使用の制限あり

日本標準商品分類番号
87399

2026年8月改訂 (第7版)

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

ヒト抗Ⅰ型インターフェロン受容体1モノクローナル抗体

薬価基準収載

サフネロー® 点滴静注 300mg 皮下注 120mg オートインジェクター

Saphnelo for I.V. infusion 300mg / for S.C. injection 120mg

アニフロルマブ（遺伝子組換え）製剤

生物由来製品、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）

剤形	点滴静注：注射剤 (バイアル) 皮下注：注射剤 (プレフィルドシリンジ)		
製剤の規制区分	生物由来製品、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		
規格・含量	点滴静注：1バイアル (2.0 mL) 中 アニフロルマブ (遺伝子組換え) 300 mgを含有 皮下注：1 シリンジ (0.8 mL) 中 アニフロルマブ (遺伝子組換え) 120 mg を含有		
一般名	和名：アニフロルマブ (遺伝子組換え) (JAN) 洋名：Anifrolumab (Genetical Recombination) (JAN) / anifrolumab (INN)		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日		点滴静注	皮下注
	製造販売承認年月日	2021年 9月27日	2026年 2月19日
	薬価基準収載年月日	2021年11月25日	2026年 4月15日
	販売開始年月日	2021年11月25日	2026年 8月 7日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：アストラゼネカ株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター ℡ 0120-189-115 医療関係者向けホームページ (MediChannel) https://med.astrazeneca.co.jp/		

本 IF は 2026 年 2 月改訂 (第 5 版) (点滴静注) 及び 2026 年 2 月作成 (第 1 版) (皮下注) の電子化された添付文書 (以下、電子添文) の記載に基づき改訂した。
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「XII. 参考資料」，「XIII. 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・表現には医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン，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を利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
1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 2
3. 製品の製剤学的特性 3
4. 適正使用に関して周知すべき特性 3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 3
(1) 承認条件
(2) 流通・使用上の制限事項
6. RMP の概要 4

II. 名称に関する項目 5
1. 販売名 5
(1) 和名
(2) 洋名
(3) 名称の由来
2. 一般名 5
(1) 和名 (命名法)
(2) 洋名 (命名法)
(3) ステム
3. 構造式又は示性式 5
4. 分子式及び分子量 6
5. 化学名 (命名法) 又は本質 6
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 6

III. 有効成分に関する項目 7
1. 物理化学的性質 7
(1) 外観･性状
(2) 溶解性
(3) 吸湿性
(4) 融点 (分解点) 、沸点、凝固点
(5) 酸塩基解離定数
(6) 分配係数
(7) その他の主な示性値
2. 有効成分の各種条件下における安定性 7
3. 有効成分の確認試験法、定量法 8

IV. 製剤に関する項目 9
1. 剤形 9
(1) 剤形の区別
(2) 製剤の外観及び性状
(3) 識別コード
(4) 製剤の物性
(5) その他
2. 製剤の組成 10
(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤
(2) 電解質等の濃度
(3) 熱量
3. 添付溶解液の組成及び容量 10
4. 力価 10
5. 混入する可能性のある夾雑物 10
6. 製剤の各種条件下における安定性 11
7. 調製法及び溶解後の安定性 12
8. 他剤との配合変化 (物理化学的変化) 12
9. 溶出性 12
10. 容器・包装 12
(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
(2) 包装
(3) 予備容量
(4) 容器の材質
11. 別途提供される資材類 13
12. その他 13

V. 治療に関する項目 14
1. 効能又は効果 14
2. 効能又は効果に関連する注意 14
3. 用法及び用量 15
(1) 用法及び用量の解説
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠
4. 用法及び用量に関連する注意 17
5. 臨床成績 19
(1) 臨床データパッケージ
(2) 臨床薬理試験
(3) 用量反応探索試験
(4) 検証的試験
(5) 患者・病態別試験
(6) 治療的使用
(7) その他

VI. 薬効薬理に関する項目 70
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 70
2. 薬理作用 70
(1) 作用部位･作用機序
(2) 薬効を裏付ける試験成績
(3) 作用発現時間・持続時間

VII. 薬物動態に関する項目 76
1. 血中濃度の推移 76
(1) 治療上有効な血中濃度
(2) 臨床試験で確認された血中濃度
(3) 中毒域
(4) 食事・併用薬の影響
2. 薬物速度論的パラメータ 80
(1) 解析方法
(2) 吸収速度定数
(3) 消失速度定数
(4) クリアランス
(5) 分布容積
(6) その他
3. 母集団 (ポピュレーション) 解析 80
(1) 解析方法
(2) パラメータ変動要因
4. 吸収 82
5. 分布 82
(1) 血液－脳関門通過性
(2) 血液－胎盤関門通過性
(3) 乳汁への移行性
(4) 髄液への移行性

(5) その他の組織への移行性
(6) 血漿蛋白結合率
6. 代謝 82
(1) 代謝部位及び代謝経路
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率
(3) 初回通過効果の有無及びその割合
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率
7. 排泄 83
8. トランスポーターに関する情報 83
9. 透析等による除去率 83
10. 特定の背景を有する患者 83
11. その他 83

VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 84
1. 警告内容とその理由 84
2. 禁忌内容とその理由 85
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 85
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 85
5. 重要な基本的注意とその理由 85
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 88
(1) 合併症・既往歴等のある患者
(2) 腎機能障害患者
(3) 肝機能障害患者
(4) 生殖能を有する者
(5) 妊婦
(6) 授乳婦
(7) 小児等
(8) 高齢者
7. 相互作用 89
(1) 併用禁忌とその理由
(2) 併用注意とその理由
8. 副作用 90
(1) 重大な副作用と初期症状
(2) その他の副作用
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 95
10. 過量投与 95
11. 適用上の注意 95
12. その他の注意 96
(1) 臨床使用に基づく情報
(2) 非臨床試験に基づく情報

IX. 非臨床試験に関する項目 98
1. 薬理試験 98
(1) 薬効薬理試験
(2) 安全性薬理試験
(3) その他の薬理試験
2. 毒性試験 98
(1) 単回投与毒性試験
(2) 反復投与毒性試験
(3) 遺伝毒性試験
(4) がん原性試験
(5) 生殖発生毒性試験
(6) 局所刺激性試験
(7) その他の特殊毒性

X. 管理的事項に関する項目 101
1. 規制区分 101
2. 有効期間 101
3. 包装状態での貯法 101
4. 取扱い上の注意 101
5. 患者向け資材 101
6. 同一成分・同効薬 102
7. 国際誕生年月日 102
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 102
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 102
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び
その内容 102
11. 再審査期間 102
12. 投薬期間制限に関する情報 102
13. 各種コード 103
14. 保険給付上の注意 103

XI. 文献 104
1. 引用文献 104
2. その他の参考文献 106

XII. 参考資料 107
1. 主な外国での発売状況 107
2. 海外における臨床支援情報 110

XIII. 備考 117
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 117
(1) 粉砕
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性
2. その他の関連資料 117

略語表

略語及び専門用語	用語の説明
ACR	米国リウマチ学会
ADA	抗薬物抗体
ADCC	抗体依存性細胞傷害
AI	オートインジェクター
APFS	安全装置付きプレフィルドシリンジ
AUC	血清中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf}$	無限大時間までの血清中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$ /$AUC_{0\text{-}last}$	最終測定可能時点までの血清中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{ss,\tau}$	定常状態での各投与間隔の AUC
BICLA	British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment
BILAG-2004	British Isles Lupus Assessment Group 2004
C_{ave}	平均血清中濃度
CCL	C-C motif chemokine ligand
CD	白血球分化抗原
CDC	補体依存性細胞傷害
CEC	コレステロール排出能
CI	信頼区間
CL	全身クリアランス
CLASI	Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index
C_{max}	最高血清中濃度
CMH	Cochran Mantel Haenszel
C_{min}	最低血清中濃度
COVID-19	新型コロナウイルス感染症
CPS	カウント／秒
$C_{ss,\ max}$	定常状態の C_{max}
$C_{ss,\ min}$	定常状態の C_{min}
C-SSRS	コロンビア自殺評価スケール
C_{trough}	トラフ濃度
CV	Coefficient of variation
CYP	チトクローム P450
DNA	デオキシリボ核酸
DNA-IC	DNA 免疫複合体
DORIS	Definition of Remission in SLE
dsDNA	二本鎖デオキシリボ核酸
EAIR	曝露期間で補正した有害事象の発現率
EC_{50}	50%有効濃度
eGFR	推算糸球体濾過量
FAS	最大解析対象集団
Fc	結晶形成フラグメント
FcRn	胎児性 Fc 受容体
FcγR	Fcγ 受容体
GAS	IFNγ 活性化部位
GC	グルココルチコイド
GD	妊娠後日数

略語及び専門用語	用語の説明
GlycA	糖タンパク質アセチル化
GVH-SSc	移植片対宿主誘発全身性強皮症
HBc	B 型肝炎ウイルスコア
HBs	B 型肝炎ウイルス表面
HEK	ヒト胎児腎臓細胞
IC_{50}	50%阻害濃度
ICH	医薬品規制調和国際会議
IFN	インターフェロン
IFNAR	I 型インターフェロン α 受容体
IFNAR1	I 型インターフェロン α 受容体のサブユニット 1
IFNGS	インターフェロン誘導遺伝子発現
IFN PD signature	インターフェロン誘導遺伝子発現 PD マーカー
IFNPS	Interferon Protein Signature
IgG	免疫グロブリン G
IgG1κ	免疫グロブリン G1κ
IL	インターロイキン
IP-10	インターフェロン誘導タンパク質
ISRE	インターフェロン応答配列
JAK1	Janus キナーゼ 1
K_D	平衡解離定数
KLH	キーホールリンペットヘモシアニン
LD	授乳開始後日数
LLDAS	Lupus Low Disease Activity State
LSMD	最小二乗平均値の差
LTE	長期継続
MAR1-5A3	マウス IFNAR1 に対するモノクローナル抗体
MCP-1	Monocyte chemotactic protein 1
MCP-2	Monocyte chemotactic protein 2
MCR	Major clinical response
nAb	中和抗体
NET	好中球細胞外トラップ
NSAIDs	非ステロイド性抗炎症薬
PBMC	末梢血単核細胞
PD	薬力学
pDC	形質細胞様樹状細胞
PGA	Physician’s global assessment; PhGA
PHQ-8	Personal Health Questionnaire Depression Scale-8
PK	薬物動態
PPK	母集団薬物動態
QW	1 週ごとに 1 回投与
Q2W	2 週ごとに 1 回投与
Q4W	4 週ごとに 1 回投与
QOL	生活の質
SDI	Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index

略語及び専門用語	用語の説明
SLE	全身性エリテマトーデス
SLEDAI-2K	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000
SLICC	Systemic Lupus International Collaborating Clinics
SRI	Systemic Lupus Erythematosus Responder Index
SRI(4)	Systemic Lupus Erythematosus Responder Index of ≥4

略語及び専門用語	用語の説明
STAT	シグナル伝達兼転写活性化因子
$T_{1/2}$	消失半減期
TLR	Toll 様受容体
TNF	腫瘍壊死因子
TYK2	チロシンキナーゼ 2
UPCR	尿蛋白／クレアチニン比
VAS	視覚的評価スケール

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

サフネロー® [一般名:アニフロルマブ (遺伝子組換え)] はI型インターフェロンα受容体のサブユニット1 (IFNAR1) に結合するヒト免疫グロブリンG1κ (IgG1κ) モノクローナル抗体である。

全身性エリテマトーデス (以下、SLE) は多臓器障害を引き起こす慢性の自己免疫性疾患であり、SLEで認められる皮膚症状、関節症状、腎病変、中枢神経症状などの全身に及ぶ症状は、患者の身体機能を低下させるだけでなく、雇用の喪失、健康関連の生活の質 (QOL) の著しい低下、頻回な入院、蓄積性で不可逆的な臓器障害につながる可能性が指摘されている[1)、2)]。また、SLEの治療の中心は強力な抗炎症作用を有するグルココルチコイド (GC) であるが、疾患非特異的であり広範な経路を阻害するといわれている[3)]。実際の臨床現場では、SLEの疾患特異的な作用機序を有し、疾患活動性の低下及び併用薬の減量を達成でき、疾患活動性の再燃 (フレア) 、合併症及び長期的な臓器障害リスクも軽減することができる新規治療薬が依然として求められており、SLEはアンメットメディカルニーズが高い疾患であるといえる。

様々なエビデンスにより、SLEの発症においてI型インターフェロン (IFN) が中心的な役割を果たすことが明らかになってきた[3)、4)]。I型IFNは、樹状細胞成熟、自己抗体産生、免疫複合体の形成、臓器炎症を促進するとともに、自己免疫を促すさらなるI型IFNの産生を促進する[3)、4)]。SLE患者の多くはI型IFNシグナル伝達が抑制されずに持続し、IFN誘導性の遺伝子が過剰発現しており、SLE患者の病態へのI型IFNの関与も示唆されている。ヒトI型IFN受容体を通じたI型IFNのシグナル伝達を遮断するアニフロルマブは、2004年にメダレックス社より導入後、新たな作用機序を有するSLE治療薬として期待され、MedImmune社(現:アストラゼネカ社のバイオ医薬品研究開発部門) で開発が進められてきた。

2012年より第II相国際共同試験 (MUSE試験) 及び国内第II相試験 (02試験) 、2015年からは第III相国際共同試験 (TULIP-1試験、TULIP-2試験) がアストラゼネカ社により実施され、標準治療を受けている中等症から重症のSLE患者に対するアニフロルマブの有効性及び安全性が確認されたことから、本邦では「既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデス」を効能又は効果として2021年9月にアニフロルマブはサフネロー点滴静注300 mgとして製造販売承認を取得した。また、2021年から第III相国際共同試験 (TULIP SC試験) が同社にて実施され、標準治療を受けている中等症から重症の成人SLE患者においてアニフロルマブ120 mg 1週ごとに1回 (QW) 皮下投与の有効性及び安全性が検討されたことから、2026年2月既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデスを効能又は効果としたサフネロー皮下注120 mgオートインジェクターの製造販売承認を取得した。

2026年2月時点において、サフネロー点滴静注300 mgは米国、日本、欧州など、世界で約70の国と地域で承認されており、サフネロー皮下注120 mgは欧州、日本など、世界で約30の国と地域で承認されている。

2. 製品の治療学的特性

(1) アニフロルマブは完全ヒト型モノクローナル抗体であり、I型IFNAR1を標的とするSLE治療薬である。

(「VI. 2. 薬理作用」の項参照)

(2) 標準治療を受けている中等症から重症のSLE患者 (活動性かつ重症のループス腎炎又は中枢神経ループスを有する患者は除外) を対象とした第III相国際共同試験 (TULIP-2試験及びTULIP SC試験) で、アニフロルマブはプラセボと比較してSLEの疾患活動性を改善したことが示されている。

1) TULIP-2試験において、投与52週時のBICLA達成率 (複合的な疾患活動性低下指標) は、プラセボ静脈内投与群31.5% (57/182例) 、本剤300 mg静脈内投与群47.8% (86/180例) であり、プラセボ静脈内投与群に対するアニフロルマブ静脈内投与群の優越性が検証された (p=0.0013、層別Cochran Mantel Haenszel法) [主要評価項目] 。
2) TULIP-2試験において、ベースラインのGC使用量が10 mg/日以上の部分集団において、GC7.5 mg/日以下への減量達成例の割合 (投与52週時) は、プラセボ静脈内投与群30.2% (25/83例) 、本剤300 mg静脈内投与群51.5% (45/87例) であり、統計学的な有意差が認められた [p=0.0135 (調整後) 、層別Cochran Mantel Haenszel法] [重要な副次的評価項目] 。
3) TULIP SC試験の中間解析において、投与52週時のBICLA達成率 (複合的な疾患活動性低下指標) は、プラセボ皮下投与群43.9% (49/111例) 、本剤120 mg皮下投与群59.4% (65/109例) であり、プラセボ皮下投与群に対するアニフロルマブ皮下投与群の優越性が検証された (p=0.0211、層別Cochran Mantel Haenszel法) [主要評価項目] 。

(「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)

(3) アニフロルマブ (遺伝子組換え) として、サフネローは各剤型1規格のみ (点滴静注300 mg及び皮下注120 mgオートインジェクター) であり、体重等による用量調整は不要である。

(「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

(4) アニフロルマブ点滴静注300 mgにおいて、重大な副作用としてアナフィラキシー (頻度不明) 及び重篤な感染症 (1.7%) 、主な副作用として上気道感染 (上気道感染、上咽頭炎、咽頭炎:10%以上) 、注入に伴う反応 (10%以上) 、気管支炎 (気管支炎、ウイルス性気管支炎、気管気管支炎:1～10%未満) 、帯状疱疹 (1～10%未満) 、過敏症 (1～10%未満) 、気道感染 (1%未満) 及び関節痛 (頻度不明) 等が報告されている。

アニフロルマブ皮下注120 mgにおいて、重大な副作用としてアナフィラキシー (頻度不明) 及び重篤な感染症 (2.3%) 、主な副作用として注射部位反応 (10%以上) 、気管支炎 (気管支炎、ウイルス性気管支炎、気管気管支炎:1～10%未満) 、上気道感染 (上気道感染、上咽頭炎、咽頭炎:1～10%未満) 、帯状疱疹 (1～10%未満) 、過敏症 (1～10%未満) 、気道感染 (気道感染、ウイルス性気道感染、細菌性気道感染:1%未満) 及び関節痛 (頻度不明) 等が報告されている。

電子添文の「11. 副作用」及び「17. 臨床成績」の安全性の結果を参照すること。

(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

(1) 針刺し防止機能付きオートインジェクター製剤がある。

(「IV. 1. (1) 剤形の区別」、「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」及び「VIII. 11. 適用上の注意」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
医薬品リスク管理計画 (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	有	・医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) (「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照) ・患者向け資材 (サフネローによる治療を安全に受けていただくために) (「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照)
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	有	【皮下注製剤】 ・「使用薬剤の薬価 (薬価基準) の一部改正等について」 (令和8年4月14日付 保医発0414第1号) (「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

【製剤共通】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。(「I. 6. RMPの概要」の項参照)

【点滴静注製剤】

製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

(2) 流通・使用上の制限事項

製品の納品に先立ち電子添文に記載された医療施設及び医師要件を確認し、安全対策に関する説明を実施する。(「VIII. 1. 警告内容とその理由」を参照)

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】
・帯状疱疹 ・重篤な感染症 ・アナフィラキシー	・悪性腫瘍 ・B型肝炎ウイルスの再活性化 ・免疫原性	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓ 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の概要
通常の医薬品安全性監視活動 ・副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討 (及び実行)
追加の医薬品安全性監視活動 ・特定使用成績調査 (点滴静注、長期)
有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
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 ・医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成、配布 ・患者向け資材 (サフネローによる治療を安全に受けていただくために) の作成、配布 ・適正使用に関する納入前の確実な情報提供

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

サフネロー®点滴静注300 mg

サフネロー®皮下注120 mgオートインジェクター

(2) 洋名

Saphnelo for I.V. infusion 300 mg

Saphnelo for S.C. injection 120 mg

(3) 名称の由来

Sapience for the new line of therapy：新しい治療法 (New Line Of therapy) のための英知 (SAPience) から“Saphnelo”とした。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

アニフロルマブ (遺伝子組換え) (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Anifrolumab (Genetical Recombination) (JAN)

anifrolumab (INN)

