により、敗血症を含む重篤な感染症等があらわれることがあり、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ本剤を投与すること。また、本剤投与において、重篤な感染症等の副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで投与し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者に注意を与えること。[1.2、2.2、8.1、8.2、8.6、9.1.1、11.1.1 参照]

1.2 重篤な感染症

ウイルス、細菌及び真菌等による重篤な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発現に注意し、本剤投与後に感染の徴候又は症状があらわれた場合には、直ちに担当医に連絡するよう患者を指導すること。[1.1、2.2、8.1、8.2、9.1.1、11.1.1 参照]

1.3 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師が使用すること。
[8.10 参照]

(解説)

1.1 免疫抑制作用を有する生物製剤の添付文書を参考に設定した。

1.2 免疫抑制作用を有する生物製剤の添付文書を参考に設定した。

1.3 本剤の適応疾患に対しての使用にあたっては、十分な知識・経験をもつ医師により使用することが重要であることから、類薬の記載を参考に設定した。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分又は大腸菌由来のタンパク質に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 重篤な感染症の患者 [感染症が悪化するおそれがある。] [1.1、1.2、8.1、8.2、9.1.1、11.1.1 参照]

2.3 活動性結核の患者 [症状が悪化するおそれがある。] [8.3、9.1.2 参照]

(解説)

2.1 医薬品の一般的な注意として本剤の CCDS に基づいて設定した。

2.2 重篤な感染症の患者では、本剤投与後に感染症の症状が悪化する可能性があることから設定した。

2.3 活動性結核の患者では、本剤投与後に結核の症状が悪化する可能性があることから設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1** 臨床試験において、上気道感染等の感染症が報告されており、重篤な感染症も報告されているため、本剤投与中は感染症の発現、再発及び増悪に十分注意すること。[1.1、1.2、2.2、8.2、9.1.1、11.1.1 参照]
- 8.2** 本剤により感染に対する炎症反応が抑制される可能性があるため、本剤投与中は患者の状態を十分に観察すること。[1.1、1.2、2.2、8.1、9.1.1、11.1.1 参照]
- 8.3** 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部 X 線（レントゲン）検査に加えインターフェロニン遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、本剤投与中も、胸部 X 線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状（持続する咳、体重減少、発熱等）が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は、結核の治療を優先し、本剤を投与しないこと。[2.3、9.1.2 参照]
- 8.4** 本剤投与により好中球減少があらわれることがあるので、初回投与前、概ね投与 1 カ月後、及びその後本剤投与中は定期的に好中球数を測定すること。[9.1.3、11.1.2 参照]
- 8.5** 本剤を含む IL-6 及び IL-1 阻害薬で治療されている全身型若年性特発性関節炎及び成人発症スチル病患者において、肺胞蛋白症、肺高血圧症、間質性肺疾患が報告されている。本剤と肺関連事象との関連性は明らかではないが、肺関連事象の発現には注意すること。
- 8.6** 本剤を投与された患者において、悪性腫瘍が報告されている。本剤を含む抗 IL-1 製剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。[1.1 参照]
- 8.7** 本剤投与中に急性肝不全を含む非感染性肝炎が報告されている。肝関連有害事象は、全身型若年性特発性関節炎、成人発症スチル病やマクロファージ活性化症候群の悪化に関連することが知られており、その多くは本剤投与開始 1 カ月以内に発現している。本剤投与開始後は定期的に肝機能検査を実施し、患者の状態を十分に観察すること。[9.3、16.6.2 参照]
- 8.8** 本剤投与中は生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため、生ワクチンの接種は行わないこと。
- 8.9** 抗リウマチ生物製剤による B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているので、本剤投与に先立って、B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。[9.1.4 参照]
- 8.10** 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督の下で投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、投与方法等について十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者又はその保護者が理解し、患者又はその保護者が確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。自己投与の適用後、感染症等の本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、医療施設へ連絡するよう患者に指導を行うこと。使用済みの注射器等を再使用しないように患者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みの注射器等を廃棄する容器を提供すること。[1.3 参照]

(解説)

- 8.1** 本剤の CCDS に基づいて設定した。本剤による影響を考慮し、感染症の症状や徴候に十分に注意し、治療の継続の可否の検討や適切な処置をする必要があるため設定した。
- 8.2** 免疫抑制作用を有する生物製剤の添付文書を参考に設定した。
- 8.3** 本剤の CCDS 及び類薬に基づいて設定した。

- 8.4 本剤の CCDS に基づいて設定した。好中球減少症の患者は易感染性状態であることから治療開始に当たっては、本剤投与の必要性を十分に考慮すべきであることから設定した。
- 8.5 本剤と肺関連事象との関連性は確立されていないが、情報として本剤の CCDS に基づいて設定した。
- 8.6 免疫調節作用を持つ製剤において悪性腫瘍は潜在的リスクとして考えられるため設定した。
- 8.7 本剤の CCDS に基づいて設定した。本剤投与中に急性肝不全を含む非感染性肝炎が報告されており、その多くは本剤投与開始1カ月以内に発現していることから、本剤投与開始後最初の1カ月間の肝酵素の定期的検査を実施することが重要であることから設定した。
- 8.8 本剤の CCDS に基づいて設定した。本剤投与中に生ワクチンを投与した場合の生ワクチンの効果や二次感染のリスクは不明なため設定した。
- 8.9 免疫抑制作用を有する生物製剤の添付文書を参考にして設定した。
- 8.10 本剤は自己投与が可能な薬剤であり、自己投与の適用にあたっての一般的な注意として設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者

感染症が悪化するおそれがある。[1.1、1.2、2.2、8.1、8.2、11.1.1 参照]

9.1.2 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者

結核の診療経験がある医師に相談すること。結核を活動化させるおそれがある。以下のいずれかの患者には、原則として抗結核薬を投与した上で、本剤を投与すること。

- ・胸部画像検査で陈旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
- ・結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
- ・インターフェロノンγ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
- ・結核患者との濃厚接触歴を有する患者 [2.3、8.3 参照]

9.1.3 好中球減少症の患者

感染症を発症するリスクが増大するおそれがある。[8.4、11.1.2 参照]

9.1.4 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）

最新のB型肝炎治療ガイドラインを参考に肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。[8.9 参照]

(解説)

9.1.1 本剤の CCDS 及び類薬に基づいて設定した。

9.1.2 本剤の CCDS 及び類薬に基づいて設定した。

9.1.3 本剤の CCDS に基づいて設定した。好中球減少症の患者は易感染性状態であることからこれらの患者に対しては感染症を発症するリスクが増大するおそれがあるため、注意喚起した。

9.1.4 免疫抑制作用を有する生物製剤の添付文書を参考に設定した。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス値が 30mL/min 未満）又は末期腎不全患者（透析患者を含む）

本剤の処方用量の隔日投与を検討すること。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[7.2、16.6.1 参照]

9.2.2 中等度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス値が 30mL/min 以上 50mL/min 未満）

本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[7.2、16.6.1 参照]

（解説）

9.2 本剤の CCDS に基づいて設定した。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）

重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。[8.7、16.6.2 参照]

（解説）

重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していないため、注意喚起した。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

（解説）

本剤の CCDS に基づいて設定した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本薬のヒト乳汁への移行は不明である。

（解説）

本剤の CCDS に基づいて設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、又は生後 8 カ月未満の乳児に対する安全性及び有効性を検討することを目的とした臨床試験は実施していない。

（解説）

スチル病患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（Sobi.ANAKIN-301 試験）及び全身型若年性特発性関節炎及び成人発症スチル病患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（Sobi.ANAKIN-303 試験）において、これらの患者に対し本剤の安全性及び有効性は検討されていないことから設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

十分な観察を行い、感染症等の副作用の発現に留意すること。一般に高齢者は生理機能が低下しているので注意すること。

(解説)

本剤の CCDS に基づき一般的な注意として設定した。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤と他の薬剤との相互作用を検討した臨床試験は実施されていない。

代謝酵素チトクローム P450 (CYP450) の発現は、IL-1 等の炎症性サイトカインにより抑制されているとの報告があり、本剤の IL-1 受容体拮抗作用により、CYP450 の発現が増加する可能性がある。CYP450 により代謝され、治療域が狭い薬剤 (ワルファリンなど) と併用する場合には、これらの薬剤の効果や血中濃度に関するモニタリングを行い、必要に応じて投与量を調節すること。

(解説)

本剤の CCDS に基づいて設定した。本剤は、遺伝子組換えヒトインターロイキン-1 (IL-1) 受容体拮抗薬であり、本剤の薬理学的作用によって、CYP450 により代謝される薬剤、特に治療域が狭い薬剤と併用する場合、相互作用の発現に注意が必要であることから設定した。

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
TNF- α 阻害剤 (エタネルセプト等)	重篤な感染症、好中球減少症の発現頻度の増加が認められているため、これらの薬剤と本剤との併用は行わないことが望ましい。	共に免疫抑制作用を有するため。

(解説)

本剤の CCDS 及び類薬を参考に設定した。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(解説)

副作用に対する一般的な注意として記載した。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な感染症（頻度不明）

蜂巣炎、肺炎、骨及び関節の感染症、サイトメガロウイルス肝炎、日和見感染症等の重篤な感染症があらわれることがある。[1.1、1.2、2.2、8.1、8.2、9.1.1 参照]

11.1.2 好中球減少症（頻度不明）

発熱性好中球減少症を含む好中球減少症があらわれることがある。[8.4、9.1.3 参照]

11.1.3 薬剤性過敏症症候群（頻度不明）

初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。なお、ヒトヘルペスウイルス 6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

11.1.4 アナフィラキシー（頻度不明）

アナフィラキシー反応や血管性浮腫を含む重度のアレルギー反応があらわれることがある。

（解説）

11.1.1～11.1.2 スチル病患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（Sobi.ANAKIN-301 試験）及び全身型若年性特発性関節炎及び成人発症スチル病患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（Sobi.ANAKIN-303 試験）で発現した副作用及び本剤の CCDS に基づいて設定した。

11.1.3 本剤の CCDS に基づいて設定した。スチル病患者において、IL-1 阻害剤で治療された患者に薬剤性過敏症症候群が報告されており、発現した場合は致命的な経過をたどることがあるため、薬剤性過敏症症候群の徴候及び症状が認められ、本剤以外の原因が特定できない場合には、本剤の投与を中止して別の治療選択肢を検討することが重要であることから設定した。

11.1.4 スチル病患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（Sobi.ANAKIN-301 試験）及び全身型若年性特発性関節炎及び成人発症スチル病患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（Sobi.ANAKIN-303 試験）で発現した副作用及び本剤の CCDS に基づいて設定した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	10%以上	頻度不明
一般・全身障害 および投与部位の状態	注射部位反応（紅斑、疼痛等） (75%)	
免疫系障害		アレルギー反応（蕁麻疹、掻痒等）
血液およびリンパ系障害		血小板減少症
神経系障害		頭痛
肝胆道系障害		肝酵素上昇 非感染性肝炎
皮膚および皮下組織障害		発疹 注射部位アミロイド沈着
臨床検査		血中コレステロール増加

（解説）

スチル病患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（Sobi.ANAKIN-301 試験）及び全身型若年性特発性関節炎及び成人発症スチル病患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（Sobi.ANAKIN-303 試験）で発現した副作用及び本剤の CCDS に基づいて設定した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 投与前に冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくこと。本剤を振り混ぜないこと。

14.1.2 本剤は無色～白色の澄明な液であり、半透明～白色のタンパク質性粒子が含まれることがある。投与前に薬液を目視で確認し、変色している場合には、本剤を使用しないこと。

14.1.3 100mg (プレフィルドシリンジ1本)未満の用量を調製する場合は、あらかじめプレフィルドシリンジ内の過量の薬液を廃棄して、シリンジ内に残った必要投与量を投与すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 皮下注射は、腹部、大腿部、上腕部、臀部等に行い、投与毎に注射部位を変えること。注射部位アミロイド沈着が報告されているため、同一部位へ繰り返し注射は行わないこと。皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発赤、硬結等）への注射は避けること。

14.2.2 本剤は1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

(解説)

14.1.1 本剤のCCDSに基づいて設定した。

14.1.2 本剤のCCDSに基づき、既存の皮下注ペン及びシリンジ製剤の記載を参考に設定した。

14.1.3 本剤は、目盛り付きプレフィルドシリンジに充填した状態で供給される。本剤を体重50kg未満の患者に投与する場合、プレフィルドシリンジをそのまま投与すると過量投与になるおそれがあることから、本剤投与前に、あらかじめ体重に基づき計算した量になるまで薬液を廃棄し、必要量のみ投与するため、設定した。

14.2.1 本剤のCCDSに基づいて設定した。また、本剤はプレフィルドシリンジ製剤であるため一般的注意を記載した。

14.2.2 本剤はプレフィルドシリンジ製剤であるため一般的注意を記載した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤を高用量で長期間投与し、注射部位アミロイド沈着を呈した新生児期発症多臓器系炎症性疾患／慢性乳児神経皮膚関節症候群患者において、全身性 IL-1 受容体拮抗タンパク質アミロイドーシスの発生が報告されている。本剤と全身性 IL-1 受容体拮抗タンパク質アミロイドーシスとの関連性は確立されていないが、注射部位アミロイド沈着が確認された患者においては全身性アミロイドーシスの早期検出のため、尿蛋白のモニタリングを行うことが望ましい。

15.1.2 外国人スチル病患者を対象とした試験 (Sobi.ANAKIN-301 試験) では、抗アナキンラ抗体は、6 例全例にみられたが、中和抗体は認められなかった³²⁾。日本人全身型若年性特発性関節炎及び成人発症スチル病患者を対象とした臨床試験 (Sobi.ANAKIN-303 試験) では、コア期で 15 例中 14 例 (93.3%) [非盲検投与期間でのアナキンラ投与継続群 8 例 (100%)、非盲検投与期間でのアナキンラ投与切替え群 6 例 (85.7%)、以下同順] に少なくとも 1 つの検体で抗アナキンラ抗体がみられ、中和抗体は 6 例 (40.0%) [3 例 (37.5%)、3 例 (42.9%)] に認められた²⁵⁾。

いずれの試験でも抗アナキンラ抗体及び中和抗体の発現による有効性及び安全性に対する影響を示唆する成績は得られていない。

(解説)

15.1.1 本剤の適応疾患以外での海外臨床試験における情報として本剤の CCDS に基づいて設定した。

15.1.2 抗薬物抗体が産生される可能性があることから設定した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験⁵²⁾

臓器系	動物種	投与経路	投与量/濃度	結果
一般的な活動・行動	マウス 雄 6 匹/群	静脈内投与	0、70、200、 720mg/kg	影響なし
中枢神経系	マウス 雄 6 匹/群	静脈内投与	0、20、70、 200mg/kg	チオペンタール誘発睡眠時間：影響なし 鎮痛、抗けいれん、けいれん誘発作用：なし
消化器系				腸内炭末輸送：影響なし
中枢神経系	ラット 雄 6 匹/群	静脈内投与	0、20、70、 200mg/kg	体温：影響なし
腎機能				尿量、尿中電解質、N-アセチル-β-グルコサミニダーゼ、クレアチニンクリアランス：影響なし
呼吸器系	ビーグル犬 雄 3 匹	静脈内投与	0、10、30、 90mg/kg (漸増)	呼吸数：影響なし
心血管系				心拍数、血流量、収縮期/拡張期血圧、平均血圧、心電図：影響なし
自律神経系・平滑筋	単離した モルモット回腸	<i>ex vivo</i>	0、0.1、0.3、 0.9mg/mL	回腸の自発運動、アセチルコリン、ヒスタミン及びバリウム誘発収縮：影響なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁵³⁾

動物種 例数/群	投与経路	投与量 (mg/kg)	致死量 (mg/kg)	主な所見
ラット 雌雄各 5	静脈内	0、1.5、15、150、 720	>720	投与に関連した所見はみられ なかった
カニクイザル 雌 2	静脈内	0、1.5、15、150 (漸増)	>150	投与に関連した所見はみられ なかった

(2) 反復投与毒性試験⁵⁴⁾

動物種 例数/群	投与経路 投与回数 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット 雌雄各 10	皮下 1日2回 2週間	0、5、20、80	80	体重に対する雄の精巣相対重量 (5mg/kg/日以上)及び脳相対重 量(20mg/kg/日以上)の減少が認 められたが、これらの器官重量 の減少はアナキンラ投与による ものではないと結論付けられた
ラット 雌雄各 10	皮下 1日4回 1週間又は 2週間	0、120	120	投与部位の炎症
ラット 毒性(中間剖検群): 雌雄各 5 毒性(主試験群): 雌雄各 10 回復:雌雄各 5	皮下 1日2回 4又は 26週間、 回復期間: 1カ月	0、2、20、200	20	<投与後4週> 2mg/kg/日以上:蜂巣炎 200mg/kg/日:同じ週例及び系統 の動物の許容範囲内の白血球 数増加(雄)、ALT増加(雄)、 AST増加(雌) <投与後4~26週> 2mg/kg/日以上:軽度な体重増加 (雄)、摂食量の増加(雄)、尿タ ンパクの増加 <26週間投与後> 2mg/kg/日:脳重量に対する肝相 対重量の増加(雄) 2mg/kg/日以上:投与部位の混合 細胞浸潤の発現頻度増加 20mg/kg/日:肝臓の絶対重量、 体重及び脳重量それぞれに対 する相対重量の増加(雌) 20mg/kg/日以上:腎臓の間質性 単核細胞浸潤の増加 200mg/kg/日:尿タンパク増加、 腎臓重量の増加(絶対重量及び 脳重量に対する相対重量) (雄)、肝重量の増加(絶対重量 及び脳重量に対する相対重 量)、慢性進行性腎症の発現率 の増加 <回復性> 上記所見において回復性あり

動物種 例数/群	投与経路 投与回数 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット 雌雄各 3	静脈内 1日1回 2週間	0、0.047、0.231、 1.17	1.17	投与に関連した毒性は認められなかった
ラット 雌雄各 5	静脈内 1日1回 2週間	0、2、5、20	20	投与に関連した毒性は認められなかった
ラット 毒性：雌 5 毒性動態：雌 12	アナキンラ：皮下 MTX：経口 4週間	アナキンラ：0、 1*、10、100 MTX：0、0.04、 0.2	アナキンラ 単独投与： 100	アナキンラ 1mg/kg/日：皮膚蒼白 アナキンラ 10mg/kg/日+MTX 0.2mg/kg/日：皮膚蒼白 アナキンラ 100mg/kg/日：皮下 投与部位の慢性活動性炎症の 増加 アナキンラ 100mg/kg/日+ MTX 0.2mg/kg/日：皮膚蒼白、骨 髄の細胞減少、皮下投与部位の 慢性活動性炎症の増加
ラット 毒性：雌雄各 10 回復：雌雄各 10 (0、30mg/kg/日)	静脈内 1日1回 2週間、 回復期間： 4週間	0、3、10、30	投与部位：10 全身：30	30mg/kg/日：血管周囲炎症の発 現率の軽度な増加 回復性：上記所見において回復 性あり
ラット 雌雄各 10	静脈内 2週間	0、30	30	30mg/kg/日：投与部位の軽微な 亜急性炎症
ラット 雌雄各 10	吸入(鼻部 のみ) 1日2時間 2週間	0、7.5、75mg/m ³ (肺内沈着量： 0、0.33、 3.2mg/kg/日)	3.2	投与に関連した毒性は認められ なかった
アカゲザル 雌雄各 3	皮下 1日2回 2週間	0、5、20、80	投与部位：5 全身：80	20mg/kg/日以上：投与部位の軽 微な慢性炎症
アカゲザル アナキンラ群：雄 3 対照群：雄 2	静脈内 1週間	0、150	150	投与に関連した毒性は認められ なかった
カニクイザル 雄 3	静脈内 1日1回 2週間	0、0.1、1.0、10	10	投与に関連した毒性は認められ なかった
アカゲザル 毒性：雌雄各 3 回復：雌雄各 3 (0、 30mg/kg/日)	静脈内 1日2回 2週間、 回復期間： 4週間	0、3、10、30	30	投与に関連した毒性は認められ なかった

*トキシコキネティクス試験動物 12 例

(3) 遺伝毒性試験⁵⁵⁾

- i) 細菌を用いた復帰突然変異試験：ネズミチフス菌のヒスチジン要求性菌株、並びに大腸菌試験菌株を用いてアナキンラの復帰突然変異誘発能を検討した結果、代謝活性化の有無にかかわらず陽性反応は認められなかった。
- ii) 染色体異常試験：CHO 細胞を用いてアナキンラの染色体異常誘発能を検討した結果、代謝活性化の有無にかかわらず陽性反応は認められなかった。
- iii) マウスリンフォーマ TK 試験：アナキンラによる L5178Y チミジン⁺マウスリンフォーマ細胞のチミジンキナーゼ遺伝子座における突然変異誘発能を検討した結果、代謝活性化の有無にかかわらず陽性反応は認められなかった。
- iv) マウス小核試験：雌雄マウスにアナキンラを単回皮下投与して小核誘発性を検討した結果、骨髄中の小核を有する多染性赤血球の発生率の有意な増加を誘発せず、陰性であると結論付けられた。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験⁵⁶⁾

動物種 例数/群	投与 経路	投与回数 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
受胎能、胚・胎児発生、並びに出生前及び出生後の発生に関する試験					
ラット 雌雄各 40	皮下	1日2回 雄：交配前 64 日 —試験 85 日 雌：交配前 15 日 —交配、妊娠及び 授乳期間を通して 剖検前日	0、12.5、50、 200	—	交尾率、受胎率、発情周期、交尾 成立時間、妊娠期間及び妊娠率 に影響は認められず、長期分娩や 異常な営巣行動の徴候はいずれ の試験群にも認められなかった。 アナキンラ投与群の胎児に奇形 や変異は観察されなかった。剖 検では被験物質に関連した異常 は認められなかった。アナキン ラを 200mg/kg/日まで皮下投与 した結果、F ₀ 世代に毒性及び生 殖能の障害は見られず、F ₁ 世代 の生存性及び発育にも影響は認 められなかった。
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験					
ラット 雌雄各 25	皮下	1日1回 雄：交配前 29 日 —剖検前日 雌：交配前 14 日 —妊娠 7 日	0、10、100、 200	母動物の毒 性及び生殖 能：200	生殖パラメーター（交尾率、受胎 率、発情周期及び交尾成立日数）、 及び精子形成エンドポイント （精巣及び精巣上体中精子数、 精子形成率、精子運動能、精子 形態）への影響は認められなかった。
胚・胎児発生に関する試験					
ラット 雌 40	皮下	1日2回 妊娠 6—17 日	0、12.5、50、 200	母動物への 毒性、発生毒 性及び催奇 形性：200	F ₀ 母動物の体重、体重増加量、 摂餌量、妊娠期間、同腹児回収 及び剖検所見に意味のある群 間差は認められなかった。分娩 遅延、異常な営巣行動は認めら れなかった。胎児に奇形及び変 異は見られなかった。 F ₁ 児の生存率、体重、外表観察 所見及び剖検所見に影響は認 められなかった。発達、機能及 び行動検査では障害の徴候は 認められなかった。F ₁ 世代にお ける生殖能の低下の徴候は見 られず、交尾率、受胎率、交尾 成立時間、妊娠期間に群間差は なく、分娩遅延や異常な営巣行 動は認められなかった。 F ₂ 児の生存率、体重、外表観察 所見、剖検所見は、授乳期間を 通じて群間に差はなかった。
ウサギ 雌 20	皮下	1日2回 妊娠 6—18 日	0、12.5、50、 200	母動物への 全身性毒性、 発生毒性及 び催奇形性： 200	母体への毒性は認められなか った。帝王切開データに影響は 認められず、胎児の奇形・変異 は認められなかった。

出生前及び出生後の発生に関する試験					
ラット 雌 25	皮下	1日2回 妊娠 6日—授乳 20日	0、12.5、50、 200	母動物の毒 性及び発生 毒性：200	F ₀ 母動物の体重、体重増加量、 摂餌量、妊娠期間、分娩、営巢 行動、剖検所見に意義のある変 化は認められなかった。 F ₁ 出生児の生存率、性比、外表 観察、発達、機能及び行動検査、 剖検所見に影響は認められな かった。 F ₁ 出生児の発育期及び生殖期 に、毒性徴候や意味のある体重 及び体重増加量の差は認めら れなかった。 F ₁ 世代の交尾率、受胎率、交尾 成立時間及び妊娠期間に意義 のある変化は認められなかった。 F ₁ 雌では分娩遅延は認められず、 異常な営巢行動も見られなかった。 F ₂ 世代の生存率、体重、外表観 察所見、性比、剖検所見に、群 間差はなかった。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性^{57, 58)}

i) 幼若動物を用いた試験

アナキンラ（0、20、60及び200mg/kg/日）を雌雄各20例の幼若ラットに出生後7日（出生日：0日）から少なくとも出生後44日まで皮下投与した結果、雄では200mg/kg/日群、雌では60及び200mg/kg/日群で、被毛染色及び湿潤の増加が観察されたが、全例で休薬により回復した。

海馬依存性記憶・学習機能検査に有害影響の徴候は認められなかった。

ii) 免疫機能に及ぼす影響

雌ラット（12例/群/相*）にIL-1Ra（0、20、200mg/kg/日、21日間皮下投与）、PEG-sTNF-RI（0、5、50mg/kg/日、1、4、8、11、15及び18日に皮下投与）及び両薬物を併用投与した結果、アナキンラ単独投与では、NK細胞活性の軽度な増強を除き、免疫系の構造及び機能への影響は限定的であった。

PEG-sTNF-RI投与で見られた免疫調節作用（リンパ球数の増加、脾臓及び胸腺細胞数の減少、分裂促進刺激後のリンパ球増殖の散発的な減少、脾臓の絶対及び相対重量の減少（免疫化した動物のみ）、AFC誘導の軽度な減少など）で、アナキンラとの併用投与により増悪したものは認められなかった。

*第1相：NK細胞応答アッセイ、マイトジェン反応の*in vitro*評価、血清及び抗体分析、脾臓及び胸腺の細胞密度及び生存率、脾臓及び胸腺重量、血液学的検査

*第2相：抗ヒツジ赤血球抗体産生細胞（AFC）アッセイ、脾臓の細胞密度及び生存率、脾臓重量

iii) 細菌クリアランス及び臓器中コロニー形成に及ぼす影響

アナキンラ (0、173、346mg/kg/日) 投与開始から 2 時間後に大腸菌 (0.6×10^7 CFU) を静脈内投与した雄ラット (10 例/群) における、アナキンラの 72 時間静脈内持続投与による細菌クリアランス及び臓器中コロニー形成に及ぼす影響を検討した。その結果、アナキンラ 346mg/kg/日群では 0 mg/kg/日群と比較して、血液及び臓器中コロニー形成の発現率の増加、並びに脾臓中 CFU/gm 数の有意な増加が認められた (フィッシャーの直接確率検定: $p=0.020$ 、Wilcoxon の順位和検定: $0.01 < p < 0.05$)。

大腸菌感染による死亡は認められなかった。

アナキンラ (0、173、346mg/kg/日) 投与開始から 2 時間後に黄色ブドウ球菌 (10^8 CFU) を静脈内投与した雄ラット (10 例/群) における、アナキンラの 72 時間静脈内持続投与による細菌クリアランス及び臓器中コロニー形成に及ぼす影響を検討した結果、血液中 CFU/mL、脾臓及び肝臓中 CFU/gm の変化は認められなかった。

黄色ブドウ球菌感染による死亡は認められなかった。

アナキンラ (0、173、346mg/kg/日) 投与開始から 2 時間後にリステリア菌 (3.0×10^6 CFU) を静脈内投与した雄ラット (10 例/群) における、アナキンラの 72 時間静脈内持続投与による細菌クリアランス及び臓器中コロニー形成に及ぼす影響を検討した結果、脾臓中 CFU/gm は 173mg/kg/日で減少し、346mg/kg/日で増加した。肝臓中 CFU/gm は 173mg/kg/日で減少した。

リステリア菌感染による死亡は認められなかった。

iv) PEG-sTNF-RI 併用による影響

カニクイザルを用いてアナキンラ (0、100mg/kg、1 日 1 回皮下投与)、PEG-sTNF-RI (0、1、5、25mg/kg、週 1 回皮下投与) を 1 カ月間単独又は併用投与した結果、両薬物の併用投与では相互作用毒性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：キネレット®皮下注 100mg シリンジ

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：アナキンラ（遺伝子組換え）

2. 有効期間

有効期間：36 箇月

3. 包装状態での貯法

2～8℃に保存

4. 取扱い上の注意

20. 取り扱い上の注意

20.1 外箱開封後は遮光して保存すること。

20.2 凍結を避け、2～8℃で冷蔵保存すること。やむを得ず冷蔵保存できない場合には室温で最大 72 時間保存できるが、再び冷蔵庫に戻さないこと。

20.3 本剤は単回使用のため、再滅菌・再使用せず、使用済みのプレフィルドシリンジは適切に廃棄すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド : あり

くすりのしおり : あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：カナキヌマブ（遺伝子組換え）、トシリズマブ（遺伝子組換え）

7. 国際誕生年月日

2001 年 11 月 14 日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
2026 年 6 月 19 日	30800AMX00148000	薬価基準未収載	—

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

12年：2026年6月19日～2038年6月18日（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

薬価基準未収載

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
キネレット®皮下注 100mg シリンジ	薬価基準未収載	—	—	薬価基準未収載

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Fautrel B, et al. *Ann Rheum Dis.* 2024; 83(12): 1614-1627. (PMID: 39317417) (著者にSobi社との利益相反を申告している者が含まれる。)
- 2) 難病情報センターホームページ (<https://www.nanbyou.or.jp/entry/3946>) から引用 (アクセス日: 2026年6月19日)
- 3) 難病情報センターホームページ (<https://www.nanbyou.or.jp/entry/282>) から引用 (アクセス日: 2026年6月19日)
- 4) Nigrovic PA. *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66(6): 1405-1413. (PMID: 24623686)
- 5) Cabane J, et al. *Ann Rheum Dis.* 1990; 49(5): 283-285. (PMID: 2344206)
- 6) Oen K, et al. *J Rheumatol.* 2002; 29(9): 1989-1999. (PMID: 12233897)
- 7) Lenert A, et al. *Semin Arthritis Rheum.* 2016; 45(6): 711-716. (PMID: 26672682)
- 8) Ravelli A, et al. *J Pediatr.* 2005; 146(5): 598-604. (PMID: 15870661)
- 9) Ravelli A, et al. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68(3): 566-576. (PMID: 26314788)
- 10) Néel A, et al. *Crit Care.* 2018; 22(1): 88. (PMID: 29642928)
- 11) Bindoli S, et al. *ACR Open Rheumatol.* 2025; 7(10): e70106. (PMID: 41040000)
- 12) Palomo J, et al. *Cytokine.* 2015; 76(1): 25-37. (PMID: 26185894)
- 13) Dinarello CA, et al. *Nat Rev Drug Discov.* 2012; 11(8): 633-652. (PMID: 22850787)
- 14) Onel KB, et al. *Arthritis Rheumatol.* 2022; 74(4): 553-569. (PMID: 35233993)
- 15) DeWitt EM, et al. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012; 64(7): 1001-1010. (PMID: 22290637)
- 16) Kimura Y, et al. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014; 66(9): 1430-1431. (PMID: 24719268)
- 17) Zeff A, et al. *J Clin Rheumatol.* 2009; 15(4): 161-164. (PMID: 19363453)
- 18) Nigrovic PA, et al. *Arthritis Rheum.* 2011; 63(2): 545-555. (PMID: 21280009)
- 19) Quartier P, et al. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70(5): 747-754. (PMID: 21173013)
- 20) Vastert SJ, et al. *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66(4): 1034-1043. (PMID: 24757154)
- 21) Nordström D, et al. *J Rheumatol.* 2012; 39(10): 2008-2011. (PMID: 22859346)
- 22) Hong D, et al. *Drug Des Devel Ther.* 2014; 8: 2345-2357. (PMID: 25473268)
- 23) 参考資料 (社内資料、承認審査過程で評価された試験成績) : 国内第Ⅰ相試験 (0541 試験) (2026年6月19日承認、CTD2.7.6.5、2.7.2.2.1.1.2)
- 24) 参考資料 (社内資料、承認審査過程で評価された試験成績) : 海外第Ⅱ相試験 (990758 試験) (2026年6月19日承認、CTD2.7.6.8)
- 25) 承認時評価資料 (社内資料) : 国内第Ⅲ相試験 (Sobi. ANAKIN-303 試験) (2026年6月19日承認、CTD2.7.2.2.1.4.1)
- 26) Petty RE, et al. *J Rheumatol.* 2004; 31(2): 390-392. (PMID: 14760812)
- 27) Yamaguchi M, et al. *J Rheumatol.* 1992; 19(3): 424-430. (PMID: 1578458)
- 28) Giannini EH, et al. *Arthritis Rheum.* 1997; 40(7): 1202-1209. (PMID: 9214419)
- 29) Ruperto N, et al. *Ann Rheum Dis.* 1998; 57(1): 38-41. (PMID: 9536821)
- 30) Felson DT, et al. *Arthritis Rheum.* 1993; 36(6): 729-740. (PMID: 8507213)
- 31) Felson DT, et al. *Arthritis Rheum.* 1995; 38(6): 727-735. (PMID: 7779114)
- 32) 承認時評価資料 (社内資料) : 海外第Ⅲ相試験 (Sobi. ANAKIN-301 試験) (2026年6月19日承認、CTD2.7.2.2.1.4.2)
- 33) Consolaro A, et al. *Arthritis Rheum.* 2009; 61(5): 658-666. (PMID: 19405003)
- 34) Sawhney S, et al. *Indian J Pediatr.* 2010; 77(10): 1183-1189. (PMID: 20938818)
- 35) Nordal EB, et al. *Pediatric Rheumatology.* 2011; 9(Suppl 1): P155. (PMCID: PMC3194508)
- 36) 参考資料 (社内資料、承認審査過程で評価された試験成績) : 海外市販後臨床試験 (Sobi. ANAKIN-302 試験) (2026年6月19日承認、CTD2.7.6.10)
- 37) Hannum CH, et al. *Nature.* 1990; 343 (6256) : 336-340. (PMID: 2137200)

- 38) 参考資料（社内資料、承認審査過程で評価された試験成績）：アナキンラの細胞表面 IL-1 受容体への結合特性 (*in vitro*) (2026年6月19日承認、CTD2.6.2.2.5.1)
- 39) Dripps DJ, et al. J Biol Chem. 1991; 266(16): 10331-10336. (PMID: 1828071)
- 40) 参考資料（社内資料、承認審査過程で評価された試験成績）：IL-1 誘発プロスタグランジン及びコラゲナーゼ産生に対する抑制作用 (*in vitro*) (2026年6月19日承認、CTD2.6.2.2.6.10)
- 41) Arend WP, et al. J Clin Invest. 1990; 85(5): 1694-1697. (PMID: 2139669)
- 42) 参考資料（社内資料、承認審査過程で評価された試験成績）：IL-1 誘発胸腺細胞増殖作用に対する抑制 (2026年6月19日承認、CTD2.6.2.2.6.5)
- 43) 参考資料（社内資料、承認審査過程で評価された試験成績）：*In vivo*での IL-1 作用に対するアナキンラの抑制作用（ウサギ） (2026年6月19日承認、CTD2.6.2.2.7.1)
- 44) von Uexkull C, et al. Immunology. 1992; 77(4): 483-487. (PMID: 1493919)
- 45) 参考資料（社内資料、承認審査過程で評価された試験成績）：海外第 I 相試験 (20000268 試験) (2026年6月19日承認、CTD2.7.6.6、2.7.2.2.1.2)
- 46) Urien S, et al. BMC Pharmacol Toxicol. 2013; 14: 40. (PMID: 23915458)
- 47) 参考資料（社内資料、承認審査過程で評価された試験成績）：バイオアベイラビリティ試験 (0530 試験) (2026年6月19日承認、CTD2.7.1.2.1)
- 48) 参考資料（社内資料、承認審査過程で評価された試験成績）：分布 (2026年6月19日承認、CTD2.6.4.4)
- 49) Kim DC, et al. J Pharm Sci. 1995; 84(5): 575-580. (PMID: 7658347)
- 50) 参考資料（社内資料、承認審査過程で評価された試験成績）：排泄 (2026年6月19日承認、CTD2.6.4.6)
- 51) 参考資料（社内資料、承認審査過程で評価された試験成績）：海外第 I 相試験 (0563 試験) (2026年6月19日承認、CTD2.7.2.2.1.3)
- 52) 参考資料（社内資料、承認審査過程で評価された試験成績）：安全性薬理試験（マウス、ラット、イヌ及び *ex vivo*） (2026年6月19日承認、CTD2.6.2.4)
- 53) 参考資料（社内資料、承認審査過程で評価された試験成績）：単回投与毒性試験（ラット及びサル） (2026年6月19日承認、CTD2.6.6.2)
- 54) 参考資料（社内資料、承認審査過程で評価された試験成績）：反復投与毒性試験（ラット及びサル） (2026年6月19日承認、CTD2.6.6.3)
- 55) 参考資料（社内資料、承認審査過程で評価された試験成績）：遺伝毒性試験 (*in vitro* 及びマウス) (2026年6月19日承認、CTD2.6.6.4)
- 56) 参考資料（社内資料、承認審査過程で評価された試験成績）：生殖発生毒性試験（ラット及びウサギ） (2026年6月19日承認、CTD2.6.6.6)
- 57) 承認時評価資料（社内資料）：幼若動物を用いた試験（ラット） (2026年6月19日承認、CTD2.6.6.7)
- 58) 参考資料（社内資料、承認審査過程で評価された試験成績）：その他の毒性試験（ラット及びサル） (2026年6月19日承認、CTD2.6.6.9)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は米国、欧州連合（EU）及び欧州経済領域（EEA）、英国、カナダ、オーストラリアなど 40 以上の国又は地域で承認されており、スチル病 [全身型若年性特発性関節炎（sJIA）、成人発症スチル病（AOSD）] については、オーストラリア、EU/EEA、英国を含む、30 以上の国又は地域で承認されている（2026 年 3 月現在）。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、海外での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

- 全身型若年性特発性関節炎
- 成人発症スチル病

6. 用法及び用量

通常、成人及び生後 8 カ月以上かつ体重 10kg 以上の小児にはアナキンラ（遺伝子組換え）として、体重に応じて以下を皮下投与する。

体重 50kg 以上：1 回 100mg を、1 日 1 回

体重 50kg 未満：体重 1kg 当たり 1 回 2mg を 1 日 1 回、なお、16 歳未満の患者においては、効果不十分な場合は、体重 1kg 当たり 1 回最大 4mg まで増量できる。

本剤の海外での承認状況は以下のとおりである。（2026 年 06 月時点）

EU（2002 年 3 月承認）

販売名：Kineret®

剤形・規格

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each graduated pre-filled syringe contains 100 mg of anakinra* per 0.67 ml (150 mg/ml).

* Human interleukin-1 receptor antagonist (r-metHuIL-1ra) produced in *Escherichia coli* cells by recombinant DNA technology.

Excipient(s) with known effect

This medicinal product contains 0.70 mg of polysorbate 80 in each pre-filled syringe, which is equivalent to 1.04 mg/ml.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection (injection).

Clear, colourless-to-white solution for injection that may contain some product-related translucent-to-white amorphous particles.

効能又は効果

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Rheumatoid Arthritis (RA)

Kineret is indicated in adults for the treatment of the signs and symptoms of RA in combination with methotrexate, with an inadequate response to methotrexate alone.

COVID-19

Kineret is indicated for the treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in adult patients with pneumonia requiring supplemental oxygen (low- or high-flow oxygen) who are at risk of progressing to severe respiratory failure determined by plasma concentration of soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) ≥ 6 ng/ml (see sections 4.2, 4.4 and 5.1).

Periodic fever syndromes

Kineret is indicated for the treatment of the following autoinflammatory periodic fever syndromes in adults, adolescents, children and infants aged 8 months and older with a body weight of 10 kg or above:

Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (CAPS)

Kineret is indicated for the treatment of CAPS, including:

- Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease (NOMID) / Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome (CINCA)
- Muckle-Wells Syndrome (MWS)
- Familial Cold Autoinflammatory Syndrome (FCAS)

Familial Mediterranean Fever (FMF)

Kineret is indicated for the treatment of Familial Mediterranean Fever (FMF). Kineret should be given in combination with colchicine, if appropriate.

Still's Disease

Kineret is indicated in adults, adolescents, children and infants aged 8 months and older with a body weight of 10 kg or above for the treatment of Still's disease, including Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA) and Adult-Onset Still's Disease (AOSD), with active systemic features of moderate to high disease activity, or in patients with continued disease activity after treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) or glucocorticoids.

Kineret can be given as monotherapy or in combination with other anti-inflammatory drugs and disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs).

用法及び用量

4. CLINICAL PARTICULARS

4.2 Posology and method of administration

Kineret treatment should be initiated and supervised by specialist physicians experienced in the diagnosis and treatment of RA, COVID-19, CAPS, FMF and Still's disease, respectively.

suPAR testing

If specified in the indication, patient selection for treatment with Kineret based on suPAR level ≥ 6 ng/ml should be measured by a validated test (see sections 4.1, 4.4, and 5.1).

Posology

RA: Adults

The recommended dose of Kineret is 100 mg administered once a day by subcutaneous injection. The dose should be administered at approximately the same time each day.

COVID-19: Adults

The recommended dose of Kineret is 100 mg administered once a day by subcutaneous injection for 10 days.

CAPS: Adults, adolescents, children and infants aged 8 months and older with a body weight of 10 kg or above

Starting dose

The recommended starting dose in all CAPS subtypes is 1-2 mg/kg/day by subcutaneous injection.

The therapeutic response is primarily reflected by reduction in clinical symptoms such as fever, rash, joint pain, and headache, but also in inflammatory serum markers (CRP/SAA levels), or occurrence of flares.

Maintenance dose in mild CAPS (FCAS, mild MWS)

Patients are usually well-controlled by maintaining the recommended starting dose (1-2 mg/kg/day).

Maintenance dose in severe CAPS (MWS and NOMID/CINCA)

Dose increases may become necessary within 1-2 months based on therapeutic response. The usual maintenance dose in severe CAPS is 3-4 mg/kg/day, which can be adjusted to a maximum of 8 mg/kg/day.

In addition to the evaluation of clinical symptoms and inflammatory markers in severe CAPS, assessments of inflammation of the CNS, including the inner ear (MRI or CT, lumbar puncture, and audiology) and eyes (ophthalmological assessments) are recommended after an initial 3 months of treatment, and thereafter every 6 months, until effective treatment doses have been identified. When patients are clinically well-controlled, CNS and ophthalmological monitoring may be conducted yearly.

FMF

The recommended dose for patients weighing 50 kg or more is 100 mg/day by subcutaneous injection. Patients weighing less than 50 kg should be dosed by body weight with a recommended dose of 1-2 mg/kg/day.

Still's disease

The recommended dose for patients weighing 50 kg or more is 100 mg/day by subcutaneous injection. Patients weighing less than 50 kg should be dosed by body weight with a starting dose of 1-2 mg/kg/day.

Response to treatment should be evaluated after 1 month: In case of persistent systemic manifestations dose may be adjusted in children or continued treatment with Kineret should be reconsidered by the treating physician.

Elderly population (≥ 65 years)

RA and COVID-19: No dose adjustment is required. Posology and administration are the same as for adults 18 to 64 years of age.

CAPS: Data in elderly patients are limited. No dose adjustments are expected to be required.

Still's disease: Data in elderly patients are limited. No dose adjustment are expected to be required.

Paediatric population (< 18 years)

No data are available in children under the age of 8 months.

RA: The efficacy of Kineret in children with RA (JIA) aged 0 to 18 years has not been established.

COVID-19: The efficacy of Kineret in children with COVID-19 aged 0 to 18 years has not been established.

CAPS: Posology and administration in children and infants aged 8 months and older with a body weight of 10 kg or above are the same as for adult CAPS patients, based on body weight.

FMF: Children weighing less than 50 kg are dosed by body weight with a recommended dose of 1-2 mg/kg/day, patients weighing 50 kg or more are dosed with 100 mg/day. In children with inadequate response the dose can be escalated up to 4 mg/kg/day.

The efficacy data of Kineret in children under 2 years of age with FMF are limited.

Still's disease: Children weighing less than 50 kg are dosed by body weight with a starting dose of 1-2 mg/kg/day, patients weighing 50 kg or more are dosed with 100 mg/day. In children with inadequate response the dose can be escalated up to 4 mg/kg/day.

Hepatic impairment

No dose adjustment is required for patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class B). Kineret should be used with caution in patients with severe hepatic impairment.

Renal impairment

No dose adjustment is needed for patients with mild renal impairment (CLcr 60 to 89 ml/min). Kineret should be used with caution in patients with moderate renal impairment (CLcr 30 to 59 ml/min). In patients with severe renal impairment (CLcr < 30 ml/min) or end stage renal disease, including dialysis, administration of the prescribed dose of Kineret every other day should be considered.

Method of administration

Kineret is administered by subcutaneous injection.

Kineret is supplied ready for use in a graduated pre-filled syringe. The graduated pre-filled syringe allows for doses between 20 and 100 mg. As the minimum dose is 20 mg the syringe is not suitable for paediatric patients with a body weight below 10 kg. The pre-filled syringe should not be shaken. The instructions for use and handling are given in section 6.6.

Alternating the injection site is recommended to avoid discomfort at the site of injection. Cooling of the injection site, warming the injection liquid to room temperature, use of cold packs (before and after the injection), and use of topical glucocorticoids and antihistamines after the injection can alleviate the signs and symptoms of injection site reactions.

米国 (2001 年 11 月承認)

販売名 : Kineret®

剤形・規格

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 100 mg/0.67 mL solution in a single-use prefilled syringe for subcutaneous injection. Graduated syringe allows for doses between 20 and 100 mg.

効能又は効果

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Active Rheumatoid Arthritis

KINERET is indicated for the reduction in signs and symptoms and slowing the progression of structural damage in moderately to severely active rheumatoid arthritis (RA), in patients 18 years of age or older who have failed 1 or more disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs). KINERET can be used alone or in combination with DMARDs other than Tumor Necrosis Factor (TNF) blocking agents [see Warnings and Precautions (5.2)].

1.2 Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (CAPS)

KINERET is indicated for the treatment of Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease (NOMID).

1.3 Deficiency of Interleukin-1 Receptor Antagonist (DIRA)

KINERET is indicated for the treatment of Deficiency of Interleukin-1 Receptor Antagonist (DIRA)

用法及び用量

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Active Rheumatoid Arthritis

The recommended dose of KINERET for the treatment of patients with rheumatoid arthritis is 100 mg/day administered daily by subcutaneous injection. Higher doses did not result in a higher response. The dose should be

administered at approximately the same time every day.

2.2 Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (CAPS)

The recommended starting dose of KINERET is 1-2 mg/kg for NOMID patients. The dose can be individually adjusted to a maximum of 8 mg/kg daily to control active inflammation.

Adjust doses in 0.5 to 1 mg/kg increments. Once daily administration is generally recommended, but the dose may be split into twice daily administrations. Each syringe is intended for a single use. A new syringe must be used for each dose. Any unused portion after each dose should be discarded.

2.3 Deficiency of Interleukin-1 Receptor Antagonist (DIRA)

The recommended starting dose of KINERET is 1-2 mg/kg daily for patients with DIRA. The dose can be individually adjusted to a maximum of 8 mg/kg daily to control active inflammation. Adjust doses in 0.5 to 1 mg/kg increments.

Each syringe is intended for a single use. A new syringe must be used for each dose. Any unused portion after each dose should be discarded.

2.4 Renal Impairment

Physicians should consider administration of the prescribed dose of KINERET every other day for patients who have severe renal insufficiency or end stage renal disease (defined as creatinine clearance < 30 mL/min, as estimated from serum creatinine levels) [*see Use in Specific Populations (8.6) and Clinical Pharmacology (12.3)*].

2.5 Administration

Instructions on appropriate use should be given by the healthcare provider to the patient or caregiver. Patients or caregivers should not be allowed to administer KINERET until the patient or caregiver has demonstrated a thorough understanding of procedures and an ability to inject the product correctly. The prescribed dose of KINERET should be administered according to the instructions for use and any unused portions discarded. After administration of KINERET it is essential to follow the proper procedure for disposal of syringes and any residual drug. Recommend patients to rotate their injection sites to reduce the risk of injection site reactions and injection site amyloid deposits [*see Warnings and precautions (5.5)*]. See the "Information for Patients" insert for detailed instructions on the handling and injection of KINERET.

Do not use KINERET beyond the expiration date shown on the carton. Visually inspect the solution for particulate matter and discoloration before administration. There may be trace amounts of small, translucent-to-white amorphous particles of protein in the solution. The prefilled syringe should not be used if the solution is discolored or cloudy, or if foreign particulate matter is present. If the number of translucent-to-white amorphous particles in a given syringe appears excessive, do not use this syringe.

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

- 1) 本邦電子添文抜粋

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本薬のヒト乳汁への移行は不明である。

- 2) EU の製品情報概要 (SmPC) (2025 年 10 月改訂)

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are limited amount of data from the use of anakinra in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3). As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of anakinra during pregnancy and in woman of childbearing potential not using contraception.

Breast-feeding

It is unknown whether anakinra/metabolites are excreted in human milk. A risk to the newborns/ infants cannot be excluded. Breast-feeding should be discontinued during treatment with Kineret.

- 3) 米国の添付文書 (USPI) (2025 年 10 月改訂)

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Available data from retrospective studies and case reports on KINERET use in pregnant women are insufficient to identify a drug associated risk of major birth defects, miscarriage, or maternal and fetal adverse events. There are risks to the mother and fetus associated with active rheumatoid arthritis or Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (CAPS). In animal reproduction studies, subcutaneous administration of anakinra to pregnant rats and rabbits during organogenesis demonstrated no evidence of fetal harm at doses up to 25 times the maximum recommended human dose (MRHD).

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-associated maternal and/or embryo/fetal risk

Published data suggest the risk of adverse pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis or CAPS is associated with increased disease activity. Adverse pregnancy outcomes include preterm delivery (before 37 weeks of gestation), low birth weight (<2500 grams), and small for gestational age at birth.

Data

Human Data

The available data from retrospective studies and case reports of anakinra-exposed pregnancies have not identified an increased frequency or pattern of birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. An international multi-center retrospective study of pregnancy outcomes with interleukin-1 inhibitors reported on 23 anakinra-exposed pregnancies. There were 21 live births of healthy infants, 1

miscarriage, and 1 infant with left renal agenesis. The estimated background rate of detected renal malformations is 0.2-2% of all newborns. Another retrospective study reported on 10 anakinra-exposed pregnancies in women with CAPS. There were 9 live births, 1 miscarriage, and 1 fetal demise in a twin pregnancy. The surviving twin was born healthy. Overall, these data cannot definitively establish or exclude any anakinra-associated risks during pregnancy. Methodological limitations of these data include small sample size and the inability to control for confounders such as the timing of drug exposure, underlying maternal disease, and concomitant medication use.

Animal Data

Animal reproduction studies were conducted in rats and rabbits. In embryo-fetal development studies, anakinra was administered throughout the period of organogenesis at the subcutaneous doses of 12.5, 50, and 200 mg/kg/day to pregnant rats from gestation days (GD) 7 to 17 and pregnant rabbits from GD 6 to 18. In these studies, anakinra at doses up to 25 times the MRHD (on a mg/kg basis at maternal subcutaneous doses up to 200 mg/kg/day) revealed no evidence of harm to the fetus.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of anakinra in either human or animal milk or the effects on milk production. Available published data from a small retrospective study and postmarketing case reports do not establish an association between maternal anakinra use during lactation and adverse effects on breastfed infants. The limited clinical data during lactation precludes a clear determination of the risk of KINERET to an infant during lactation. Therefore, the developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for KINERET and any potential adverse effects on the breastfed infant from KINERET or from the underlying maternal condition.

- 4) オーストラリアの分類：Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy (2026年5月)

Category: B1

B1: Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.

(2) 小児等への投与に関する情報

- 1) 本邦電子添文抜粋

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、又は生後8カ月未満の乳児に対する安全性及び有効性を検討することを目的とした臨床試験は実施していない。

- 2) EUの製品情報概要 (SmPC) (2025年10月改訂)

4.8 Undesirable effects

Paediatric population

Kineret has been studied in 36 patients with CAPS, 21 patients with SJIA and 71 patients with other forms of JIA, aged 8 months to <18 years, for up to 5 years. With the exception of infections and related symptoms that were more frequently reported in patients <2 years of age, the safety profile was similar in all paediatric age groups. In addition, 306 paediatric patients with Still's disease have been followed for up to more than 9 years in a non-interventional long-term safety study. The safety profile in paediatric patients was similar to that seen in adult populations and no clinically relevant new adverse reactions were seen.

3) 米国の添付文書 (USPI) (2025 年 10 月改訂)

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.4 Pediatric Use

Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease (NOMID)

The NOMID study included 36 pediatric patients: 13 below 2 years, 18 between 2 and 11 years, and 5 between 12 and 17 years of age. A subcutaneous KINERET starting dose of 1–2 mg/kg/day was administered in all age groups. An average maintenance dose of 3–4 mg/kg/day was adequate to maintain clinical response throughout the study irrespective of age but a higher dose was, on occasion, required in severely affected patients. The prefilled syringe does not allow doses lower than 20 mg to be administered.

Deficiency of Interleukin-1 Receptor Antagonist (DIRA)

The study in DIRA patients included 9 pediatric patients (ages 1 month to 9 years at start of KINERET treatment). Most patients received a starting dose of 1 to 2 mg/kg/day. Doses up to 7.5 mg/kg/day were given. The prefilled syringe does not allow doses lower than 20 mg to be administered.

Juvenile Rheumatoid Arthritis (JRA)

The safety and effectiveness of KINERET in the treatment of pediatric patients with Juvenile Rheumatoid Arthritis (JRA) have not been established. KINERET was studied in a single randomized, blinded multi-center trial in 86 patients with polyarticular course JRA; ages 2-17 years receiving a dose of 1 mg/kg subcutaneously daily, up to a maximum dose of 100 mg. The 50 patients who achieved a clinical response after a 12-week open-label run-in were randomized to KINERET (25 patients) or placebo (25 patients), administered daily for an additional 16 weeks. A subset of these patients continued open-label treatment with KINERET for up to 1 year in a companion extension study. An adverse event profile similar to that seen in adult RA patients was observed in these studies. These study data are insufficient to demonstrate efficacy and, therefore, KINERET is not recommended for pediatric use in JRA.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし