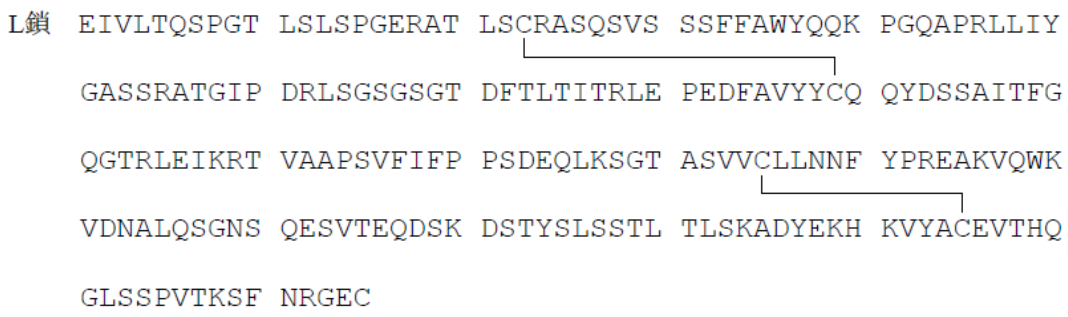
(3) ステム

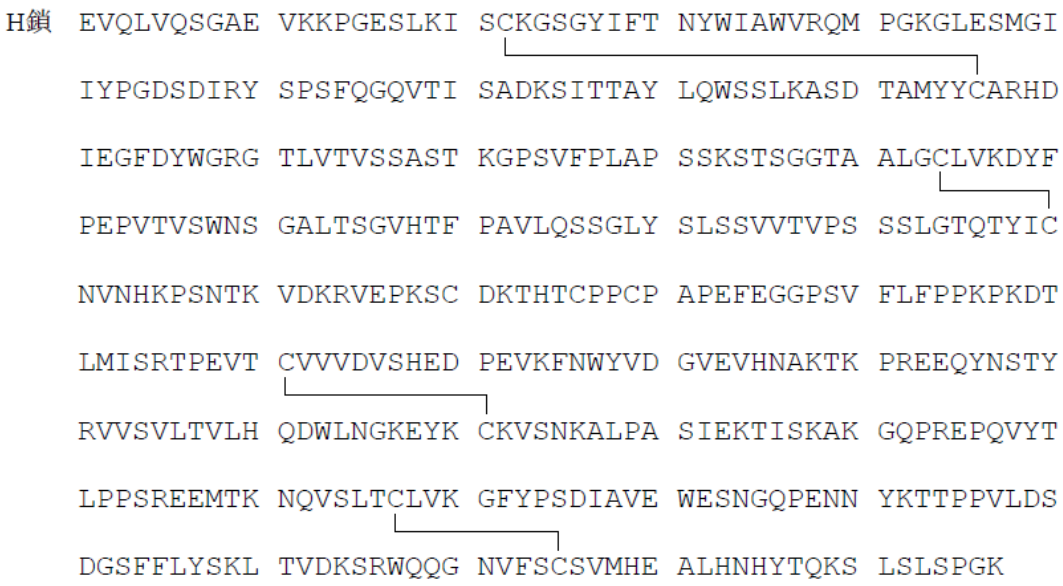
モノクローナル抗体：-mab

免疫調節作用を有するヒト型モノクローナル抗体：-lumab

3. 構造式又は示性式

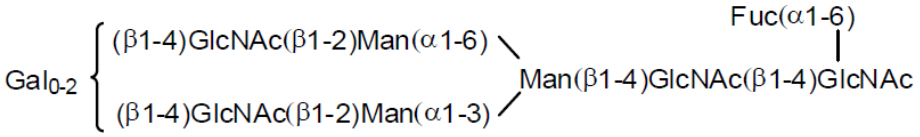
アミノ酸配列及びジスルフィド結合：





H鎖E1:部分的ピログルタミン酸;H鎖N297:糖鎖結合;H鎖K447:部分的プロセシング
L鎖C215－H鎖C220, H鎖C226－H鎖C226, H鎖C229－H鎖C229:ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造:



4. 分子式及び分子量

分子式:$C_{6444}H_{9964}N_{1712}O_{2018}S_{44}$ (タンパク質部分、4本鎖)
分子量:約148,000

5. 化学名 (命名法) 又は本質

本質 (JAN) :
アニフロルマブは、I型インターフェロン受容体1 (インターフェロン アルファ、ベータ及びオメガ受容体1) に対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体であり、H鎖234、235と331番目のアミノ酸残基はそれぞれPhe、GluとSerに置換されている。アニフロルマブは、マウスミエローマ (NS0) 細胞により産生される。アニフロルマブは、447個のアミノ酸残基からなるH鎖 (γ1鎖) 2本及び215個のアミノ酸残基からなるL鎖 (κ鎖) 2本で構成される糖タンパク質 (分子量:約148,000) である。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

研究所コード:MEDI-546、01P006

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～微黄色の澄明～乳白光を呈する液

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点 (分解点) 、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

pH:5.4～6.4

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
	温度	湿度	光			
長期保存試験	-40℃	－	－	エチレン酢酸ビニル製バッグ	60ヵ月	規格内
長期保存試験	5℃	－	－	エチレン酢酸ビニル製バッグ	12ヵ月	規格内
加速試験	25℃	60%RH	－	エチレン酢酸ビニル製バッグ	6ヵ月	分解物の増加が認められた(規格外)
苛酷試験	40℃	75%RH	－	エチレン酢酸ビニル製バッグ	3ヵ月	分解物の増加が認められた(規格外)

試験項目:性状、タンパク質含量、pH、純度試験、生物活性

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法:

ペプチドマップ

定量法 (タンパク質含量) :

紫外可視吸光度測定法

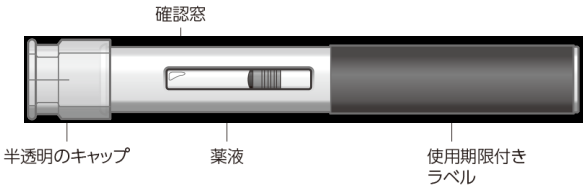
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

	【点滴静注製剤】	【皮下注製剤】
販売名	サフネロー点滴静注300 mg	サフネロー皮下注120 mgオートインジェクター
剤形	水性注射剤 (バイアル)	針付きガラス製シリンジに薬液を充填・施栓した単回使用の注射剤で、オートインジェクター製剤 (コンビネーション製品) である。

(2) 製剤の外観及び性状

	【点滴静注製剤】	【皮下注製剤】
販売名	サフネロー点滴静注300 mg	サフネロー皮下注120 mgオートインジェクター
外観	―	
色・性状	無色～微黄色の澄明～乳白光を呈する液	

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

【製剤共通】

pH:5.4～6.4

浸透圧比:約1 (生理食塩液に対する比)

(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

【点滴静注製剤】

販売名	サフネロー点滴静注300 mg
有効成分	1バイアル (2.0 mL) 中 アニフロルマブ (遺伝子組換え)[注)] 300 mg
添加剤	1バイアル (2.0 mL) 中 L-ヒスチジン 3 mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 6 mg L-リシン塩酸塩 18 mg トレハロース水和物 98 mg ポリソルベート80 1 mg

注) 遺伝子組換え技術によりマウスミエローマ (NS0) 細胞を用いて製造される。

【皮下注製剤】

販売名	サフネロー皮下注120 mgオートインジェクター
有効成分	1シリンジ (0.8 mL) 中 アニフロルマブ (遺伝子組換え)[注)] 120 mg
添加剤	1シリンジ (0.8 mL) 中 L-ヒスチジン 1 mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 3 mg L-リシン塩酸塩 7 mg トレハロース水和物 39 mg ポリソルベート80 0.4 mg

注) 遺伝子組換え技術によりマウスミエローマ (NS0) 細胞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

凝集物、切断体、酸化体等

6. 製剤の各種条件下における安定性

【点滴静注製剤】

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	5℃	－	－	バイアル	36ヵ月	規格内
加速試験	25℃	60%RH	－	バイアル	6ヵ月	分解物の増加が認められた(規格内)
苛酷試験	40℃	75%RH	－	バイアル	3ヵ月	分解物の増加が認められた(規格外)
光安定性試験	－	－	曝光	箱入りバイアル(市販包装)	総照度120万lx・hr以上、総近紫外放射エネルギー200W・h/m^{2}以上	規格内

試験項目:性状、タンパク質含量、pH、純度試験、生物活性

【皮下注製剤】

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	5℃	－	－	プレフィルドシリンジ	48ヵ月	規格内
加速試験	25℃	60%RH	－	プレフィルドシリンジ	3ヵ月	分解物の増加及び生物活性の低下が認められた(規格内)
苛酷試験	40℃	75%RH	－	プレフィルドシリンジ	3ヵ月	分解物の増加及び生物活性の低下が認められた(規格外)
光安定性試験	－	－	曝光	箱入りプレフィルドシリンジ(市販包装)	総照度120万lx・hr以上、総近紫外放射エネルギー200W・h/m^{2}以上	規格内

試験項目:性状、タンパク質含量、pH、純度試験、生物活性

7. 調製法及び溶解後の安定性

【点滴静注製剤】

(1) 調製法

「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照

(2) 溶解後の安定性

生理食塩液による希釈後の安定性 アニフロルマブ (遺伝子組換え) 濃度	希釈液	保存形態	保存条件及び期間	結果
3.0 mg/mL	生理食塩水	ポリオレフィン製バッグ	室温にて2時間振盪、28～32℃にて24時間、2～8℃にて41時間：累積67時間	変化なし
		ポリ塩化ビニル製バッグ		
7.2 mg/mL	生理食塩水	ポリオレフィン製バッグ		
		ポリ塩化ビニル製バッグ		

試験項目：性状、タンパク質含量、純度試験、生物活性

本剤は3 mg/mL又は6 mg/mLとなるよう希釈して使用するが、高濃度7.2 mg/mLに希釈した後の安定性も確認した。

2時間の振盪は輸送時の振動等のストレスを想定した条件で実施した。

【皮下注製剤】

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

該当資料なし

(2) 包装

【点滴静注製剤】

2 mL [1 バイアル]

【皮下注製剤】

0.8 mL [1キット (注射針 (27G) 付きオートインジェクター×1)]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

【点滴静注製剤】

バイアル:無色透明のガラス

ゴム栓:クロロブチルゴム

【皮下注製剤】

構成部品	材質
シリンジ	ガラス
ストッパー	ブロモブチルエラストマー
針	ステンレス鋼
針カバー (内側)	エラストマー
緑色の針カバー	ポリオキシメチレン
エンドキャップ	ポリカーボネート／アクリロニトリル・ブタジエン・スチレン
半透明のキャップ (キャップリムバー)	ポリカーボネート
筐体	ポリカーボネート／アクリロニトリル・ブタジエン・スチレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

【製剤共通】

既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデス

＜解説＞

【点滴静注製剤】

既存治療で効果不十分なSLE患者を対象とし、有効性の評価を主要目的とした第III相試験2試験 (TULIP-2試験及びTULIP-1試験) 及び第II相試験1試験 (MUSE試験) より、申請効能又は効果におけるアニフロルマブ300 mg 4週ごとに1回 (Q4W) 点滴静注投与の効果を裏付ける十分なエビデンスが示された。日本人患者を含むTULIP-2試験で検証されたアニフロルマブの有効性に関する結果及びそれを裏付けるMUSE試験及びTULIP-1試験の結果は、アニフロルマブの有効性に関する十分な根拠となるデータを示している。3試験の評価から、いずれの試験においても、また臨床的に重要な幅広い評価項目において、一貫したベネフィットが示された。

以上を踏まえ、サフネロー点滴静注 300 mg の効能又は効果を「既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデス」と設定した。

【皮下注製剤】

標準治療を受けている中等症から重症の成人SLE患者を対象とし、有効性の評価を主要目的とした第III相試験 (TULIP SC試験) の中間解析により、下記のとおり、申請効能又は効果におけるアニフロルマブ皮下投与の効果を裏付ける十分なエビデンスが示された。

- アニフロルマブ 120 mg 1 週ごとに 1 回 (QW) 皮下投与は、標準治療を受けている中等症から重症の成人 SLE 患者において、全体的な疾患活動性の低下を示し、投与 52 週時の BICLA 達成率の主要目的を達成した。
- アニフロルマブ 120 mg QW 皮下投与で認められた有効性は、既承認の上記の点滴静注投与で認められた有効性と一貫していた。

以上を踏まえ、サフネロー皮下注 120 mg オートインジェクターと同一有効成分であるサフネロー点滴静注を参照し、効能又は効果を「既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデス」と設定した。

2. 効能又は効果に関連する注意

【製剤共通】

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 過去の治療において、ステロイド、ヒドロキシクロロキン、免疫抑制薬等による全身性エリテマトーデスに対する適切な治療を行っても、疾患活動性を有する場合に、本剤を上乗せして投与すること。

5.2 抗核抗体、抗dsDNA抗体等の自己抗体が陽性であることが確認された全身性エリテマトーデス患者に使用すること。

5.3 臨床試験において、活動性かつ重症のループス腎炎又は中枢神経ループスを有する全身性エリテマトーデス患者に対する有効性及び安全性は検討されていない。[17.1.1、17.1.2参照 a) 、17.1.1参照 b)]

5.4 「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。

a) 点滴静注製剤 b) 皮下注製剤

＜解説＞

【製剤共通】

5.1 適切な治療を確保するため、第III相試験3試験 (TULIP-2試験、TULIP-1試験及びTULIP SC) 及び第II相試験1試験 (MUSE試験) の4試験に参加した患者は、それまでに他の標準的なSLE治療を受けていたにもかかわらず、スクリーニング時及び投与1日目の重症度が中等症から重症のSLEであった。試験への組入れ基準では、ベースラインにおいて、グルココルチコイド (GC) 、ヒドロキシクロロキン*又は免疫抑制薬のいずれか1剤あるいはこれらの併用による既存の標準的なSLE治療を、適切で安定した用量、かつ適切な期間受けていることとした。生物学的製剤はすべて試験に組み入れる前に適切なウォッシュアウト期間を設けた。試験期間中は標準的なSLE治療を継続した。これを踏まえ、本項を設定した。

*なお、海外の施設では抗マラリア薬のクロロキンやキナクリン等の投与も含まれた

5.2 TULIP-2試験、TULIP-1試験、MUSE試験及びTULIP SC試験では自己抗体について一貫した選択／除外基準を設定しており、抗核抗体、抗dsDNA抗体、又は抗Sm抗体陽性のSLE患者を組み入れた。これを踏まえ、本項を設定した。(「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)

5.3 TULIP-2試験、TULIP-1試験、MUSE試験及びTULIP SC試験では活動性かつ重症のループス腎炎又は中枢神経ループスを有する患者は、試験から除外した。これを踏まえ、本項を設定した。(「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)

5.4「V. 5. 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が重要であるため本項を設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

【点滴静注製剤】

通常、成人にはアニフロルマブ (遺伝子組換え) として、300 mgを4週間ごとに30分以上かけて点滴静注する。

【皮下注製剤】

通常、成人にはアニフロルマブ (遺伝子組換え) として、1回120 mgを1週間ごとに皮下注射する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

【点滴静注製剤】

第III相試験 (TULIP-2試験及びTULIP-1試験) における有効性、安全性及びTULIP-2試験及びTULIP-1試験を併合した曝露－反応解析の結果は、標準治療で効果不十分な中等症から重症のSLE患者に対するアニフロルマブ300 mg 4週ごとに1回 (Q4W) の静脈内投与を支持するものであった。

- MUSE試験において、アニフロルマブ投与群 (300 mg群及び1000 mg群) で有効性が示され、1000 mg群で300 mg群に比べて高い有効性はないことが示された。300 mg群及び1000 mg群のI型IFN薬力学 (PD) signatureの低下率中央値は同程度であり、プラトー状態に到達していた。一方で、1000 mg群では帯状疱疹の用量依存的な発生率増加が認められたことから、第III相試験では300 mgを更に評価することとした。
- アニフロルマブ用量300 mg以上のQ4W静脈内投与で、アニフロルマブ点滴静注の曝露量及びI型IFNGSスコア高値患者のI型IFN誘導遺伝子の抑制が維持された。

- 全体的な疾患活動性、重要な副次的評価項目であるGC減量、皮膚SLE疾患活動性の改善及び良好な安全性プロファイルより、アニフロルマブ300 mgQ4W静脈内投与は良好なベネフィット-リスクプロファイルを示した。
- 日本人集団を含む第III相のTULIP-2試験においてアニフロルマブ300 mgは、投与52週時のBICLA達成率によって評価した全体的な疾患活動性をプラセボと比較して統計学的有意に改善し、臨床的意義のあるベネフィットを示した。日本人集団においても、投与52週時のBICLA達成率は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ300 mg群で高く、TULIP-2試験の全体集団の結果と同様であった。また、重要な副次的評価項目では、投与52週時のGC減量及び圧痛・腫脹関節数の減少を除き、アニフロルマブ300 mg群で数値的に高い達成率が得られ、概ね全体集団の結果と一貫していた。
- 第III相のTULIP-1試験では、低い用量 (150 mg) も設定し、用量反応関係をより明確にし、ベネフィット-リスク評価の一助とするために評価した。150 mgは、300 mgと同様の安全性プロファイルを示したが、曝露量及びIFN誘導遺伝子発現の抑制は最適ではなく、有効性のパターンはエンドポイント及び評価時点で一貫性は認められなかった。

以上、300 mg Q4W静脈内投与が用法及び用量として支持される適切なベネフィット-リスクプロファイルが示された。

中等症から重症のSLE患者を対象とした第III相試験 (TULIP-2試験、TULIP-1試験) において、治験薬 (アニフロルマブ150 mg/mL又はプラセボを0.9%生理食塩水の入った100 mL輸液バッグで希釈) は、輸液ポンプを用いて30分以上かけて静脈内に持続注入した。

標準治療を受けている患者に対してアニフロルマブ群2用量 (300 mg及び1000 mg) とプラセボ群を比較した第II相試験 (MUSE試験) では、いずれの用量においても約60分かけて投与した。注入に伴う反応の頻度は、300 mg群 (2.0%) 、1000 mg群 (3.8%) で、いずれもプラセボ群で観察された頻度 (5.9%) よりも低かった。このため、第III相試験 (TULIP-2試験及びTULIP-1試験) では治験薬投与時間を最低30分と変更した。TULIP-2試験及びTULIP-1試験を併合してアニフロルマブ300 mg投与群とプラセボ群を比較した主要併合解析において、注入に伴う反応の発現頻度はプラセボ群と比較してアニフロルマブ300 mg群で数値的に高かった (11.4% vs 7.4%) ものの、注入に伴う反応の重症度は、いずれも軽度又は中等度であり、重篤な事象ではなかった。

これらを踏まえて、アニフロルマブ点滴静注の用法及び用量は「通常、成人にはアニフロルマブ (遺伝子組換え) として、300 mgを4週間ごとに30分以上かけて点滴静注する。」と設定した。(「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)

【皮下注製剤】

TULIP SC試験は、アニフロルマブ点滴静注300 mgの承認の根拠となった試験と同じ有効成分及び対象集団を用いて実施した。TULIP SC試験の中間解析では、主要評価項目である投与52週時のBICLA達成率において統計学的に有意かつ臨床的に意義のある治療効果が示され、申請用法及び用量であるアニフロルマブ120 mg QWの皮下投与での有効性が確認された。また、この有効性は、重要な副次的評価項目、並びにGCの減量、フレアの年間発現率及びSRI(4) を含むその他の各副次的評価項目の数値が改善したことによっても裏付けられた。

また、52週間の投与期間中、安全性に関する新たな懸念事項は認められなかった。

これらを踏まえて、アニフロルマブ皮下注の用法及び用量は「通常、成人にはアニフロルマブ (遺伝子組換え) として、1回120 mgを1週間ごとに皮下注射する。」と設定した。(「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)

4. 用法及び用量に関連する注意

【点滴静注製剤】

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 臨床試験において、本剤と他の生物製剤又はシクロホスファミドとの併用に対する有効性及び安全性は検討されていない。[17.1.1、17.1.2参照]

7.2 アニフロルマブ（遺伝子組換え）皮下注製剤から本剤に切り替える場合、皮下注の最終投与から約3-4週間後に本剤の投与を開始すること。

＜解説＞

7.1 試験期間中、患者はアニフロルマブ又はプラセボのいずれかの点滴静注に無作為に割り付けられると共に、GC、ヒドロキシクロロキン*及び免疫抑制薬による標準治療を継続したが、他の生物学的製剤又はシクロホスファミド静注剤の使用を禁止した。このため、本項を設定した。(「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)

*なお、海外の施設ではクロロキンやキナクリンの投与も含まれた

7.2 母集団薬物動態 (PPK) モデルを用いた血清中濃度シミュレーションを実施し、アニフロルマブのC_{ave}を可能な限り安定させるため投与経路の切り替えに適切な投与間隔を評価した結果、皮下注での投与から点滴静注での投与に切り替える場合、最初の点滴静注での投与は皮下注での投与最終日から約3-4週間後が最適な投与間隔であったことから設定した。(「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

【皮下注製剤】

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 臨床試験において、本剤と他の生物製剤又はシクロホスファミドとの併用に対する有効性及び安全性は検討されていない。[17.1.1参照]

7.2 アニフロルマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤から本剤に切り替える場合、点滴静注の最終投与から約2週間後に本剤の投与を開始すること。

＜解説＞

7.1 TULIP SC試験期間中、患者はアニフロルマブ又はプラセボのいずれかの皮下注に無作為に割り付けられると共に、GC、ヒドロキシクロロキン*及び免疫抑制薬による標準治療を継続したが、他の生物製剤又はシクロホスファミド静注剤の使用を禁止した。このため、本項を設定した。(「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)

*なお、海外の施設ではクロロキンやキナクリンの投与も含まれた

7.2 PPKモデルを用いた血清中濃度シミュレーションを実施し、アニフロルマブのC_{ave}を可能な限り安定させるため投与経路の切り替えに適切な投与間隔を評価した結果、静脈内投与から皮下投与に切り替える場合、最初の皮下投与は静脈内投与最終日から約2週間後が最適な投与間隔であったことから本項を設定した。なお、投与間隔をQ4WからQWに変更したことにより、120 mg QW皮下投与時の定常状態のC_{min}は既承認のアニフロルマブ点滴静注の用法及び用量 (300 mg Q4W静脈内投与) で観察された定常状態のC_{min}よりも高く、120 mg QW皮下投与時の定常状態のC_{max}は、既承認のアニフロルマブ点滴静注の用法及び用量で観察された定常状態のC_{max}よりも低かった。120 mg QWで52週間皮下投与したときのC_{ave}と1000 mg Q4Wで静脈内投与したときのC_{ave}の予測範囲の重なりはわずかであった。1000 mg Q4W静脈内投与は、MUSE試験において、SLE患者で最長1年間評価されており、許容可能な安全性プロファイルを示している。52週間の二重盲検投与期間における曝露量は、

120 mg QW皮下投与した場合と300 mg Q4W静脈内投与した場合で同程度であり [C_{ave}はそれぞれ54.76 (34.32～86.64) mg/L vs 46.88 (29.04～74.27) mg/L] 、2つの用法及び用量は互換性があることが示された。

（参考：皮下投与を忘れた場合）
投与を忘れた場合は、気づいた時点で直ちに投与すること。その後は、投薬した日を起点とした週ごとの投与スケジュールを改めて開始する、あるいは、少なくとも3日間以上間隔を空け、通常の投与日で投与を再開すること。
＜解説＞
PPKモデルを用いたシミュレーションの結果、投与忘れの場合、少なくとも3日間の間隔を空け、通常の投与を再開することが可能であることが示された。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

【点滴静注製剤】

評価資料

相	試験番号 実施国	主要目的	試験デザイン	対象	用法・用量、投与期間
第 II 相	CD-IA-MEDI-546-1013 (MUSE 試験) 国際共同 (米国、韓国、ポーランド等 14 ヵ国)	有効性	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照	標準治療を継続している中等症から重症の SLE 患者 (18～65 歳) 305 例	本剤 300、1000 mg プラセボ Q4W 静脈内投与 52 週間 [a]+追跡調査 12 週間
第 II 相	CD-IA-MEDI-546-1145 (1145 試験) 国際共同	安全性 忍容性	多施設共同 非盲検 長期継続投与	MUSE 試験を完了した SLE 患者 218 例	本剤 1000 mg、Q4W 静脈内投与 → (治験実施計画書変更後) 本剤 300 mg、Q4W 静脈内投与 156 週間 [b]+追跡調査 12 週間
第 II 相	D3461C00002 (02 試験) 日本	安全性 忍容性	多施設共同 非盲検 用量漸増	標準治療薬で効果不十分な中等症から重症の SLE 患者 (18～65 歳) 17 例	第 I 期 本剤 100、300、1000 mg Q4W 静脈内投与 52 週間 [a]+追跡調査 12 週間 第 II 期 本剤 300 mg [c] Q4W 静脈内投与 156 週間 [b]+追跡調査 12 週間
第 III 相	D3461C00005 (TULIP-1 試験) 国際共同 (米国、英国、韓国等 18 ヵ国)	有効性	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照	標準治療を実施中の中等症から重症の SLE 患者 (18～70 歳) 457 例	本剤 150、300 mg プラセボ Q4W 静脈内投与 52 週間 [a]+追跡調査 12 週間
第 III 相	D3461C00004 (TULIP-2 試験) 国際共同 (日本、米国、ドイツ等 15 ヵ国)	有効性	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照	標準治療を実施中の中等症から重症の SLE 患者 (18～70 歳) 362 例 (日本人 43 例含む)	本剤 300 mg プラセボ Q4W 静脈内投与 52 週間 [a]+追跡調査 12 週間

評価資料 (続き)

相	試験番号 実施国	主要目的	試験デザイン	対象	用法・用量、投与期間
第 III 相	D3461C00009 (TULIP-LTE 試験) 国際共同 (日本参加)	安全性 忍容性	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 長期継続投与	TULIP-2 試験及び TULIP-1 試験を完了した SLE 患者 556 例	本剤 300 mg プラセボ [d] Q4W 静脈内投与 156 週間 [e]+追跡調査 12 週間

[a] 投与 48 週時に最終投与

[b] 投与 156 週時に最終投与

[c] 100 mg 群では、すべての患者が第 II 期の投与 1 日目から本剤 300 mg を投与された。1000 mg 群の 2 例は第 II 期の投与 1 日目から本剤 1000 mg を投与されていたが、予定されていた本剤 300 mg への切り替え前に治験薬の投与を中止した。

[d] TULIP-2 試験及び TULIP-1 試験で、本剤の投与を受けていた患者は 300 mg の投与を継続し、プラセボの投与を受けていた患者は本剤 300 mg 群又はプラセボ群に 1:1 の割合で無作為割付けされた。

[e] 投与 152 週時に最終投与

参考資料

相	試験番号 実施国	主要目的	試験デザイン	対象	用法・用量、投与期間
第 I 相	MI-CP180 米国	安全性 忍容性	多施設共同 非盲検 用量漸増	強皮症患者 (18 歳以上) 34 例	単回静脈内投与 本剤 0.1、0.3、1.0、3.0、10.0、20.0 mg/kg 追跡調査 12 週間 反復静脈内投与 (週 1 回) 本剤 0.3、1.0、5.0 mg/kg 4 週間+追跡調査 12 週間
第 I 相	D3461C00006 (06 試験) 米国	薬物動態 安全性 忍容性	単施設 無作為化 二重盲検 プラセボ対照	健康被験者 (18～55 歳) 30 例	コホート 1 本剤 300 mg 又はプラセボ 単回皮下投与 コホート 2 本剤 300 mg 又はプラセボ 単回静脈内投与 コホート 3 本剤 600 mg 又はプラセボ 単回皮下投与 追跡調査 12 週間
第 II 相	D3461C00008 (08 試験) 海外 (米国、韓国、ハンガリー、ポーランド)	薬物動態 薬力学	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照	標準治療を受けている、I 型 IFNGS 検査スコアが高値で、活動性の皮膚病変を有する SLE 患者 (18～70 歳) 36 例	本剤 150 mg 又はプラセボ 本剤 300 mg 又はプラセボ Q2W 皮下投与 52 週間 [a]+追跡調査 8 週間

[a] 投与 50 週時に最終投与

注) サフネロー点滴静注の国内での承認内容

効能又は効果:既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデス

用法及び用量:通常、成人にはアニフロルマブ (遺伝子組換え) として、300 mg を 4 週間ごとに 30 分以上かけて点滴静注する。

【皮下注製剤】

評価資料

相	試験番号 実施国	主要目的	試験デザイン	対象	用法・用量、投与期間
第 I 相	D3465C00002 海外 (米国、ドイツ、英国)	薬物動態	多施設共同 無作為化 非盲検	健康被験者 (18～55 歳) 180 例	本剤 120 mg 単回皮下投与 (AI 又は APFS) 追跡調査 57 日間
第 II 相	D3461C00008 (08 試験) 海外 (米国、韓国、ハンガリー、ポーランド)	薬物動態 薬力学	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照	標準治療を受けている、I 型 IFNGS 検査スコアが高値で、活動性の皮膚病変を有する SLE 患者 (18～70 歳) 36 例	本剤 150 mg 又はプラセボ 本剤 300 mg 又はプラセボ Q2W 皮下投与 52 週間 [a]+追跡調査 8 週間
第 III 相 (実施中)	D3465C00001 (TULIP SC 試験) 国際共同 (日本、米国、ドイツ等 16 ヵ国)	有効性 安全性	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照	標準治療にもかかわらず中等症から重症の SLE 患者 (18 ～ 70 歳) 346 例 [b] (日本人 26 例含む)	本剤 120 mg プラセボ QW 皮下投与 (APFS) 二重盲検期間:52 週間 非盲検期間:52 週間 追跡調査期間:最終投与後 12 週間

[a] 投与 50 週時に最終投与

[b] 中間解析のためのデータカットオフ時点

AI:オートインジェクター、APFS:安全装置付きプレフィルドシリンジ

注1) サフネロー皮下注の国内での承認内容

効能又は効果:既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデス

用法及び用量:通常、成人にはアニフロルマブ (遺伝子組換え) として、1 回 120 mg を 1 週間ごとに皮下注射する。

注 2) APFS は国内未承認

(2) 臨床薬理試験

【点滴静注製剤】

1) 海外第I相試験 (D3461C00006：06試験) [5)]

健康被験者 (18～55歳) (30例) を対象とした第I相無作為化プラセボ対照二重盲検試験で、プラセボ又は本剤 (300又は600 mg) を単回皮下投与、プラセボ又は本剤 (300 mg) を単回静脈内投与したときの安全性及び忍容性を評価した。

有害事象はプラセボ群33.3% (4/12例) 、本剤群50.0% (9/18例) に発現した。最も発現割合が高かった有害事象は上気道感染 [16.67% (3/18例) ：本剤300 mg皮下投与群2例、本剤300 mg静脈内投与群1例] であり、次いで咽喉乾燥 [11.11% (2/18例) ：本剤300 mg静脈内投与群2例] であった。これらの有害事象はプラセボ群では認められなかった。治験担当医師により治験薬との関連性ありと判断された有害事象はプラセボ群1/12例、本剤群8/18例に発現した。本試験期間中に、死亡、その他の重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められず、臨床検査、バイタルサイン及び心電図では特記すべき傾向は認められなかった。また、試験期間中に身体所見に関して特記すべき異常は認められなかった。

注) サフネロー点滴静注の国内での承認内容

用法及び用量：通常、成人にはアニフロルマブ (遺伝子組換え) として、300 mgを4週間ごとに30分以上かけて点滴静注する。

2) 海外第I相試験 (MI-CP180試験) [6)、参1)]

強皮症患者 (18歳以上) を対象とした第I相多施設共同非盲検用量漸増試験で、本剤 (0.1、0.3、1.0、3.0、10.0及び20.0 mg/kg) を単回静脈内投与及び本剤 (0.3、1.0及び5.0 mg/kg) を週1回4週間反復静脈内投与したときの安全性及び忍容性を評価した。本試験には34例が組み入れられ、34例に本剤 (0.1 mg/kg単回投与群1例、0.3、1.0、3.0、10.0及び20.0 mg/kg単回投与群各4例、並びに0.3及び1.0 mg/kg反復投与群各4例、5.0 mg/kg反復投与群5例) が投与された。

有害事象は34例全例に認められ、発現割合が高かった有害事象は上気道感染29.4% (10/34例) 、頭痛20.6% (7/34例) 、下痢17.6% (6/34例) 、悪心17.6% (6/34例) 、関節痛11.8% (4/34例) 、疲労11.8% (4/34例) 及びそう痒症11.8% (4/34例) であった。治験薬との関連性ありと判断された有害事象は41.2% (14/34例) に発現し、このうち重篤な有害事象は2.9% (1/34例) に認められた。当該事象は慢性骨髄性白血病であり、試験完了10ヵ月後、1.0 mg/kg反復投与群の1例に発現した。また、治験薬との関連性なしと判断された重篤な有害事象が5.9% (2/34例) 3件認められ、その内訳は、5.0 mg/kg反復投与群の1例で報告された回転性めまいが1件、並びに3.0 mg/kg単回投与群の1例で報告された骨髄炎及び皮膚潰瘍が各1件であった。本試験で死亡は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象が5.0 mg/kg反復投与群の2例に認められた。1例は治験薬の投与開始前に発現した正色素性正球性貧血 (重篤) 、他の1例は回転性めまい (重篤) 及び頭部損傷 (非重篤) であり、いずれも治験薬との関連性なしと判断された。有害事象として報告された臨床検査値異常が3例に認められた。また、そう痒症及び蕁麻疹を伴う軽度の注入に伴う反応が5.0 mg/kg反復投与群の1例に認められた。臨床検査及びその他の安全性評価では、治験薬と関連する傾向は認められなかった。

注) サフネロー点滴静注の国内での承認内容

効能又は効果:既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデス

用法及び用量:通常、成人にはアニフロルマブ (遺伝子組換え) として、300 mgを4週間ごとに30分以上かけて点滴静注する。

3) 国内第II相試験 (D3461C00002：02試験) [7)、参2)]

標準治療薬で効果不十分な中等症から重症の活動性を有する日本人SLE患者 (18～65歳) (17例) を対象とした第II相多施設共同非盲検用量漸増試験で、本剤を48週間静脈内投与 (第I期) 及び156週間静脈内投与 (第II期) したときの安全性及び忍容性を検討した。第I期 (100 mg*、300 mg及び1000 mg) では、本剤を48週間 (337日間) 、4週ごとに1回静脈内投与した後に12週間の追跡調査を実施した。第II期では、第I期を完了した患者を対象に本剤を156週間、4週ごとに1回静脈内投与し、12週間の追跡調査を実施した。第I期の投与期間及び追跡調査期間を完了した患者のうち、100 mg群及び300 mg群に対しては第II期において本剤300 mgを投与し、1000 mg群に対しては第II期において1000 mgを最長156週間投与した。1000 mg群の第II期における用量は、治験実施計画書の変更が治験実施施設で承認された後、300 mgに変更した。

*少なくとも24週間は100 mgを投与し、安全性モニタリング委員会により300 mg投与の安全性が確認され、投与20週時の投与後に患者の安全性及びSLE疾患活動性を考慮した上で治験担当医師が望ましいと判断する場合は、300 mgに増量して48週時まで投与した。増量後に安全性に懸念があると治験担当医師が判断した場合は、100 mgに減量可能であった。

<u>安全性</u>

第I期：17例全例に108件の有害事象が認められた。発現割合が高かった有害事象は器官別大分類では「感染症および寄生虫症」 (14/17例) 及び「胃腸障害」 (7/17例) であり、基本語では鼻咽頭炎 (8/17例) 及び上腹部痛 (4/17例) であった。有害事象発現状況に用量依存性は認められなかった。治験薬との関連性ありと判断された有害事象は、13/17例に41件認められた。重篤な有害事象は、100 mg群2/6例、300 mg群2/5例、1000 mg群3/6例に8件認められた。全身性エリテマトーデスの1例 (300 mg群) を除きいずれも治験薬との関連性ありと判断された。死亡例の報告はなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、100 mg群2/6例、300 mg群1/5例、1000 mg群1/6例に発現した。

第II期：9例全例に109件の有害事象が認められた。発現割合が高かった有害事象は器官別大分類では「感染症および寄生虫症」 (9/9例) 、「胃腸障害」及び「皮膚および皮下組織障害」 (各6/9例) であり、基本語では鼻咽頭炎 (5/9例) 及び上気道感染 (4/9例) であった。治験薬との関連性ありと判断された有害事象は、5/9例に22件認められた。重篤な有害事象は、100 mg群2/4例、300 mg群1/3例に4件認められ、100 mg群1例で認められた急性骨髄性白血病は治験薬との関連性ありと判断された。死亡例の報告はなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、100 mg群1/4例、300 mg群1/3例に発現した。

SLEフレアの症状の1つであるループス腎炎を伴うSLEフレアの有害事象を発現した3例で、本剤300 mg及び1000 mg投与中の尿蛋白及び尿沈渣の異常値が認められた。その他の臨床検査値及びバイタルサインでは、臨床的に重要な変動及び異常は認められなかった。試験期間中のADA陽性患者の有害事象プロファイルに明らかな違いは認められなかった。

<u>薬力学</u>

第I期：100 mg群 (5例) でI型IFN PD signatureの一貫した低下は認められず、低下率は投与337日目に最大 (68%) となった。300 mg群 (5例) では投与85日目に50%超～95%の低下が認められ、投与365日目まで維持された。低下率は投与253日目及び投与337日目に最大 (95%) となった。1000 mg群 (5例) では投与29日目に95%超の低下が認められ、投与422日目まで維持された。低下率は投与393日目及び投与422日目に最大 (98%) となった。

第II期：300 mg群 (7例) では、投与85日目に85%超のI型IFN PD signatureの低下が認められ、投与1121日目まで維持された [投与814日目 (55%) を除く] 。低下率は投与337日目及び投与729日目に最大 (97%) となった。1000 mg群 (2例) では、投与85日目に80%超～99%の低下が認められ、投与1178日目まで維持された。低下率は投与814日目に最大 (99%) となった。

注) サフネロー点滴静注の国内での承認内容

用法及び用量：通常、成人にはアニフロルマブ (遺伝子組換え) として、300 mgを4週間ごとに30分以上かけて点滴静注する。

【皮下注製剤】

1) 海外第I相試験 (D3465C00002試験) [8)]

健康被験者 (18～55歳) (180例) を対象とした第I相無作為化多施設共同非盲検並行群間比較試験で、オートインジェクター (AI) 又は安全装置付きプレフィルドシリンジ (APFS) を用いて本剤120 mgを単回皮下投与したときの曝露量、安全性及び忍容性を評価した。

$AUC_{0\text{-}inf}$、$AUC_{0\text{-}t}$及びC_{max}の幾何平均比の90%CIは、APFSとAIの比較において生物学的同等性の判定基準の範囲内 (0.8～1.25) であったことから、AIによる投与後のアニフロルマブの全身曝露量は、APFSによる投与後の全身曝露量と同程度であった。

有害事象はAI群76.7% (69/90例) 、APFS群61.1% (55/90例) (以下、同順) に発現した。発現割合が高かった有害事象は注射部位疼痛 [44.4% (40/90例) 、30.0% (27/90例)] 及び注射部位そう痒感 [27.8% (25/90例) 、16.7% (15/90例)] であった。治験薬との関連性ありと判断された有害事象はそれぞれ48.9% (44/90例) 、34.4% (31/90例) に発現した。本試験期間中に、重篤な有害事象及び死亡は認められず、臨床検査、バイタルサイン及び心電図では臨床的に意義のある傾向は認められなかった。

注1) サフネロー皮下注の国内での承認内容

効能又は効果：既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデス

注 2) APFS は国内未承認

(3) 用量反応探索試験

【点滴静注製剤】

「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照

【皮下注製剤】

1) 海外第II相試験 (D3461C00008試験) [9)]

標準治療を受けている、I型IFNGS検査スコアが高値で、活動性の皮膚病変を有するSLE患者 (18～70歳) (36例) を対象とした第II相無作為化多施設共同プラセボ対照二重盲検試験で、プラセボ (1又は2 mL) 又は本剤 (150 mg/1 mL又は300 mg/2 mL) を2週ごとに1回 (Q2W) 52週間反復皮下投与 (最終投与は50週目) した後に8週間の追跡調査を実施したときの薬物動態 (PK) 、PD、安全性及び忍容性を評価した。

本剤の初回皮下投与5～8日目にベースラインとして採取した血清中濃度の中央値は、本剤150 mg群で16.60 μg/mL、本剤300 mg群で25.85 μg/mLと、本剤の2用量群間でほぼ用量に比例した増加を示した。C_{trough}の中央値は、投与4週目 (本剤150 mg群10.85 μg/mL vs 本剤300 mg群29.80 μg/mL) (以下、同順) 、投与8週目 (14.30 μg/mL vs 41.75 μg/mL) 及び投与12週目 (14.60 μg/mL vs 72.90 μg/mL) において、2用量群間で用量比を上回る増加を示し、PKは非線形であることが示唆された。

投与12週目のI型IFN PD signatureの低下率 (中央値) は、本剤150 mg群で88.0%、本剤300 mg群で90.7%、両プラセボ群で18.5%であった。I型IFN PD signatureの低下率について、カテゴリカルデータ分析を行ったところ、投与12週目においてI型IFN PD signatureの低下率が75%以上であった患者は、本剤150 mg群8/12例 (66.7%) 、本剤300 mg群10/13例 (76.9%) 及び両プラセボ群1/9例 (11.1%) であった。

有害事象は本剤150 mg群85.7% (12/14例) 、本剤300 mg群84.6% (11/13例) 及び両プラセボ群77.8% (7/9例) に発現した。両本剤群で発現割合が高かった有害事象は、上気道感染 [22.2% (6/27例)] 及び上咽頭炎 [18.5% (5/27例)] であった。両プラセボ群で発現割合が高かった有害事象は、上気道感染 [33.3% (3/9例)] 及び下痢 [22.2% (2/9例)] であった。治験薬との関連性ありと判断された有害事象は、本剤150 mg群57.1% (8/14 例) 、本剤300 mg群30.8% (4/13例) 及び両プラセボ群33.3% (3/9例) に発現した。重篤な有害事象は本剤150 mg群28.6% (4/14例) 、本剤300 mg群15.4% (2/13例) に発現した。重篤な有害事象のうち2例は全身性エリテマトーデス、2例はループス腎炎であった。試験期間中に死亡は報告されなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は本剤150 mg群14.3% (2/14例) 、本剤300 mg群23.1% (3/13例) に発現した。試験期間中にアナフィラキシー及び注射部位反応の有害事象はなかった。3例では、過敏症に分類される有害事象が1件以上認められた (全て軽度又は中等度) 。

試験期間中4例に帯状疱疹が発現した (本剤150 mg群3例、両プラセボ群1例) 。いずれも皮膚に局在し、重症度は軽度から中等度であり、通常の処置後に消失した。本剤150 mg群1例では、インフルエンザが認められ、重症度 (最大時) は中等度であった。新規の結核又は結核の再活性化の報告はなかった。本剤300 mg群の1例で認められた潜伏結核は注目すべき有害事象に分類されたが (QuantiFERON-TB Gold検査陽性) 、再検査は陰性で結核は確認されなかった。日和見感染、重篤な非日和見感染症、悪性疾患、血管炎 (非SLE性) 、アナフィラキシー又は主要心血管イベントと判定された事象等の注目すべき有害事象は認められなかった。

臨床検査又はバイタルサインで臨床的に意義のある傾向又は異常値は認められなかった。投与期間又は追跡調査期間中にコロンビア自殺評価スケール (C-SSRS) に基づく自殺念慮又は行動を示した患者はいなかった。

注) サフネロー皮下注の国内での承認内容

用法及び用量:通常、成人にはアニフロルマブ (遺伝子組換え) として、1回120 mgを1週間ごとに皮下注射する。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

【点滴静注製剤】

① 第II相国際共同試験 [CD-IA-MEDI-546-1013 (1013試験：MUSE試験)] [10) ~12)]

目　　的	主要目的: SLEの標準治療に十分な反応を示さない中等症から重症の慢性活動性SLE患者を対象に本剤の投与169日目 (投与24週時) の効果をプラセボと比較・評価する。 主な副次目的: 本剤について、以下を評価する。 －プラセボと比較した投与365日目 (投与52週時) の効果 －プラセボと比較した併用するGC減量への効果 －安全性プロファイル －薬物動態、ADA及び薬力学
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験
対　　象	標準治療を安定して継続している中等症から重症の慢性活動性SLE患者 (18～65歳) 305例
主要選択基準	－SLEの診断後6ヵ月以上の成人患者 (18～65歳) 。 －スクリーニング時において、診断のためのACR分類基準を満たし、更に抗核抗体検査陽性、抗dsDNA抗体検査陽性又は抗Sm抗体検査陽性の少なくとも1つを満たす患者。 －中等症から重症のSLEとして以下の基準をすべて満たす患者。 －SLEDAI-2Kスコアが6点以上、Clinical SLEDAI-2Kスコア (SLEDAI-2Kスコアから臨床検査や尿検査に基づくポイントを除外したもの) が4点以上であること。 －少なくとも1つの臓器系で活動性が重度 (BILAGのカテゴリーA) 、又は少なくとも2つの臓器系の活動性が中等度 (BILAGのカテゴリーB) であること。 －スクリーニング時の全般的疾患活動性が医師の評価で裏付けられていること (PGAが1.0点以上) 。投与1日目のClinical SLEDAI-2Kスコアが4点以上であること。 －一般的な併用標準治療 (GC、抗マラリア薬[*1]及び免疫抑制薬等) を安定した用量で必要な期間受けたにもかかわらず、スクリーニング時及び投与1日目に中等度又は重度の疾患活動性を有していた患者。 [*1]ヒドロキシクロロキン、クロロキン、キナクリン等
主要除外基準	－活動性かつ重症のループス腎炎[*1]又は中枢神経ループス[*2]を有する患者で、治験責任医師が試験への参加に適さないと判断した患者。 [*1]活動性かつ重症のループス腎炎として、SLEによる活動性の重症腎疾患、又はスクリーニング前8週間以内に不安定な腎疾患 (クレアチニン値の臨床的に意義のある上昇、尿沈査等) を有する患者を除外した。 [*2]活動性かつ重症の中枢神経ループスとして、活動性の重症又は不安定なSLE神経精神症状 [無菌性髄膜炎、脳血管炎、ミエロパシー、脱髄症候群 (上行性、横断性、急性炎症性脱髄性多発神経炎) 、急性錯乱状態、意識レベル低下、精神病、急性脳卒中又は卒中症候群、脳神経障害、てんかん重積状態、小脳性運動失調及び多発単神経炎を含む] を呈する患者を除外した。 －混合性結合組織病の既往歴のある患者。ただし、SLEの診断に発展し診断後1年以上経過している場合は組入れ可とした。 －SLE及び全身性強皮症のオーバーラップ症候群の既往歴のある患者。ただし、スクリーニング時のSLEと筋炎又は関節リウマチのオーバーラップ症候群は、患者がSLEの分類基準も満たす場合に組入れ可とした。 －臨床的に重要な非SLE関連血管炎症候群、重度の抗リン脂質症候群、又は治験責任医師の判断で試験評価を妨げる可能性のある非SLE炎症性関節又は皮膚疾患の病歴を有する患者。 －活動性結核の既往歴のある患者又はスクリーニング時にQuantiFERON-TB Gold検査が陽性の患者。ただし、活動性結核が否定でき、治験薬投与開始前に潜伏性結核に対する適切な治療が開始された場合は組入れ可とした。

主要除外基準(続き)	－感染しやすい状態にある患者。試験への組入れ前8週間以内の臨床的に重要な慢性感染症 (すなわち、骨髄炎、気管支拡張症等) 、又は、入院又は静注用抗感染症薬による治療を必要とする感染症で、試験への組入れ前少なくとも4週間に完治していない患者。投与開始前2週間以内に経口抗感染症薬(抗ウイルス薬を含む) を必要とする感染症を有する患者。 －血清検査結果が陽性のB型又はC型肝炎患者。B型肝炎のコア抗体がスクリーニングのみで陽性であった患者は、B型肝炎ウイルスのDNA量が中央検査機関の定量下限未満のままであれば試験の参加及び継続を可とした。 －試験登録前の12週間以内に帯状疱疹が消失しなかった患者、又は試験登録前の2年以内に2つ以上のエピソードの再発性帯状疱疹を含む重症の帯状疱疹があった患者。 －がんの既往歴のある患者。ただし、投与1日目の3ヵ月以上前に根治治療が奏効したと確認された皮膚の扁平上皮癌又は基底細胞癌又は投与1日目の1年以上前に根治治療が奏効したと確認された子宮頸部上皮内癌を除く。 －原発性免疫不全症の既往歴のある患者。 －妊娠中又は授乳中の女性。
治験方法	患者を1:1:1の割合で、プラセボ、本剤300 mg又は本剤1000 mgに無作為割付けし、4週ごとに1回投与で合計13回静脈内投与した。 ※試験期間中は他の生物学的製剤、タクロリムス又はシクロホスファミド静注剤の使用を禁止した (同意取得前には、エタネルセプトでは4週間、アダリムマブ、インフリキシマブ、ゴリムマブでは12週間、リツキシマブ、ベリムマブでは48週間、他の生物学的製剤では半減期の5倍の期間又は薬力学及び/又は臨床効果の消失までの期間のいずれか長い方、タクロリムスでは4週間、シクロホスファミドでは24週間のウォッシュアウト期間を設けた) 。 治療期間:48週間 追跡調査期間:12週間
評価項目	<u>有効性</u> 主要評価項目:投与24週時にSRI(4) を達成[*1]かつ投与12～24週時にGC減量[*2]を維持できた患者の割合、ベースラインのI型IFNGS検査スコアが高値の患者において投与24週時にSRI(4) を達成かつ投与12～24週時にGC減量を維持できた患者の割合 副次的評価項目:投与52週時にSRI(4) を達成かつ投与40～52週時にGC減量を維持できた患者の割合、ベースラインのI型IFNGS検査スコアが高値の患者において投与52週時にSRI(4) を達成かつ投与40～52週時にGC減量を維持できた患者の割合、ベースラインのGC使用量が10 mg/日以上の患者において投与52週時に7.5 mg/日以下に減量できた患者の割合、ベースラインのI型IFNGS検査スコアが高値の患者におけるベースラインのGC使用量が10 mg/日以上の患者において投与52週時に7.5 mg/日以下に減量できた患者の割合、投与52週時のBICLA達成率[*3]、投与52週時のSRI(4) 達成率、ベースラインのCLASI活動性スコアが10点以上の患者において投与12週時のCLASI活動性スコアが50%以上減少した患者の割合 等 探索的評価項目:ベースラインのI型IFNGS検査スコアが高値の患者における投与52週時のBICLA達成率、投与52週時のMCR達成率[*4]、ベースラインの腫脹関節数が8ヵ所以上及び圧痛関節数が8ヵ所以上の患者において投与52週時の腫脹関節数及び圧痛関節数がベースラインから50%以上減少した患者の割合、フレアの年間発現率 等 [*1]SRI(4) 達成例は、以下の基準を満たす患者と定義した。 －SLEDAI-2Kスコアがベースラインから4点以上減少する －ベースラインと比較してBILAG-2004カテゴリーAに悪化した臓器系がなく、かつカテゴリーBに悪化した臓器系が2つ以上ない －被験者の疾患活動性がベースラインから悪化 (PGAが0.30点以上増加) していない [*2]プレドニゾロン10 mg/日相当量未満かつ投与1日目の用量以下 [*3]BICLA達成例は、以下の基準のすべてを満たす患者と定義した。 －ベースラインでBILAG-2004カテゴリーAの臓器系がB/C/Dへ、カテゴリーBの臓器系がC/Dへそれぞれ改善し、他の臓器系の悪化 (1つ以上のカテゴリーA又は2つ以上のカテゴリーBの発生) が認められない －SLEDAI-2Kのベースラインからの悪化 (0点超のベースラインからのスコア上昇) がない

評価項目 （続き）	－被験者の疾患活動性がベースラインから悪化 (PGAが 0.30点以上増加) していない －治験薬投与を中止していない －評価前に、制限されている薬剤を治験実施計画書で許容された範囲を超えて使用していない *4MCR達成率は、投与24週時にすべての臓器領域でBILAG-2004スコアがC若しくはそれより良いと定義された臨床反応が投与52週時においても維持されていた患者の割合と定義した。 事後解析による評価項目 LLDASの達成*5及び維持: LLDAS達成率、LLDASの最初の達成までの時間、LLDAS達成期間が観察期間中の20%、50%、70%以上であった患者の割合、観察期間中のいずれかで、4、5、6、7回連続でLLDASを維持した患者の割合 等 *5LLDAS達成例は、以下の基準のすべてを満たす患者と定義した。 －SLEDAI-2Kスコアが4点以下、かつ主要臓器 (腎臓、中枢神経系、心肺、血管炎、発熱) に活動性がなく、溶血性貧血がない又は消化管の活動性がない －以前の評価と比較して、新たなループス疾患活動性が認められない －PGA (0～3点のスケール) が1点以下 －プレドニゾロン7.5 mg/日相当量以下 －免疫抑制薬及び承認された生物学的製剤の標準的な維持用量で忍容性良好 抗薬物抗体及び薬力学 ADA、I型IFN PD signature 等 安全性 有害事象 (注目すべき有害事象を含む) 、臨床検査、バイタルサイン 等 注目すべき有害事象は、結核の新規感染又は再活性化、悪性腫瘍、帯状疱疹、血管炎、注入に伴う反応、過敏症及びアナフィラキシーとした。
解析方法	主要評価項目は、ロジスティック回帰モデルで解析した。モデルの独立変数には、投与群と層別因子を含めた。特に指定がない限り、全体集団では、層別因子としてスクリーニング時のSLEDAI-2Kスコア (10点未満vs 10点以上) 、ベースラインのGC使用量 (プレドニゾロン10 mg/日相当量以下vs 10 mg/日相当量超) 及びスクリーニング時の4遺伝子によるI型IFNGS検査スコア (高値vs 低値) を用いた。スクリーニング時のI型IFNGS検査スコアが高値の患者の部分集団では、解析モデルに、スクリーニング時のSLEDAI-2Kスコア及びベースラインのGC使用量を層別因子として用いた。 全体集団及びI型IFNGS検査スコアが高値の部分集団それぞれの解析対象集団内での2用量比較のための多重性の調整は、対比較の実施前に全投与群の傾向検定 (Cochran-Armitage傾向検定) により行った。2つの解析対象集団に対して多重性の調整は行わなかった。両側有意水準は0.10とした。 事後解析 各時点でのLLDAS達成率は無作為割付け層別因子で調整したロジスティック回帰モデルで比較した。LLDASの最初の達成までの時間は無作為割付け層別因子で調整したGray検定を用いて比較した。
結果	患者背景 全体のベースライン時の年齢の中央値は39.0歳であり、大部分が45歳以下 (67.9%) 、女性 (93.4%) 、白人 (41.6%) であった。ベースラインの疾患活動性評価は、全投与群間で同程度であった (平均値はプラセボ群、本剤300 mg群及び本剤1000 mg群でそれぞれ、SLEDAI-2Kスコア: 11.1点、10.7点及び10.9点、BILAG-2004スコア: 19.8点、19.6点及び18.6点、PGA: 1.77点、1.86点及び1.86点、SLICC/ACRスコア: 0.7点、0.7点及び0.7点) 。ベースライン時に、プラセボ群及び本剤1000 mg群の85%超の患者、並びに本剤300 mg群の80%の患者がGCを使用していた。平均的な用法は全投与群間で同様であり、用量の中央値は10 mg/日であった。高用量GC (10 mg/日以上) を使用していた患者は、プラセボ群62.7%、全本剤群58.1%であった。I型IFNGS検査スコアは、各投与群の約75%が高値、約25%が低値であった。

結　　果
(続 き)

有効性

主要評価項目:

全投与群における、投与24週時にSRI(4) を達成かつ投与12～24週時にGC減量を維持できた患者の割合の傾向検定の結果は、統計学的に有意であった (p=0.072) 。投与24週時にSRI(4) を達成かつ投与12～24週時にGC減量を維持できた患者の割合は、プラセボ群17.6% (18/102例) に対して、本剤300 mg群34.3% (34/99例) (オッズ比 : 2.38、90%CI : 1.33～4.26) 、本剤1000 mg群28.8% (30/104例) (オッズ比 : 1.94、90%CI : 1.08～3.49) であった。その差は、統計学的に有意であった (それぞれp=0.014及びp=0.063) 。

全投与群のベースラインのI型IFNGS検査スコアが高値の患者における投与24週時にSRI(4) を達成かつ投与12～24週時にGC減量を維持できた患者の割合の傾向検定の結果は、プラセボ群に対して、本剤300 mg群は統計学的に有意に大きかった (p=0.034) 。投与24週時にSRI(4) を達成かつ投与12～24週時にGC減量を維持できた患者の割合は、プラセボ群13.2% (10/76例) に対して、本剤300 mg群で36.0% (27/75例) (オッズ比 : 3.55、90%CI : 1.72～7.32) 、本剤1000 mg群で28.2% (22/78例) (オッズ比 : 2.65、90%CI : 1.27～5.53) であった。その差は、統計学的に有意であった (それぞれp=0.004及びp=0.029) 。

		本剤 300 mg 群	本剤 1000 mg 群	プラセボ群	p 値 [a]
全体集団 (305 例)	投与 24 週時に SRI(4) を達成かつ投与 12～24 週時に GC 減量を維持できた患者の割合 % (例数)	34.3% (34/99 例)	28.8% (30/104 例)	17.6% (18/102 例)	0.072
	プラセボ群に対するオッズ比 (90%CI) [b]	2.38 (1.33～4.26)	1.94 (1.08～3.49)	NA	
	p 値 [b]	0.014	0.063	NA	
I 型 IFNGS 検査スコア高値集団 (229 例)	投与 24 週時に SRI(4) を達成かつ投与 12～24 週時に GC 減量を維持できた患者の割合 % (例数)	36.0% (27/75 例)	28.2% (22/78 例)	13.2% (10/76 例)	0.034
	プラセボ群に対するオッズ比 (90%CI) [b]	3.55 (1.72～7.32)	2.65 (1.27～5.53)	NA	
	p 値 [b]	0.004	0.029	NA	

[a] Cochran-Armitage傾向検定　[b] 無作為割付け層別因子で調整したロジスティック回帰モデル　NA : Not applicable

副次的評価項目:

投与52週時にSRI(4) を達成かつ投与40～52週時にGC減量を維持できた患者の割合は、プラセボ群の25.5% (26/102例) に対して、本剤300 mg群で51.5% (51/99例) (オッズ比 : 3.08、90%CI : 1.86～5.09) 、本剤1000 mg群で38.5% (40/104例) (オッズ比 : 1.84、90%CI : 1.11～3.04) であった (それぞれnominal p<0.001及びnominal p=0.048) 。

ベースラインのI型IFNGS検査スコアが高値の患者において投与52週時にSRI(4) を達成かつ投与40～52週時にGC減量を維持できた患者の割合は、プラセボ群19.7% (15/76例) に対して、本剤300 mg群で52.0% (39/75例) (オッズ比 : 4.30、90%CI : 2.34～7.91) 、本剤1000 mg群で38.5% (30/78例) (オッズ比 : 2.52、90%CI : 1.37～4.64) であった (それぞれnominal p<0.001及びnominal p=0.013) 。

ベースラインのGC使用量が10 mg/日以上の患者において投与52週時に7.5 mg/日以下に減量できた患者の割合は、プラセボ群26.6% (17/64例) と比較して本剤300 mg群で56.4% (31/55例) (オッズ比 : 3.59、90%CI : 1.87～6.89) であった (nominal p=0.001) 。本剤1000 mg群は31.7% (20/63例) (オッズ比 : 1.23、90%CI : 0.64～2.37) であり、プラセボ群との明らかな差はみられなかった (nominal p=0.595) 。

ベースラインのI型IFNGS検査スコアが高値の患者におけるベースラインのGC使用量が10 mg/日以上の患者において投与52週時に7.5 mg/日以下に減量できた患者の割合は、プラセボ群24.5%と比較して本剤300 mg群で59.1%であった (nominal p<0.001) 。本剤1000 mg群は29.4%であり、プラセボ群との明らかな差はみられなかった (nominal p=0.629) 。

投与52週時のBICLA達成率は、プラセボ群25.7% (26/101例) に対して本剤300 mg群で53.5% (53/99例) (オッズ比 : 3.42、90%CI : 2.06～5.68) 及び本剤1000 mg群で41.2% (42/102例) (オッズ比 : 2.06、90%CI : 1.25～3.42) であった (それぞれnominal p<0.001及びnominal p=0.018) 。

投与52週時のSRI(4) 達成率は、プラセボ群40.2% (41/102例) に対して本剤300 mg群で62.6% (62/99例) (オッズ比 : 2.66、90%CI : 1.64～4.31) 及び本剤1000 mg群で53.8% (56/104例) (オッズ比 : 1.78、90%CI : 1.11～2.85) であった (それぞれnominal p<0.001及びnominal p=0.043) 。

結　果
(続き)

ベースラインのCLASI活動性スコアが10点以上の患者において投与12週時のCLASI活動性スコアが50%以上減少した患者の割合は、プラセボ群15.4% (4/26例) に対して本剤300 mg群で48.1% (13/27例) であった (群間差:32.8、95%CI:8.4～57.1、nominal p=0.013)。

探索的評価項目:
ベースラインのI型IFNGS検査スコアが高値の患者における投与52週時のBICLA達成率は、プラセボ群22.8% (18/76例) に対して本剤300 mg群で51.9% (39/75例) であった (群間差:29.1%、95%CI:14.2～44.0、nominal p<0.001)。
投与52週時のMCR達成率は、プラセボ群6.9% (7/102例) に対して本剤300 mg群で19.2% (19/99例) (オッズ比:3.24、90%CI:1.49～7.04) 及び本剤1000 mg群で17.3% (18/104例) (オッズ比:2.88、90%CI:1.32～6.26) であった (それぞれnominal p=0.012及びnominal p=0.025)。
ベースラインの腫脹関節数が8ヵ所以上及び圧痛関節数が8ヵ所以上の患者において投与52週時の腫脹関節数及び圧痛関節数がベースラインから50%以上減少した患者の割合は、プラセボ群48.6% (18/37例) に対して本剤300 mg群で69.6% (32/46例) (オッズ比:2.67、90%CI:1.23～5.82) 及び本剤1000 mg群で64.6% (31/48例) (オッズ比:1.92、90%CI:0.90～4.09) であった (それぞれnominal p=0.038及びnominal p=0.156)。
フレアの年間発現率は、プラセボ群0.58に対して本剤300 mg群で0.42であった(発現率比:0.73、95%CI:0.44～1.20、nominal p=0.2149)。

事後解析による評価項目
LLDASの達成及び維持:
LLDASの達成及び維持について評価した結果は、下表のとおりであった。

	本剤300 mg群	プラセボ群
LLDASを少なくとも1回達成した患者の割合、% (例数)	51.5% (51/99例)	35.3% (36/102例)
プラセボ群に対するオッズ比 (95%CI)、p値	1.97 (1.08～3.58)、p=0.027	
LLDAS達成率 (投与52週時) プラセボ群に対するオッズ比、nominal p値	3.41、nominal p<0.001	
LLDASの最初の達成までの時間 プラセボ群に対するχ^2、nominal p値	6.39、nominal p=0.012	
LLDAS達成期間が観察期間中の50%以上であった患者の割合、%	24.2%	9.8%
プラセボ群に対するオッズ比 (95%CI)、nominal p値	3.04 (1.34～6.92)、nominal p=0.008	
観察期間中に7回連続でLLDASを維持した患者の割合、% (例数)	13.1% (13/99例)	2.9% (3/102例)
プラセボ群に対するオッズ比 (95%CI)、nominal p値	5.50 (1.48～20.50)、nominal p=0.011	

薬力学
ベースライン時の全血で21遺伝子の解析系を用いたI型IFN PD signature検査スコアが高値と判定された患者は合計70.2% (214/305例) であった。これらの患者のみを対象に、I型IFN PD signatureの発現を評価した。発現低下を、個々の患者の投与1日目 (ベースライン) の検査スコアとの比較で、利用可能な時点 (投与4～60週時) ごとに算出した。本剤300 mg群及び本剤1000 mg群では、21遺伝子によるI型IFN PD signatureの低下率の中央値は、投与52週時までのいずれの時点でも85%超であり、本剤1000 mg群の低下率が数値的に高かった。プラセボ群 (ベースライン時の70例) では、21遺伝子によるI型IFN PD signatureの低下は、いずれの時点でも認められなかった。投与60週時に、21遺伝子によるI型IFN PD signatureが用量依存的にベースライン値へ復したことが確認された。I型IFN PD signature検査スコアが低値の患者はベースライン時にI型IFN PD signatureの明らかな発現がないため、この集団では、発現低下レベルを明確に決定することはできなかった。

結　　果 (続 き)	安全性 有害事象を発現した患者の割合はプラセボ群77.2% (78/101例) 、本剤300 mg群84.8% (84/99例) 及び本剤1000 mg群85.7% (90/105例) であった。プラセボ群で発現割合が高かった有害事象 (発現割合10%以上) は頭痛12.9% (13/101例) 及び尿路感染10.9% (11/101例) であった。本剤300 mg群で発現割合が高かった有害事象 (発現割合10%以上) は、尿路感染15.2% (15/99例) 、上気道感染13.1% (13/99例) 、頭痛12.1% (12/99例) 及び鼻咽頭炎12.1% (12/99例) であった。本剤1000 mg群で発現割合が高かった有害事象 (発現割合10%以上) は、頭痛11.4% (12/105例) 、鼻咽頭炎11.4% (12/105例) 及び上気道感染10.5% (11/105例) であった。 治験薬との関連性ありと治験担当医師に判断された有害事象が発現した患者の割合は、プラセボ群24.8% (25/101例) 、本剤300 mg群21.2% (21/99例) 及び本剤1000 mg群29.5% (31/105例) であった。発現割合が高かった治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (発現割合10%超) は、プラセボ群及び全本剤群ともに、器官別大分類で「感染症および寄生虫症」であった。発現割合が高かった治験薬との関連性ありと判断された有害事象は、プラセボ群では注入に伴う反応5.9% (6/101例) 及び尿路感染5.0% (5/101例) であり、全本剤群では帯状疱疹4.4% (9/204例) であった。 重篤な有害事象が1件以上発現した患者の割合は、プラセボ群18.8% (19/101例) 、本剤300 mg群16.2% (16/99例) 及び本剤1000 mg群17.1% (18/105例) であった。発現割合が高かった重篤な有害事象は、プラセボ群及び全本剤群ともに全身性エリテマトーデスであった [プラセボ群5.9% (6/101例) 、本剤300 mg群3.0% (3/99例) 及び本剤1000 mg群2.9% (3/105例)] 。 死亡例 (重篤な有害事象の大腸炎による) が本剤1000 mg群で1例認められたが、治験担当医師により治験薬との関連性なしと判断された。 治験薬の投与中止に至った有害事象が1件以上発現した患者の割合は、プラセボ群7.9% (8/101例) 、本剤300 mg群3.0% (3/99例) 及び本剤1000 mg群9.5% (10/105例) であった。発現割合が高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群及び全本剤群ともに全身性エリテマトーデスであった [プラセボ群3.0% (3/101例) 、本剤300 mg群0.0% (0/99例) 及び本剤1000 mg群1.0% (1/105例)] 。本剤300 mg群の1例が、重篤な有害事象である横断性脊髄炎 (脳脊髄液の水痘帯状疱疹ウイルスポリメラーゼ連鎖反応陽性) のため、治験薬の投与を中止した。 試験期間中、活動性の結核が発現した患者はいなかった。潜伏結核は、各投与群で1例ずつに発現した。いずれの潜伏結核も、本試験の終了時まで継続していたと考えられた。 帯状疱疹は、プラセボ群と比較して全本剤群で発現割合が高く [プラセボ群2.0% (2/101例) 、全本剤群7.4% (15/204例)] 、本剤1000 mg群ではさらに高かった [9.5% (10/105例)] 。3例 (本剤300 mg群1例及び本剤1000 mg群2例) では重症度が重度であった。帯状疱疹の大部分は、治験薬との関連性ありと判断された。 試験期間中、悪性腫瘍が2例 [本剤300 mg群 (浸潤性乳管癌) 及び本剤1000 mg群 (肺の悪性新生物) で各1例] に発現した。いずれも治験担当医師により治験薬との関連性なしと判断された。 注入に伴う反応が発現した患者の割合は、本剤300 mg群と比較してプラセボ群でわずかに高かった [プラセボ群5.9% (6/101例) 、本剤300 mg群2.0% (2/99例) 、本剤1000 mg群3.8% (4/105例)] 。いずれの注入に伴う反応も、重症度が軽度又は中等度であった。いずれの注入に伴う反応も、治験薬との関連性ありと判断された。 プラセボ群の3.0% (3/101例) に、血管炎2例又は過敏性血管炎1例のいずれかが認められた。本剤300 mg群及び本剤1000 mg群で血管炎は認められなかった。 バイタルサイン及び心電図については、臨床的に重要な変化は認められなかった。

結　　果 (続 き)	抗薬物抗体 各投与群、すべての時点でADA検査用検体が利用可能であった患者のうち、投与後のADAは、プラセボ群で3% (3/99例) 、本剤300 mg群で5.1% (5/98例) 、本剤1000 mg群で2% (2/102例) に検出された。プラセボ群の1例、本剤300 mg群の1例及び本剤1000 mg群の2例は、ベースライン時 (投与0日目) にADAが陽性であった。これらの患者で、投与0日目以降にADA値が上昇した患者はいなかった。プラセボ群のADA発現は一過性であり (4ヵ月未満の持続) 、いずれかの時点で検出可能なADAを有していた4例中3例では低抗体価であった。プラセボ群の残りの1例は、最終評価時点 (投与60週時) のみ、抗体価が60であった。本剤300 mg群で投与後にADAが陽性となった患者全5例は、投与60週時にADA陽性が確認された。しかしながら、5例中1例、投与60週時より前に4ヵ月以上ADA陽性であった。このように、本剤300 mg群で1% (1/98例) が持続性ADA (本試験では、投与後から最終評価時点までの16週間以上の間隔の開いた2つの評価時点でADA陽性と定義) を有していた。本剤300 mg群のADA抗体価はすべて、480以下であった。本剤1000 mg群の投与後のADA発現は、一過性であり、低抗体価 (最高抗体価60) であった。

注) サフネロー点滴静注の国内での承認内容

用法及び用量:通常、成人にはアニフロルマブ (遺伝子組換え) として、300 mgを4週間ごとに30分以上かけて点滴静注する。

② 第III相国際共同試験 [D3461C00005 (05試験：TULIP-1試験)] [13)、14)]

目　　的	主要目的: 投与52週時にSRI(4) を達成した患者の割合 (以下、SRI(4) 達成率) の差に基づき、プラセボと比較して疾患活動性に対する本剤300 mgの効果を評価する。 主な副次目的: 以下について、プラセボと比較して本剤の効果を評価する。 －I型IFNGS検査スコア高値の患者における投与52週時のSRI(4) 達成率 －ベースラインのGC使用量がプレドニゾロン10 mg/日相当量以上の患者において投与40週時でGC使用量を7.5 mg/日相当量以下に減量し、かつ投与52週時まで7.5 mg/日以下を維持した患者の割合 －ベースラインの皮膚症状が中等度から重度 (CLASI活動性スコアが10点以上) の患者において投与12週時でCLASI活動性スコアが50%以上減少した患者の割合 －投与24週時のSRI(4) 達成率 －52週間のフレアの年間発現率 以下について、本剤とプラセボの差を評価する。 －投与52週時のSRI(4) 以外のSRI達成、BICLA、SRIの個々のコンポーネントの評価基準、腫脹関節数及び圧痛関節数、並びに経時的なSRI及びBICLAを含む疾患活動性の評価
試　験 デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験
対　　象	標準治療[1]を実施中の中等症から重症の疾患活動性を有する自己抗体陽性のSLE患者 (18～70歳) 457例 [*1]GC、ヒドロキシクロロキン、免疫抑制剤 (アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル／ミコフェノール酸、メトトレキサート又はミゾリビン) の単独又は併用。
主　要 選択基準	－SLEの診断後6ヵ月以上の成人患者 (18～70歳) 。 －スクリーニング時において、診断のためのACR分類基準を満たし、更に抗核抗体検査陽性、抗dsDNA抗体検査陽性又は抗Sm抗体検査陽性の少なくとも1つを満たす患者。 －中等症から重症のSLEとして以下の基準をすべて満たす患者。 　－SLEDAI-2Kスコアが6点以上、Clinical SLEDAI-2Kスコア (SLEDAI-2Kスコアから臨床検査や尿検査に基づくポイントを除外したもの) が4点以上であること。 　－少なくとも1つの臓器系で活動性が重度 (BILAGのカテゴリーA) 、又は少なくとも2つの臓器系の活動性が中等度 (BILAGのカテゴリーB) であること。 　－スクリーニング時の全般的疾患活動性が医師の評価で裏付けられていること (PGAが1.0点以上) 。投与1日目のClinical SLEDAI-2Kスコアが4点以上であること。 －一般的な併用標準治療 (GC、抗マラリア薬[*1]及び免疫抑制薬等) を安定した用量で必要な期間受けたにもかかわらず、スクリーニング時及び投与1日目に中等度又は重度の疾患活動性を有していた患者。 [*1]ヒドロキシクロロキン、クロロキン、キナクリン等
主　要 除外基準	－活動性かつ重症のループス腎炎[*1]又は中枢神経ループス[*2]を有する患者で、治験責任医師が試験への参加に適さないと判断した患者。 [*1]活動性かつ重症のループス腎炎として、治験実施計画書に規定された標準治療が効果不十分で、シクロホスファミドの静脈内投与及び/又は高用量GCの静脈内投与によるパルス療法、又は治験実施計画書で許容されていないその他の治療の追加等の積極的な治療の必要性が示唆されるSLEによる活動性の重症腎疾患を有する患者を除外した。 [*2]活動性かつ重症の中枢神経ループスとして、活動性の重症又は不安定なSLE神経精神症状 [無菌性髄膜炎、脳血管炎、ミエロパシー、脱髄症候群 (上行性、横断性、急性炎症性脱髄性多発神経炎) 、急性錯乱状態、意識レベル低下、精神病、急性脳卒中又は卒中症候群、脳神経障害、てんかん重積状態、小脳性運動失調及び多発単神経炎を含む] を呈する患者を除外した。 －混合性結合組織病の既往歴のある患者。ただし、SLEの診断に発展し診断後1年以上経過している場合は組入れ可とした。 －SLE及び全身性強皮症のオーバーラップ症候群の既往歴のある患者。ただし、スクリーニング時のSLEと筋炎又は関節リウマチのオーバーラップ症候群は、患者がSLEの分類基準も満たす場合に組入れ可とした。

主要除外基準(続き)	－臨床的に重要な非SLE関連血管炎症候群、重度の抗リン脂質症候群、又は治験責任医師の判断で試験評価を妨げる可能性のある非SLE炎症性関節又は皮膚疾患の病歴を有する患者。 －活動性結核の既往歴のある患者又はスクリーニング時にQuantiFERON-TB Gold検査が陽性の患者。ただし、活動性結核が否定でき、治験薬投与開始前に潜伏性結核に対する適切な治療が開始された場合は組入れ可とした。 －感染しやすい状態にある患者。試験への組入れ前8週間以内の臨床的に重要な慢性感染症 (すなわち、骨髄炎、気管支拡張症等) 、又は、入院又は静注用抗感染症薬による治療を必要とする感染症で、試験への組入れ前少なくとも4週間に完治していない患者。投与開始前2週間以内に経口抗感染症薬(抗ウイルス薬を含む) を必要とする感染症を有する患者。 －血清検査結果が陽性のB型又はC型肝炎患者。B型肝炎のコア抗体がスクリーニングのみで陽性であった患者は、B型肝炎ウイルスのDNA量が中央検査機関の定量下限未満のままであれば試験の参加及び継続を可とした。 －試験登録前の12週間以内に帯状疱疹が消失しなかった患者、又は試験登録前の2年以内に2つ以上のエピソードの再発性帯状疱疹を含む重症の帯状疱疹があった患者。 －がんの既往歴のある患者。ただし、投与1日目の3ヵ月以上前に根治治療が奏効したと確認された皮膚の扁平上皮癌又は基底細胞癌又は投与1日目の1年以上前に根治治療が奏効したと確認された子宮頸部上皮内癌を除く。 －原発性免疫不全症の既往歴のある患者。 －妊娠中又は授乳中の女性。
治験方法	患者を1:2:2の割合で、プラセボ、本剤300 mg又は本剤150 mgに無作為割付けし、4週ごとに1回投与で合計13回静脈内投与した。 ※試験期間中は他の生物学的製剤、タクロリムス又はシクロホスファミド静注剤の使用を禁止した (同意取得前には、他の生物学的製剤では半減期の5倍の期間、タクロリムス[*1]では4週間、シクロホスファミドでは24週間のウォッシュアウト期間を設けた) 。 [*1]経口タクロリムスのウォッシュアウト期間は4週間、外用タクロリムスのウォッシュアウト期間は2週間 治療期間:52週間 (最終投与は48週) 追跡調査期間:12週間
評価項目	<u>有効性</u> 主要評価項目:投与52週時のSRI(4) 達成率[*1] 重要な副次的評価項目:ベースラインのI型IFNGS検査スコアが高値の患者における投与52週時のSRI(4)達成率、ベースラインのGC使用量が10 mg/日以上の患者において投与40～52週時のGC使用量が7.5 mg/日以下に減量できた患者の割合、ベースラインのCLASI活動性スコアが10点以上の患者において投与12週時のCLASI活動性スコアが50%以上減少した患者の割合、投与24週時のSRI(4) 達成率、フレアの年間発現率 副次的評価項目:投与52週時のBICLA達成率[*2]、ベースラインの腫脹関節数が8ヵ所以上及び圧痛関節数が8ヵ所以上の患者において投与52週時の腫脹関節数及び圧痛関節数がいずれも50%以上減少した患者の割合　等 探索的評価項目:ベースラインのI型IFNGS検査スコアが高値の患者における投与52週時のBICLA達成率 [*1]SRI(4) 達成例は、以下の基準のすべてを満たす患者と定義した。 －SLEDAI-2Kスコアがベースラインから4点以上減少する －ベースラインと比較してBILAG-2004カテゴリーAに悪化した臓器系がなく、かつカテゴリーBに悪化した臓器系が2つ以上ない －被験者の疾患活動性がベースラインから悪化 (PGAが0.30点以上増加) していない －治験薬投与を中止していない －評価前に、制限されている薬剤を治験実施計画書で許容された範囲を超えて使用していない [*2]BICLA達成例は、以下の基準のすべてを満たす患者と定義した。 －ベースラインでBILAG-2004カテゴリーAの臓器系がB/C/Dへ、カテゴリーBの臓器系がC/Dへそれぞれ改善し、他の臓器系の悪化 (1つ以上のカテゴリーA又は2つ以上のカテゴリーBの発生) が認められない

評価項目 (続き)	－SLEDAI-2Kのベースラインからの悪化 (0点超のベースラインからのスコア上昇) がない －被験者の疾患活動性がベースラインから悪化 (PGAが0.30点以上増加) していない －治験薬投与を中止していない －評価前に、制限されている薬剤を治験実施計画書で許容された範囲を超えて使用していない 抗薬物抗体及び薬力学 ADA、I型IFN PD signature 等 安全性 有害事象 (注目すべき有害事象を含む) 、臨床検査、バイタルサイン 等 注目すべき有害事象は、重篤な非日和見感染、日和見感染、アナフィラキシー、悪性腫瘍、帯状疱疹、結核、インフルエンザ、血管炎 (非SLE性) 及び独立判定委員会の判定に基づく主要心血管イベントとした。
解析方法	主要評価項目は、無作為割付けに用いた層別因子に基づき層別化したCochran Mantel Haenszel法を用いて解析した。フレアの年間発現率は負の二項回帰モデルを用いて解析した。本剤150 mg群は、用量反応を更に明らかとしベネフィット-リスク評価の助けとするために追加した群であり多重検定手順の枠外とした。また、事前解析結果を受けて、有効性評価における併用薬の取り扱い基準を精査し、事後解析を実施した。併用薬取り扱い基準の精査はTULIP-2試験の盲検解除前に行われ、精査後の基準はTULIP-2試験の主解析にも用いた (各解析方法の概要は下記参照) 。 事前に規定した解析 投与1日目以降にNSAIDsを新たに使用又は用量を増加した患者は、以降のすべての有効性評価で非達成例として取り扱った。 事後解析 (NSAID除外ルール) NSAIDsを新たに使用又は用量を増加したことにより患者を非達成例とはしなかった。 事後解析 (04試験ルール) 患者は、NSAIDsの使用の有無に関わらず、48週時までのすべての有効性評価で達成例として適格とした。NSAIDsの使用は、52週の評価の前14日以内に新たなNSAIDsの投与を開始し、かつ評価の前日にNSAIDsの使用が確認された場合のみ、投与52週時の有効性評価で非達成例として取り扱った。
結果	患者背景 全体のベースライン時の年齢の中央値は41.0歳、大部分 (92.3%) が女性、71.3%が白人であった。ベースラインのSLE疾患特性は概ね類似し、中等症から重症の活動性を示すSLE集団と概ね一致していた (平均値はプラセボ群及び本剤300 mg群でそれぞれ、SLEDAI-2Kスコア:11.5点及び11.3点、BILAG-2004スコア:18.9点及び19.8点、PGA:1.84点及び1.87点) 。本試験の患者は、活動性がより高いことを意味する平均PGAが高く、中等度から重度の皮膚病変 (CLASI活動性スコアが10点以上、及びBILAGの皮膚粘膜系項目でカテゴリーA) が多く、特に本剤300 mg群で多かった。ベースライン時に、プラセボ群83.2%及び本剤300 mg群83.3%の患者がGCを使用していた。高用量GC (10 mg/日以上) を使用していた患者は、プラセボ群55.4%、本剤300 mg群57.2%であった。I型IFNGS検査スコアは、プラセボ群及び本剤300 mg群でそれぞれ82.1%及び82.2%が高値、17.9%及び17.8%が低値であった。 有効性 事前に規定した解析による結果 主要評価項目: 投与52週時のSRI(4) 達成率は、プラセボ群40.4% (74/184例) 、本剤300 mg群36.2% (65/180例) で、プラセボ群と本剤300 mg群で統計学的に差はなかった (群間差:-4.2%、95%CI:-14.2～5.8、p=0.412) 。 重要な副次的評価項目: 主要評価項目について統計学的に有意差が認められなかったため、統計解析計画書に従い、重要な副次的評価項目はいずれも正式な検定を実施しなかった。 ベースラインのI型IFNGS検査スコアが高値の患者における投与52週時のSRI(4) 達成率は、プラセボ群39.3% (59/151例) 、本剤300 mg群35.9% (53/148例) で、群間差は-3.4% (95%CI:-14.4～7.6) であった。

結　　果 (続 き)	ベースラインのGC使用量が10 mg/日以上の患者において投与40～52週時のGC使用量が7.5 mg/日以下に減量できた患者の割合は、プラセボ群32.1% (33/102例) 、本剤300 mg群41.0% (42/103例) で、群間差は8.9% (95%CI：-4.1～21.9) であった。 ベースラインのCLASI活動性スコアが10点以上の患者において投与12週時のCLASI活動性スコアが50%以上減少した患者の割合は、プラセボ群24.9% (14/54例) 、本剤300 mg群41.9% (24/58例) で、群間差は17.0% (95%CI：-0.3～34.3) であった。 投与24週時のSRI(4) 達成率は、プラセボ群40.9% (75/184例) 、本剤300 mg群41.5% (74/180例) で、群間差は0.6% (95%CI：-9.4～10.6) であった。 フレアの年間発現率は、プラセボ群0.72、本剤300 mg群0.60で、発現率比は0.83 (95%CI：0.60～1.14) であった。 副次的評価項目： 投与52週時のBICLA達成率は、プラセボ群27% (49/184例) 、本剤300 mg群37% (67/180例) で、群間差は10.1% (95%CI：0.6～19.7) であった。 ベースラインの腫脹関節数が8ヵ所以上及び圧痛関節数が8ヵ所以上の患者において投与52週時の腫脹関節数及び圧痛関節数がいずれも50%以上減少した患者の割合は、プラセボ群32% (22/68例) 、本剤300 mg群47% (33/70例) で、群間差は14.7% (95%CI：-1.4～30.8) であった。 <u>事後解析 (04試験ルール) による結果</u> 主要評価項目： 投与52週時のSRI(4) 達成率は、プラセボ群43.0% (79/184例) 、本剤300 mg群49.0% (88/180例) で、群間差は6.0% (95%CI：-4.2～16.2、p=0.2477) であった。 重要な副次的評価項目： ベースラインのI型IFNGS検査スコアが高値の患者における投与52週時のSRI(4) 達成率は、プラセボ群41.8% (63/151例) 、本剤300 mg群50.8% (75/148例) で、群間差は9.0% (95%CI：-2.2～20.3) であった。 ベースラインのGC使用量が10 mg/日以上の患者において投与40～52週時のGC使用量が7.5 mg/日以下に減量できた患者の割合は、プラセボ群33.1% (34/102例) 、本剤300 mg群49.7% (51/103例) で、群間差は16.6% (95%CI：3.4～29.8) であった。 ベースラインのCLASI活動性スコアが10点以上の患者において投与12週時のCLASI活動性スコアが50%以上減少した患者の割合は、プラセボ群24.9% (14/54例) 、本剤300 mg群43.6% (25/58例) で、群間差は18.7% (95%CI：1.4～36.0) であった。 投与24週時のSRI(4) 達成率は、プラセボ群43.6% (80/184例) 、本剤300 mg群47.5% (85/180例) で、群間差は3.9% (95%CI：-6.2～13.9) であった。 フレアの年間発現率は、プラセボ群0.72、本剤300 mg群0.60で、発現率比は0.83 (95%CI：0.60～1.14) であった。 副次的評価項目： 投与52週時のBICLA達成率は、プラセボ群30.2% (55/184例) 、本剤300 mg群47.1% (85/180例) で、群間差は17.0% (95%CI：7.2～26.8) であった。 ベースラインの腫脹関節数が8ヵ所以上及び圧痛関節数が8ヵ所以上の患者において投与52週時の腫脹関節数及び圧痛関節数がいずれも50%以上減少した患者の割合*は、プラセボ群32% (22/68例) 、本剤300 mg群53% (37/70例) で、群間差は20.7% (95%CI：4.7～36.7) であった。 *事後解析 (NSAID除外ルール) による結果を示した。 探索的評価項目： ベースラインのI型IFNGS検査スコアが高値の患者における投与52週時のBICLA達成率は、プラセボ群28.2% (42/151例) 、本剤300 mg群47.2% (70/148例) で、群間差は19.0% (95%CI：8.3～29.8、nominal p<0.001) であった。

結　　果 (続 き)	本剤150 mg群における有効性: 投与52週時のSRI(4) 達成率は、プラセボ群で43.0%、本剤150 mg群で48.4%であり、投与52週時のBICLA達成率は、プラセボ群で30.2%、本剤150 mg群で37.7%であった。一部の有効性エンドポイント及び一部の評価時点で、プラセボ群と比較して、本剤150 mg群で数値的に高かったが、エンドポイント全体又は評価時点全体で有効性に関して一貫した傾向は認められなかった。 抗薬物抗体 投与後のADA発現率はプラセボ群3.9%、本剤300 mg群2.9%及び本剤150 mg群2.2%であった。継続してADA陽性の患者はほとんどおらず (2時点以上で陽性判定かつ最初及び最後の陽性判定の間が16週以上) 、ADA継続陽性率はプラセボ群2.3%、本剤300 mg群1.8%及び本剤150 mg群0.0%であった。ADA継続陽性を示した患者3例は、いずれも最終評価時点のみADA陽性であった (力価30～120) 。この3例中1例は最終評価時点でADAとnAbが陽性であった (2回目投与後27日の12週時のADA力価は30以下) 。 薬力学 ベースラインのI型IFNGS検査スコアが高値の患者において、21遺伝子によるIFN PD sigunatureは本剤300 mg又は150 mgの初回投与後から低下し、本剤300 mg群の方が低下率は高く、また投与期間 (52週間) を通して維持された。 安全性 有害事象はプラセボ群78.3% (144/184例) 、本剤300 mg群89.4% (161/180例) 及び本剤150 mg群84.9% (79/93例) (以下、同順) に発現した。発現割合が高かった有害事象は上咽頭炎 [12.0% (22/184例) 、20.0% (36/180例) 及び15.1% (14/93例)] 、上気道感染 [9.8% (18/184例) 、12.2% (22/180例) 及び17.2% (16/93例)] 及び尿路感染 [14.7% (27/184例) 、12.2% (22/180例) 及び9.7% (9/93例)] であった。治験薬との関連性ありと判断された有害事象はそれぞれ22.8% (42/184例) 、30.6% (55/180例) 及び35.5% (33/93例) に発現した。重篤な有害事象はそれぞれ16.3% (30/184例) 、13.9% (25/180例) 及び10.8% (10/93例) に発現した。2例以上に認められた重篤な有害事象は、プラセボ群では全身性エリテマトーデス3例、心房細動2例、本剤300 mg群では全身性エリテマトーデス3例、肺炎3例、喘息2例、胸痛2例、本剤150 mg群では全身性エリテマトーデス2例であった。死亡例は2例 (1例は本剤300 mg投与期間中の肺炎、1例は追跡調査期間中のプラセボ群の脳炎) であり、いずれも治験薬との関連性なしと判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象はそれぞれ2.7% (5/184例) 、6.1% (11/180例) 及び5.4% (5/93例) に発現した。 重篤な有害事象であるアナフィラキシーが1例 (本剤150 mg群) に発現し、治験薬の投与を中止した。帯状疱疹については、それぞれ1.6% (3/184例) 、5.6% (10/180例) 及び5.4% (5/93例) に発現したが、いずれも非重篤であった。他の感染に関する注目すべき有害事象 (すなわち、日和見感染以外の重篤な感染症、日和見感染、結核及びインフルエンザ) については、発現割合は低く、すべての投与群間で同程度であった。悪性腫瘍については、重篤な有害事象として、投与期間中に浸潤性乳癌1例 (本剤150 mg群) 及び追跡調査期間中に浸潤性乳管癌1例 (本剤300 mg群) が認められた。主要心血管イベントは、非致死的心筋梗塞1例 (本剤150 mg群) であった。 臨床検査、バイタルサイン、心電図及び身体所見については、臨床的に重要な傾向は認められなかった。うつ病の指標に臨床的に意味のある変化は認められなかった。自殺念慮が認められた患者はほとんどいなかった。

注) サフネロー点滴静注の国内での承認内容

用法及び用量:通常、成人にはアニフロルマブ (遺伝子組換え) として、300 mgを4週間ごとに30分以上かけて点滴静注する。

③ 第III相国際共同試験 [D3461C00004 (04試験：TULIP-2試験)] [15)、16)]

目　　的	主要目的: 投与52週時にBICLAを達成した患者の割合 (以下、BICLA達成率) の差に基づき、疾患活動性における本剤のプラセボに対する効果を評価する。 主な副次目的: 以下について、本剤のプラセボに対する効果を評価する。 －I型IFNGS検査スコア高値の患者における投与52週時のBICLA達成率 －ベースラインのGC使用量がプレドニゾロン10 mg/日相当量以上の患者において投与40週時でGC使用量を7.5 mg/日相当量以下に減量し、かつ投与52週時まで7.5 mg/日以下を維持した患者の割合 －ベースラインのCLASI活動性スコアが10点以上の患者において投与12週時のCLASI活動性スコアが50%以上減少した患者の割合 －52週間のフレアの年間発現率 －ベースラインにおいて腫脹関節数が6ヵ所以上及び圧痛関節数が6ヵ所以上確認され、投与52週時の腫脹関節数及び圧痛関節数がベースラインから50%以上減少した患者の割合
試　験 デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験
対　　象	標準治療[*1]を実施中の中等症から重症の疾患活動性を有する自己抗体陽性のSLE患者 (18～70歳) 362例 (日本人43例) [*1]GC、ヒドロキシクロロキン、免疫抑制剤 (アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル／ミコフェノール酸、メトトレキサート又はミゾリビン) の単独又は併用。
主　要 選択基準	－SLEの診断後6ヵ月以上の成人患者 (18～70歳) 。 －スクリーニング時において、診断のためのACR分類基準を満たし、更に抗核抗体検査陽性、抗dsDNA抗体検査陽性又は抗Sm抗体検査陽性の少なくとも1つを満たす患者。 －中等症から重症のSLEとして以下の基準をすべて満たす患者。 －SLEDAI-2Kスコアが6点以上、Clinical SLEDAI-2Kスコア (SLEDAI-2Kスコアから臨床検査や尿検査に基づくポイントを除外したもの) が4点以上であること。 －少なくとも1つの臓器系で活動性が重度 (BILAGのカテゴリーA) 、又は少なくとも2つの臓器系の活動性が中等度 (BILAGのカテゴリーB) であること。 －スクリーニング時の全般的疾患活動性が医師の評価で裏付けられていること (PGAが1.0点以上) 。投与1日目のClinical SLEDAI-2Kスコアが4点以上であること。 －一般的な併用標準治療 (GC、抗マラリア薬[*1]及び免疫抑制薬等) を安定した用量で必要な期間受けたにもかかわらず、スクリーニング時及び投与1日目に中等度又は重度の疾患活動性を有していた患者。 [*1]ヒドロキシクロロキン、クロロキン、キナクリン等
主　要 除外基準	－活動性かつ重症のループス腎炎[*1]又は中枢神経ループス[*2]を有する患者で、治験責任医師が試験への参加に適さないと判断した患者。 [*1]活動性かつ重症のループス腎炎として、治験実施計画書に規定された標準治療が効果不十分で、シクロホスファミドの静脈内投与及び/又は高用量GCの静脈内投与によるパルス療法、又は治験実施計画書で許容されていないその他の治療の追加等の積極的な治療の必要性が示唆されるSLEによる活動性の重症腎疾患を有する患者を除外した。 [*2]活動性かつ重症の中枢神経ループスとして、活動性の重症又は不安定なSLE神経精神症状 [無菌性髄膜炎、脳血管炎、ミエロパシー、脱髄症候群 (上行性、横断性、急性炎症性脱髄性多発神経炎) 、急性錯乱状態、意識レベル低下、精神病、急性脳卒中又は卒中症候群、脳神経障害、てんかん重積状態、小脳性運動失調及び多発単神経炎を含む] を呈する患者を除外した。 －混合性結合組織病の既往歴のある患者。ただし、SLEの診断に発展し診断後1年以上経過している場合は組入れ可とした。 －SLE及び全身性強皮症のオーバーラップ症候群の既往歴のある患者。ただし、スクリーニング時のSLEと筋炎又は関節リウマチのオーバーラップ症候群は、患者がSLEの分類基準も満たす場合に組入れ可とした。 －臨床的に重要な非SLE関連血管炎症候群、重度の抗リン脂質症候群、又は治験責任医師の判断で試験評価を妨げる可能性のある非SLE炎症性関節又は皮膚疾患の病歴を有する患者。

主　要除外基準(続き)	－活動性結核の既往歴のある患者又はスクリーニング時にQuantiFERON-TB Gold検査が陽性の患者。ただし、活動性結核が否定でき、治験薬投与開始前に潜伏性結核に対する適切な治療が開始された場合は組入れ可とした。 －感染しやすい状態にある患者。試験への組入れ前8週間以内の臨床的に重要な慢性感染症 (すなわち、骨髄炎、気管支拡張症等) 、又は、入院又は静注用抗感染症薬による治療を必要とする感染症で、試験への組入れ前少なくとも4週間に完治していない患者。投与開始前2週間以内に経口抗感染症薬(抗ウイルス薬を含む) を必要とする感染症を有する患者。 －血清検査結果が陽性のB型又はC型肝炎患者。B型肝炎のコア抗体がスクリーニングのみで陽性であった患者は、B型肝炎ウイルスのDNA量が中央検査機関の定量下限未満のままであれば試験の参加及び継続を可とした。 －試験登録前の12週間以内に帯状疱疹が消失しなかった患者、又は試験登録前の2年以内に2つ以上のエピソードの再発性帯状疱疹を含む重症の帯状疱疹があった患者。 －がんの既往歴のある患者。ただし、投与1日目の3ヵ月以上前に根治治療が奏効したと確認された皮膚の扁平上皮癌又は基底細胞癌又は投与1日目の1年以上前に根治治療が奏効したと確認された子宮頸部上皮内癌を除く。 －原発性免疫不全症の既往歴のある患者。 －妊娠中又は授乳中の女性。
治験方法	患者を1:1の割合で、プラセボ又は本剤300 mgに無作為割付けし、4週ごとに1回投与で合計13回静脈内投与した。 ※試験期間中は他の生物学的製剤、タクロリムス又はシクロホスファミド静注剤の使用を禁止した (同意取得前には、他の生物学的製剤では半減期の5倍の期間、タクロリムス[*1]では4週間、シクロホスファミドでは24週間のウォッシュアウト期間を設けた) 。 [*1]経口タクロリムスのウォッシュアウト期間は4週間、外用タクロリムスのウォッシュアウト期間は2週間 治療期間:52週間 (最終投与は48週) 追跡調査期間:12週間
評価項目	<u>有効性</u> 主要評価項目:投与52週時のBICLA達成率[*1] 重要な副次的評価項目:ベースラインのI型IFNGS検査スコアが高値の患者における投与52週時のBICLA達成率、ベースラインのGC使用量が10 mg/日以上の患者において投与40～52週時のGC使用量が7.5 mg/日以下に減量できた患者の割合、ベースラインのCLASI活動性スコアが10点以上の患者において投与12週時のCLASI活動性スコアが50%以上減少した患者の割合、ベースラインの腫脹関節数が6ヵ所以上及び圧痛関節数が6ヵ所以上の患者において投与52週時の腫脹関節数及び圧痛関節数がベースラインから50%以上減少した患者の割合、フレアの年間発現率　等 副次的評価項目:投与52週時のSRI(4) 達成率[*2]、BILAG-2004における臓器系別の改善率及び、SLEDAI-2Kにおける臓器系別の改善率　等 [*1]BICLA達成例は、以下の基準のすべてを満たす患者と定義した。 －ベースラインでBILAG-2004カテゴリーAの臓器系がB/C/Dへ、カテゴリーBの臓器系がC/Dへそれぞれ改善し、他の臓器系の悪化 (1つ以上のカテゴリーA又は2つ以上のカテゴリーBの発生) が認められない －SLEDAI-2Kのベースラインからの悪化 (0点超のベースラインからのスコア上昇) がない －被験者の疾患活動性がベースラインから悪化 (PGAが0.30点以上増加) していない －治験薬投与を中止していない －評価前に、制限されている薬剤を治験実施計画書で許容された範囲を超えて使用していない [*2]SRI(4) 達成例は、以下の基準のすべてを満たす患者と定義した。 －SLEDAI-2Kスコアがベースラインから4点以上減少する －ベースラインと比較してBILAG-2004カテゴリーAに悪化した臓器系がなく、かつカテゴリーBに悪化した臓器系が2つ以上ない －被験者の疾患活動性がベースラインから悪化 (PGAが0.30点以上増加) していない －治験薬投与を中止していない －評価前に、制限されている薬剤を治験実施計画書で許容された範囲を超えて使用していない

<table>
<tr><td>評価項目
（続き）</td><td>抗薬物抗体及び薬力学
ADA、I型IFN PD signature 等

安全性
有害事象 (注目すべき有害事象を含む) 、臨床検査、バイタルサイン 等
注目すべき有害事象は、重篤な非日和見感染、日和見感染、アナフィラキシー、悪性腫瘍、帯状疱疹、結核、インフルエンザ、血管炎 (非SLE性) 及び独立判定委員会の判定に基づく主要心血管イベントとした。</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>主要評価項目は、スクリーニング時のSLEDAI-2Kスコア及びI型IFNGS検査の結果、並びに投与開始時のGC用量による層別Cochran Mantel Haenszel法を用いて算出した。</td></tr>
<tr><td>結　　果</td><td>患者背景
全体のベースライン時の年齢の中央値は43.0歳、大部分 (93.4%) が女性、59.9%が白人であった。ベースラインのSLE疾患特性は概ね類似し、中等症から重症の活動性を示すSLE集団と概ね一致していた (平均値はプラセボ群及び本剤300 mg群でそれぞれ、SLEDAI-2Kスコア：11.5点及び11.4点、BILAG-2004スコア：19.0点及び18.6点、PGA：1.76点及び1.68点) 。ベースライン時に、プラセボ群83.0%及び本剤300 mg群78.3%の患者がGCを使用していた。高用量GC (10 mg/日以上) を使用していた患者は、プラセボ群45.6%、本剤300 mg群48.3%であった。I型IFNGS検査スコアは、プラセボ群及び本剤300 mg群でそれぞれ83.0%及び83.3%が高値、17.0%及び16.7%が低値であった。

有効性
全体集団及び日本人集団における主な有効性の結果は下表のとおりであった。
<table>
<tr><th></th><th colspan="2">全体集団</th><th colspan="2">日本人集団</th></tr>
<tr><th></th><th>本剤 300 mg 群</th><th>プラセボ群</th><th>本剤 300 mg 群</th><th>プラセボ群</th></tr>
<tr><td colspan="5">主要評価項目</td></tr>
<tr><td colspan="5">52 週時の BICLA</td></tr>
<tr><td>達成例 (%)</td><td>86/180 例
(47.8%)</td><td>57/182 例
(31.5%)</td><td>12/24 例
(50.0%)</td><td>3/19 例
(15.8%)</td></tr>
<tr><td>割合の群間差 (95%CI)</td><td colspan="2">16.3%
(6.3～26.3%)</td><td colspan="2">34.2%
(6.9～61.5%)</td></tr>
<tr><td>p 値 [a]</td><td colspan="2">0.0013</td><td colspan="2">0.0140 [b]</td></tr>
<tr><td colspan="5">重要な副次的評価項目</td></tr>
<tr><td colspan="5">ベースラインの I 型 IFNGS 検査スコアが高値の患者における投与 52 週時の BICLA</td></tr>
<tr><td>達成例 (%)</td><td>72/150 例
(48.0%)</td><td>46/151 例
(30.7%)</td><td>11/22 例
(50.0%)</td><td>3/18 例
(16.7%)</td></tr>
<tr><td>割合の群間差 (95%CI)</td><td colspan="2">17.3%
(6.5～28.2%)</td><td colspan="2">33.3%
(4.8～61.8%)</td></tr>
<tr><td>p 値</td><td colspan="2">0.0022 [c]</td><td colspan="2">0.0218 [b]</td></tr>
<tr><td colspan="5">ベースラインの GC 使用量が 10 mg/日以上の患者において投与 40～52 週時の GC 使用量が 7.5 mg/日以下に減量できた患者の割合</td></tr>
<tr><td>例数 (%)</td><td>45/87 例
(51.5%)</td><td>25/83 例
(30.2%)</td><td>6/14 例
(42.9%)</td><td>3/7 例
(42.9%)</td></tr>
<tr><td>割合の群間差 (95%CI)</td><td colspan="2">21.2%
(6.8～35.7%)</td><td colspan="2">0.0%
(-45.1～45.1%)</td></tr>
<tr><td>p 値</td><td colspan="2">0.0135 [c]</td><td colspan="2">>0.9999 [b]</td></tr>
<tr><td colspan="5">ベースラインの CLASI 活動性スコアが 10 点以上の患者において投与 12 週時の CLASI 活動性スコアが 50%以上減少した患者の割合</td></tr>
<tr><td>例数 (%)</td><td>24/49 例
(49.0%)</td><td>10/40 例
(25.0%)</td><td>3/5 例
(60.0%)</td><td>1/6 例
(16.7%)</td></tr>
<tr><td>割合の群間差 (95%CI)</td><td colspan="2">24.0%
(4.3～43.6%)</td><td colspan="2">43.3%
(-13.6～100%)</td></tr>
<tr><td>p 値</td><td colspan="2">0.0392 [c]</td><td colspan="2">0.1358 [b]</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

結　果
（続き）

	全体集団		日本人集団	
	本剤 300 mg 群	プラセボ群	本剤 300 mg 群	プラセボ群
フレア				
年間発現率	0.43	0.64	0.17	0.69
発現率比 (95%CI)	0.67 (0.48～0.94)		0.25 (0.06～0.97)	
p 値	0.0809 [c]		0.0454 [b]	
ベースラインの腫脹関節数が 6 ヵ所以上及び圧痛関節数が 6 ヵ所以上の患者において投与 52 週時の腫脹関節数及び圧痛関節数がベースラインから 50%以上減少した患者の割合				
例数 (%)	30/71 例 (42.2%)	34/90 例 (37.5%)	1/1 例 (100.0)	0/4 例 (0.0%)
割合の群間差 (95%CI)	4.7% (-10.6～20.0%)		100% (-5.0～100%)	
p 値	0.5469 [b]		0.0619 [b]	
副次的評価項目				
投与 52 週時の SRI(4)				
達成例 (%)	100/180 例 (55.5%)	68/182 例 (37.3%)	16/24 例 (66.7%)	6/19 例 (31.6%)
割合の群間差 (95%CI)	18.2% (8.1～28.3%)		35.1% (6.3～63.8%)	
p 値	<0.001 [b]		―	

[a] 割合及び割合の群間差は、スクリーニング時の SLEDAI-2K スコア及び I 型 IFNGS 検査の結果、並びに投与開始時の GC 用量による層別 Cochran Mantel Haenszel 法を用いて算出
[b] nominal p 値
[c] p 値 (調整後)

臓器系別の改善率
全体集団
BILAG-2004における臓器系別の改善率では、全身症状でプラセボ群50.0% (3/6例) 、本剤300 mg群66.7% (10/15例) 、皮膚粘膜でプラセボ群39.6% (61/154例) 、本剤300 mg群51.0% (79/155例) 、神経精神系でプラセボ群50.0% (1/2例) 、本剤300 mg群100% (1/1例) 、筋骨格系でプラセボ群40.4% (65/161例) 、本剤300 mg群57.6% (91/158例) 、心肺系でプラセボ群72.2% (13/18例) 、本剤300 mg群64.3% (9/14例) 、消化器系でプラセボ群33.3% (1/3例) 、本剤300 mg群100% (1/1例) 、眼症状でプラセボ群0.0% (0/1例) 、本剤300 mg群0.0% (0/0例) 、腎症でプラセボ群23.5% (4/17例) 、本剤300 mg群30.0% (3/10例) 、血液異常でプラセボ群0.0% (0/0例) 、本剤300 mg群0.0% (0/1例) であった。
SLEDAI-2Kにおける臓器系別の改善率では、血液系 (発熱を含む) でプラセボ群34.8% (8/23例) 、本剤300 mg群57.1% (20/35例) 、粘膜皮膚系でプラセボ群41.0% (71/173例) 、本剤300 mg群52.9% (92/174例) 、中枢神経系でプラセボ群0.0% (0/1例) 、本剤300 mg群0.0% (0/0例) 、筋骨格系でプラセボ群37.4% (64/171例) 、本剤300 mg群50.6% (85/168例) 、心血管系及び呼吸器系でプラセボ群68.4% (13/19例) 、本剤300 mg群64.3% (9/14例) 、血管系でプラセボ群45.5% (10/22例) 、本剤300 mg群57.1% (12/21例) 、免疫系でプラセボ群9.8% (11/112例) 、本剤300 mg群17.3% (22/127例) 、腎系でプラセボ群15.8% (3/19例) 、本剤300 mg群20.0% (2/10例) であった。なお、SLEDAI-2Kの「漿膜系」は「心血管系及び呼吸器系」、「全身症状」及び「血液系」は「血液系 (発熱を含む) 」に含めた。

抗薬物抗体
全体集団
ADA検出率はプラセボ群11.0%及び本剤300 mg群4.4%であった。また、投与後のADA発現率はプラセボ群5.4%及び本剤300 mg群0.6%であった。投与後のADA発現は本剤300 mg群では1例で、ADA陽性は最終評価時点のみであった (最終投与から128日後の24週時のADA力価は120) 。本剤300 mg群のADA陽性を示した8例にnAb陽性を示した患者はいなかった。

結　　果 (続 き)	日本人集団 プラセボ群の15.8% (3/19例) 、本剤300 mg群の4.2% (1/24例) にADAがベースライン又は投与後に検出され、全体集団で認められた傾向と同様であった。プラセボ群の5.9% (1例) が、投与後にADA陽性となった。 薬力学 全体集団 ベースライン時にI型IFNGS検査スコアが高値であった患者では、本剤300 mgの初回投与後に21遺伝子によるIFN PD signatureの発現が抑制された。IFN PD signatureの低下は速やかであり、52週間の投与期間を通して維持された。プラセボ群におけるPDマーカーの変化はほとんど認められず、いずれの時点でも明らかな低下は認められなかった。 日本人集団 ベースライン時にI型IFNGS検査スコアが高値であった患者では、本剤300 mgの初回投与後に21遺伝子のIFN PD signatureが低下し、52週間の投与期間を通して低下が維持され、全体集団の結果と同様であった。プラセボ群では、どの評価時点においてもIFN PD signatureの十分な低下は認められなかった。 安全性 全体集団 有害事象はプラセボ群84.1% (153/182例) 、本剤300 mg群88.3% (159/180例) (以下、同順) に発現した。発現割合が高かった有害事象は、上気道感染 [9.9% (18/182例) 、21.7% (39/180例)] 、上咽頭炎 [11.0% (20/182例) 、15.6% (28/180例)] 、注入に伴う反応 [7.7% (14/182例) 、13.9% (25/180例)] 、気管支炎 [3.8% (7/182例) 、12.2% (22/180例)] 及び尿路感染 [13.7% (25/182例) 、11.1% (20/180例)] であった。治験薬との関連性ありと判断された有害事象はそれぞれ29.1% (53/182例) 、43.9% (79/180例) に認められた。重篤な有害事象は、それぞれ17.0% (31/182例) 、8.3% (15/180例) に発現した。死亡に至った有害事象は、本剤300 mg群の1例 (肺炎) に認められ、治験薬との関連性ありと判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、それぞれ7.7% (14/182例) 、2.8% (5/180例) に発現した。本剤300 mg群でアナフィラキシーの発現例はなく、過敏症の有害事象はほとんど認められなかった [1.1% (2/180例)] 。帯状疱疹については、それぞれ1.1% (2/182例) 、7.2% (13/180例) に発現し、1件重篤な事象が発現したが、全例が帯状疱疹に対する標準治療によって概ね後遺症なく回復し、治験薬の投与中止に至った事象はなかった。投与期間中の日和見感染以外の重篤な感染症の発現割合は両群でともに低く、試験期間中の日和見感染は報告されなかった。悪性腫瘍については、重篤な有害事象として、本剤300 mg群で追跡調査期間中に口唇扁平上皮癌1例、プラセボ群で投与期間中に子宮癌1例が認められた。主要心血管イベントは、本剤300 mg群で急性冠動脈症候群1例であった。 臨床検査、バイタルサイン、心電図及び身体所見については、臨床的に重要な傾向は認められなかった。いずれの群においても、うつ病及び自殺念慮の臨床的に意義のある変化は認められなかった。 日本人集団 有害事象はプラセボ群100% (19/19例) 、本剤300 mg群100% (24/24例) (以下、同順) に発現した。主な有害事象 (本剤300 mg群で発現割合10%以上) は上咽頭炎 [36.8% (7/19例) 、70.8% (17/24例)] 、上気道感染 [5.3% (1/19例) 、25.0% (6/24例)] 、鉄欠乏性貧血 [10.5% (2/19例) 、12.5% (3/24例)] 及び帯状疱疹 [0.0% (0/19例) 、12.5% (3/24例)] であった。治験薬との関連性ありと判断された有害事象はそれぞれ36.8% (7/19例) 、54.2% (13/24例) に発現した。重篤な有害事象は、それぞれ15.8% (3/19例) 、8.3% (2/24例) に発現した。治験薬との関連性ありと判断された重篤な有害事象は合計4例 (各群2例) に発現した (プラセボ群:唾液腺炎、歯周炎、本剤300 mg群:子宮頚部上皮異形成、帯状疱疹) 。死亡は報告されなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象はプラセボ群15.8% (3/19例) に発現し (子宮頚部上皮異形成、過敏症、全身性エリテマトーデス) 、本剤300 mg群での発現はなかった。注目すべき有害事象はそれぞれ15.8% (3/19例) 、12.5% (3/24例) に発現した。投与期間中に発現した注目すべき有害事象は日和見感染以外の重篤な感染症 [プラセボ群10.5% (2/19例)] 及び帯状疱疹 [本剤300 mg群12.5% (3/24例)] であった。追跡調査期間中にインフルエンザ [プラセボ群5.3% (1/19例)] が発現した。投与期間中、日和見感染、潜伏結核を含む結核、インフルエンザ、アナフィラキシー、悪性腫瘍、血管炎 (非SLE性) 及び主要心血管イベントの発現はなかった。注入に伴う反応はそれぞれ10.5% (2/19例) 、4.2% (1/24例) に発現した。

結　　果 (続 き)	血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、バイタルサイン、心電図及び身体所見については、臨床的に意義のある傾向は認められなかった。投与期間中にプラセボ群の2例で自殺念慮が認められたが、自殺行為は認められなかった。本剤300 mg群では、投与期間中の自殺念慮又は自殺行為は認められなかった。ベースラインのPHQ-8スコアは、全体集団 (プラセボ群9.9点、本剤300 mg群9.2点) と比較して、日本人集団ではいずれの投与群でも低かった (プラセボ群5.4点、本剤300 mg群5.0点) 。投与52週時のベースラインからの変化量は、プラセボ群で2.6点、本剤300 mg群で0.3点であった。

※TULIP-1 試験では、投与 52 週時の SRI(4) で評価した疾患活動性を統計学的に有意に改善するという主要目的を達成できなかった。一方、BICLA で評価された全体的な疾患活動性では改善が認められた。これらを鑑み、TULIP-2 試験では、主要評価項目を投与 52 週時の SRI(4) 達成率から BICLA 達成率に変更することにした。

【皮下注製剤】

① 第III相国際共同試験 [D3465C00001 (TULIP SC試験)] [17)、18)]

目　　的	主要目的: 全体的な疾患活動性に対する本剤の有効性をプラセボと比較する。 重要な副次目的: －全体的な疾患活動性の改善及び低用量 (又は減量) でのGCの使用におけるアニフロルマブの有効性をプラセボと比較する。 －疾患活動性の持続的低下におけるアニフロルマブの有効性をプラセボと比較する。 －フレアの初回発現に対するアニフロルマブの有効性をプラセボと比較する。 安全性目的: SLE患者におけるアニフロルマブの安全性と忍容性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験
対　　象	標準治療[*1]を実施中の中等症から重症の疾患活動性を有する自己抗体陽性のSLE患者 (18～70歳) 367例 (日本人26例) [*2] [*1]GC、ヒドロキシクロロキン、免疫抑制剤 (アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル／ミコフェノール酸、メトトレキサート、シクロスポリン、タクロリムス又はミゾリビン) の単独又は併用。 [*2]中間解析のためのデータカットオフ時点では346例 (日本人26例)
主要選択基準	－SLEの診断後6ヵ月以上の成人患者 (18～70歳) 。 －スクリーニング時において、診断のためのACR分類基準を満たし、更に抗核抗体検査陽性、抗dsDNA抗体検査陽性又は抗Sm抗体検査陽性の少なくとも1つを満たす患者。 －中等症から重症のSLEとして以下の基準をすべて満たす患者。 －SLEDAI-2Kスコアが6点以上、Clinical SLEDAI-2Kスコア (SLEDAI-2Kスコアから臨床検査や尿検査に基づくポイントを除外したもの) が4点以上であること。 －少なくとも1つの臓器系で活動性が重度 (BILAGのカテゴリーA) 、又は少なくとも2つの臓器系の活動性が中等度 (BILAGのカテゴリーB) であること。 －スクリーニング時の全般的疾患活動性が医師の評価で裏付けられていること (PGAが1.0点以上) 。投与1日目のClinical SLEDAI-2Kスコアが4点以上であること。 －一般的な併用標準治療 (GC、抗マラリア薬[*1]及び免疫抑制薬等) を安定した用量で必要な期間受けたにもかかわらず、スクリーニング時及び投与1日目に中等度又は重度の疾患活動性を有していた患者。 [*1]ヒドロキシクロロキン、クロロキン、キナクリン等
主要除外基準	－活動性かつ重症のループス腎炎[*1]又は中枢神経ループス[*2]を有する患者。 [*1]活動性かつ重症のループス腎炎として、治験実施計画書に規定された標準治療が効果不十分で、シクロホスファミドの静脈内投与及び/又は高用量GCの静脈内投与によるパルス療法、又は治験実施計画書で許容されていないその他の治療の追加等の積極的な治療の必要性が示唆されるSLEによる活動性の重症腎疾患を有する患者を除外した。 [*2]活動性かつ重症の中枢神経ループスとして、活動性の重症又は不安定なSLE神経精神症状 [無菌性髄膜炎、脳血管炎、ミエロパシー、脱髄症候群 (上行性、横断性、急性炎症性脱髄性多発神経炎) 、急性錯乱状態、意識レベル低下、精神病、急性脳卒中又は卒中症候群、脳神経障害、てんかん重積状態、小脳性運動失調及び多発単神経炎を含む] を呈する患者を除外した。 －同意取得前1年以内に混合性結合組織病と診断された患者。 －SLE及び全身性強皮症のオーバーラップ症候群の既往歴のある患者。 －臨床的に重要な非SLE関連血管炎症候群の既往歴がある、又は現在その診断を受けている患者。 －自殺念慮又は自殺行動の既往又はエビデンスがある患者。 －入院及び抗生物質の静脈内投与を要する再発性感染症の既往歴がある患者。 －原発性免疫不全症、脾臓摘出、又は感染症に罹患しやすい何らかの基礎疾患の既往歴のある患者。 －投与開始前のいずれかの時点で重症帯状疱疹感染を有する患者、又は同意取得前の12週間以内に完全回復していない帯状疱疹感染を有する患者。 －がんの既往歴のある患者。ただし、根治的治療の奏効が記録されている有棘細胞癌若しくは基底細胞癌、又は根治治療が奏効したと考えられる子宮頸部上皮内癌を除く。

治験方法	二重盲検投与期間 患者を1:1の割合で、プラセボ又は本剤120 mg [本剤150 mg/mL注射液入りAPFS (充填量0.8 mL)] に無作為割付けし、1週ごとに1回 (QW) 投与で合計52週間 (51週に最終投与) 皮下投与した。 非盲検継続投与期間 二重盲検投与期間の治験薬投与を完了した患者は、本剤をQWで52～104週時 (103週に最終投与) まで皮下投与した。 ※試験期間中は他の生物学的製剤又はシクロホスファミド静注剤の使用を禁止した。 追跡調査期間:12週間
評価項目	有効性 主要評価項目:投与52週時のBICLA達成率[*1] 重要な副次的評価項目:投与52週時でBICLA達成かつ投与52週時まで低用量 (又は減量) でのGCの使用を維持[*2] していた患者の割合、投与52週まで維持された最初のBICLA達成までの期間、投与52週までのフレアの初回発現までの時間 その他の副次的評価項目:GC減量達成率、フレアの年間発現率、投与52週時のSRI(4) 達成率[*3] 探索的評価項目:投与52週時のLLDAS達成率[*4]、投与52週時のDORIS寛解達成率[*5] [*1]BICLA達成例の定義については、「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験【点滴静注製剤】①」の項参照。 [*2]低用量 (又は減量) でのGCの使用の維持は以下のように定義した。 －ベースラインのGC使用量が10 mg/日以上であった場合:GCの用量を投与40週時までにプレドニゾロン7.5 mg/日相当量以下に減量し、投与40～52週までプレドニゾロン7.5 mg/日相当量以下に維持する。 －ベースラインのGCの使用量が10 mg/日未満であった場合:GCの用量を投与40週時でベースラインの用量以下に減量し、投与40～52週まで投与40週時の用量から増量しない。 [*3]SRI(4) 達成例の定義については、「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験【点滴静注製剤】①」の項参照。 [*4]LLDAS達成例の定義については、「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験【点滴静注製剤】①」の項参照。 [*5]DORIS寛解達成例は、以下の基準のすべてを満たす患者と定義した。 －血清学的所見に関係なくClinical SLEDAI-2K=0 －PGA (0～3点のスケール) が0.5点未満 －生物学的製剤を含んだ安定した免疫抑制治療及び抗マラリア薬は許容されるがプレドニゾロン 5.0 mg/日相当量以下 抗薬物抗体、薬力学及び血清検査 ADA、I型IFN PD signature、抗dsDNA抗体、補体濃度C4及び補体価CH50　等 安全性 有害事象 (注目すべき有害事象を含む) 、臨床検査、バイタルサイン　等 注目すべき有害事象は、重篤な非日和見感染、日和見感染、帯状疱疹、結核 (潜伏結核を含む) 、悪性疾患、注射部位反応及び心血管イベント判定委員会の判定に基づく主要心血管イベントとした。
解析方法	無作為化された患者220例が52週間の二重盲検投与期間を完了又は試験を早期に中止した時点で、事前に規定した中間解析を実施した。 主要評価項目は、スクリーニング時のSLEDAI-2Kスコア及びI型IFNGS検査の結果、並びに投与開始時のGC用量による層別Cochran Mantel Haenszel法を用いて算出した。
結　　果	患者背景 中間解析時点での全体のベースライン時の平均年齢は42.7歳、大部分 (89.1%) が女性であった。平均Clinical SLEDAI-2Kスコアは8.6点、SLEDAI-2Kスコアが10点以上の患者の割合は67.3%、BILAGのカテゴリーAが1つ以上、又はカテゴリーAなしかつカテゴリーBが2つ以上の患者の割合はそれぞれ44.5%及び50.5%、平均BILAG-2004スコアは18.3点、及びPGAスコアの中央値は2.00点であり、ベースラインで患者は中等症から重症の疾患活動性を有していた。患者は多臓器病変を有しており、ベースラインで最も多かったSLEの臓器系症状は筋骨格系及び／又は皮膚粘膜での症状であった。大部分の患者 (82.3%) はベースラインでGCを使用しており、55.9%が免疫抑制剤、80.5%が抗マラリア薬を使用していた。GCの使用割合は、プラセボ群と比較して本剤120 mg群で高く (プラセボ群79.3%及び本剤120 mg群85.3%) (以下同順) 、免疫抑制剤の使用割合も本剤120 mg群で高かった (50.5%及び61.5%) 。

結　　果
（続き）

有効性

・全体集団及び日本人集団における主な有効性の中間解析結果は下表のとおりであった。

	全体集団		日本人集団	
	本剤 120 mg 群	プラセボ群	本剤 120 mg 群	プラセボ群
主要評価項目				
52 週時の BICLA				
達成例 (%)	65/109 例 (59.4%)	49/111 例 (43.9%)	2/8 例 (25.0%)	3/6 例 (50.0%)
割合の群間差 (96.46%CI)	15.5% (1.4～29.6%)		―	
p 値 [a]	0.0211		―	
重要な副次的評価項目				
投与 52 週時で BICLA 達成かつ投与 52 週時まで低用量 (又は減量) での GC の使用を維持していた患者の割合				
例数 (%)	65/109 例 (59.4%)	44/111 例 (39.5%)	2/8 例 (25.0%)	3/6 例 (50.0%)
割合の群間差 (95%CI)	19.9% (6.9～32.9%)		-25.0% (-76.6～26.6%)	
p 値	0.0027 [b]		―	
投与 52 週まで維持された最初の BICLA 達成までの期間				
ハザード比 (95%CI)	2.038 (1.248～3.408)		0.347 (0.016～3.625)	
p 値	0.0052 [b]		―	
投与 52 週までのフレアの初回発現までの時間				
ハザード比 (95%CI)	0.757 (0.499～1.141)		2.573 (0.329～52.065)	
p 値	0.1841 [b]		―	
その他の副次的評価項目				
GC 減量達成率				
達成率	74.2%	48.6%	50.0%	NC
割合の群間差 (95%CI)	25.6% (7.6～43.5)		―	
p 値	0.0053 [b]		―	
フレアの年間発現率				
発現率比 (95%CI)	0.80 (0.52～1.23)		2.34 (0.24～22.54)	
p 値	0.3018 [b]		―	
投与 52 週時の SRI(4) 達成率				
達成率	67.8%	59.4%	37.5%	66.7%
割合の群間差 (95%CI)	8.4% (-4.5～21.2%)		-29.2 (-81.2～22.8)	
p 値	0.2012 [b]		―	

[a] 割合及び割合の群間差は、スクリーニング時の SLEDAI-2K スコア及び I 型 IFNGS 検査の結果、並びに投与開始時の GC 用量による層別 Cochran Mantel Haenszel 法を用いて算出
有意水準は Pocock 型の LanDeMets の α 消費関数に基づき両側 3.54%とした

[b] nominal p 値

NC：not calculated

結　　果
（続き）

・全体集団及び日本人集団における主な有効性の最終解析結果は下表のとおりであった。

	全体集団		日本人集団	
	本剤 120 mg 群	プラセボ群	本剤 120 mg 群	プラセボ群
主要評価項目				
52 週時の BICLA				
達成例 (%)	103/184 例 (56.2%)	68/183 例 (37.1%)	5/12 例 (41.7%)	6/14 例 (42.9%)
割合の群間差 (95%CI)	19.1% (9.0～29.2%)		-1.2% (-39.5～37.1%)	
p 値 [a]	0.0002 [b]		0.9514	
重要な副次的評価項目				
投与 52 週時で BICLA 達成かつ投与 52 週時まで低用量 (又は減量) での GC の使用を維持していた患者の割合				
例数 (%)	103/184 例 (56.2%)	62/183 例 (34.0%)	5/12 例 (41.7%)	6/14 例 (42.9%)
割合の群間差 (95%CI)	22.3% (12.3～32.2%)		-1.2% (-39.5～37.1%)	
p 値	<0.0001		―	
投与 52 週まで維持された最初の BICLA 達成までの期間				
ハザード比 (95%CI)	2.2 (1.5～3.2)		0.643 (0.132～2.623)	
p 値	<0.0001		―	
投与 52 週までのフレアの初回発現までの時間				
ハザード比 (95%CI)	0.76 (0.55～1.03)		1.760 (0.388～8.939)	
p 値	0.0798		―	
その他の副次的評価項目				
投与 52 週時の SRI(4) 達成率				
達成率	65.5%	49.8%	50.0%	57.1%
割合の群間差 (95%CI)	15.7% (5.7～25.7%)		-7.1 (-45.6～31.3)	
p 値	0.0020 [b]		―	
探索的評価項目				
投与 52 週時の LLDAS 達成率				
達成率	40.1%	26.0%	―	―
割合の群間差 (95%CI)	14.1% (4.6～23.6%)		―	
p 値	0.0038 [b]		―	
投与 52 週時の DORIS 達成率				
達成率	29.0%	14.7%	―	―
割合の群間差 (95%CI)	14.2% (5.6～22.8%)		―	
p 値	0.0012 [b]		―	

[a] 割合及び割合の群間差は、スクリーニング時の SLEDAI-2K スコア及び I 型 IFNGS 検査の結果、並びに投与開始時の GC 用量による層別 Cochran Mantel Haenszel 法を用いて算出
有意水準は α 消費関数に基づき 2.57%とした

[b] nominal p 値

抗薬物抗体

全体集団

ADA検出率はプラセボ群9.1%及び本剤120 mg群10.0%であった。また、投与後のADA発現率はプラセボ群6.7%及び本剤120 mg群5.6%であった。本剤120 mg群のADA陽性を示した11例にnAb陽性を示した患者はいなかった。

日本人集団

52週間の二重盲検投与期間のいずれの時点においてもADA陽性を示した患者は報告されなかった。

結　　果
(続 き)

薬力学

全体集団

本剤120 mg QW皮下投与により、I型IFN PD signatureは中和し、I型IFNGS検査スコア高値の患者では、投与4週時までに88% (中央値) 以上の中和に達し、二重盲検投与期間を通して維持された。

血清検査

全体集団

全体として、抗dsDNA抗体、補体濃度C4及び補体価CH50のベースラインから投与52週時までの変化量は、本剤120 mg群とプラセボ群で概ね同様であった。補体濃度C3はプラセボ群と比較して本剤120 mg群で増加 (改善) を示した。

安全性

全体集団

・中間解析のデータカットオフまでに治験薬の投与を1回以上受けた346例を安全性解析対象集団とした。二重盲検投与期間中の有害事象の発現状況は下表のとおりであった。

	本剤 120 mg 群	プラセボ群
全ての有害事象	74.4% (131/176 例)	71.2% (121/170 例)
主な有害事象 (本剤 120 mg 群で発現割合 5%以上)		
上咽頭炎	10.8% (19/176 例)	9.4% (16/170 例)
COVID-19	9.1% (16/176 例)	6.5% (11/170 例)
上気道感染	8.0% (14/176 例)	5.3% (9/170 例)
気管支炎	7.4% (13/176 例)	7.6% (13/170 例)
注射部位反応	6.8% (12/176 例)	4.1% (7/170 例)
尿路感染	5.7% (10/176 例)	7.6% (13/170 例)
下痢	5.1% (9/176 例)	0.6% (1/170 例)
重篤な有害事象	10.8% (19/176 例)	8.8% (15/170 例)
中間解析のデータカットオフまでに死亡に至った有害事象	0.6% (1/176 例) [a]	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	5.1% (9/176 例) [b]	2.9% (5/170 例)
注目すべき有害事象		
重篤な非日和見感染症	6.3% (11/176 例)	3.5% (6/170 例)
日和見感染	0	0
悪性疾患	0	0
帯状疱疹	4.0% (7/176 例)	1.2% (2/170 例)
結核 (潜伏結核を含む)	0.6% (1/176 例)	0.6% (1/170 例)
注射部位反応	15.3% (27/176 例)	17.1% (29/170 例)
主要心血管イベント	1.1% (2/176 例)	0.6% (1/170 例)

[a] 死亡に至った消化管感染 (最終解析時点で敗血症に変更) が 1 例に認められ、治験担当医師により治験薬との関連性なしと判断された。

[b] 治験薬の投与中止に至った過敏症が 1 例に認められ、治験担当医師により治験薬に関連性ありと判断された。

・臨床検査、バイタルサイン、心電図及び身体所見については、臨床的に意義のある変化は認められなかった。

・最終解析のデータカットオフまでに治験薬の投与を1回以上受けた367例を安全性解析対象集団とした。二重盲検投与期間中の有害事象の発現状況は下表のとおりであった。

	本剤 120 mg 群	プラセボ群
全ての有害事象	85.9% (159/185 例)	78.6% (143/182 例)
重篤な有害事象	11.9% (22/185 例)	10.4% (19/182 例)
死亡に至った有害事象	0.5% (1/185 例) [a]	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	7.6% (14/185 例)	4.4% (8/182 例)

結　果
（続き）

	本剤 120 mg 群	プラセボ群
注目すべき有害事象		
重篤な非日和見感染症	7.0% (13/185 例)	3.3% (6/182 例)
日和見感染	0	0
悪性疾患	0	0.5% (1/182 例)
帯状疱疹	3.8% (7/185 例)	1.1% (2/182 例)
結核 (潜伏結核を含む)	0	0.5% (1/182 例)
注射部位反応	15.7% (29/185 例)	15.4% (28/182 例)
主要心血管イベント	1.6% (3/185 例)	0.5% (1/182 例)

[a] 中間解析以降新たに報告された死亡例はなかった。

日本人集団

・中間解析のデータカットオフまでに治験薬の投与を1回以上受けた26例を安全性解析対象集団とした。二重盲検投与期間中の有害事象の発現状況は下表のとおりであった。

	本剤 120 mg 群	プラセボ群
全ての有害事象	83.3% (10/12 例)	78.6% (11/14 例)
主な有害事象 (本剤 120 mg 群で 2 例以上に見られた有害事象)		
上咽頭炎	25.0% (3/12 例)	21.4% (3/14 例)
口腔咽頭痛	25.0% (3/12 例)	14.3% (2/14 例)
インフルエンザ	16.7% (2/12 例)	0
浮動性めまい	16.7% (2/12 例)	0
節足動物咬傷	16.7% (2/12 例)	0
重篤な有害事象	0	0
死亡に至った有害事象	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	8.3% (1/12 例) [a]	0
注目すべき有害事象		
重篤な非日和見感染症	0	0
日和見感染	0	0
悪性疾患	0	0
帯状疱疹	0	7.1% (1/14 例)
結核 (潜伏結核を含む)	0	0
注射部位反応	0	7.1% (1/14 例)
主要心血管イベント	0	0

[a] 治験薬の投与中止に至った関節リウマチが 1 例認められ、治験担当医師により治験薬に関連性なしと判断された。

・臨床検査、バイタルサイン及び心電図については、臨床的に意義のある変化は認められなかった。

・最終解析のデータカットオフまでに治験薬の投与を1回以上受けた26例を安全性解析対象集団とした。二重盲検投与期間中の有害事象の発現状況は下表のとおりであった。

	本剤 120 mg 群	プラセボ群
全ての有害事象	100% (12/12 例)	85.7% (12/14 例)
重篤な有害事象	8.3% (1/12 例)	7.1% (1/14 例)
死亡に至った有害事象	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	8.3% (1/12 例)	0
注目すべき有害事象		
重篤な非日和見感染症	0	0
日和見感染	0	0
悪性疾患	0	0
帯状疱疹	0	7.1% (1/14 例)
結核 (潜伏結核を含む)	0	0
注射部位反応	0	14.3% (2/14 例)
主要心血管イベント	8.3% (1/12 例)	0

注) APFSは国内未承認

2) 安全性試験

【点滴静注製剤】

① 第II相国際共同試験 (CD-IA-MEDI-546-1145:1145試験) [19)、参3)]

目　　的	主要目的: 中等症から重症の活動性SLE患者を対象として、本剤の静脈内長期投与の安全性及び忍容性を評価する。 副次目的: 本剤の免疫原性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、長期継続投与試験
対　　象	MUSE試験で治験薬 (プラセボ又は本剤) を投与され、投与期間及び追跡調査期間を完了した中等症から重症の活動性SLE患者
主要選択/除外基準	MUSE試験の組入れ基準以外の標準治療やSLEの病状に関する特別な組入れ基準は設定しなかった。
治験方法	先行するMUSE試験でプラセボ又は本剤を投与された患者に本剤1000 mgを4週ごとに1回静脈内投与し、治験実施計画書変更後は本剤300 mgを4週ごとに1回静脈内投与した (最長3年) 。 治療期間:156週間 追跡調査期間:12週間
評価項目	主要評価項目:有害事象、重篤な有害事象　等 副次的評価項目:ADA発現患者数及び割合、ADA力価、ADA力価と有害事象、SLEDAI-2Kスコア及びPDマーカーとの関連性　等
結　　果	患者の内訳 MUSE試験を完了して適格基準に合致した合計218例が本試験に組み入れられ、治験薬を投与された。 主要評価項目: 本試験で治験薬投与の最初の1年間 (非重篤な有害事象が収集された期間) に有害事象が1件以上発現した患者は 69.7% (152/218例) であり、主な有害事象 (発現割合5%超) は上咽頭炎 [11.0% (24/218例)] 、気管支炎 [9.6% (21/218例)] 、頭痛 [6.4% (14/218例)] 及び上気道感染 [6.4% (14/218例)] であった。 本試験の3年間で有害事象が1件以上発現した患者は78.0% (170/218例) であり、主な有害事象 (発現割合5%超) は上咽頭炎 [14.7% (32/218例)] 、気管支炎 [13.8% (30/218例)] 、上気道感染 [9.2% (20/218例)] 、尿路感染 [6.9% (15/218例)] 及び頭痛 [6.4% (14/218例)] であった。重篤な有害事象が1件以上発現した患者が22.9% (50/218例) 報告され、主な重篤な有害事象は器官別大分類で「感染症および寄生虫症」及び「筋骨格系および結合組織障害」であった。発現割合が高かった重篤な有害事象は全身性エリテマトーデス4例 (さらに、85日間の安全性追跡調査期間終了後に重篤な有害事象の全身性エリテマトーデスが1件報告) 、肺炎4例 (さらに、1例に細菌性肺炎が発現) であった。このほか、多く発現した特定の重篤な有害事象はなかった。重篤な有害事象が発現した患者の大部分は、休薬の有無にかかわらず試験を継続することが可能であり、大部分は後遺症なく回復した。本試験の3年間で、死亡が1例 (肺炎) 報告された。有害事象により治験薬の投与中止に至った患者が7.8% (17/218例) 報告され、治験薬の投与中止に至った主な有害事象は器官別大分類で「感染症および寄生虫症」及び「筋骨格系および結合組織障害」であった。2例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は肺炎及びネフローゼ症候群 (各2例) のみであった。肺炎のうち1件は死亡に至った有害事象であり、治験薬との関連性ありと判断された。このほか、多く発現した特定の治験薬の投与中止に至る有害事象はなかった。 本試験の3年間で認められた注目すべき有害事象は、以下のとおりであった。 • 規定された基準 (ALT値又はAST値が基準値上限の3倍超に上昇、かつビリルビン値が基準値上限の2倍超に上昇) に合致する肝機能異常は認められなかった。Hy's Law又はPotential Hy's Lawの基準に合致した患者はいなかった。

結　果 (続き)	• 結核の新規感染又は再活性化は本試験では認められなかった。注目すべき有害事象である潜伏結核が2.3% (5/218例) で報告された。別の1例に潜伏結核が認められたが、治験担当医師により注目すべき有害事象として特定されなかった [潜伏結核が認められた患者は2.8% (合計6/218例)] 。本事象はいずれも軽度又は中等度であり、全例が本事象に対する治療を受けた。1例は治験薬投与を中止、2例は休薬、3例は治験薬投与を継続した。このうち2例に発現した事象は「重要な医学的事象」の基準に基づき重篤な有害事象と判断された。5例は未回復であり、1例は治験薬の投与を継続しつつ回復したと判断された。 • 帯状疱疹は5.0% (11/218例) に発現した。本事象により治験薬投与を中止した患者はおらず、全例が試験終了までに回復したが、4例は本事象により休薬に至った。このうち2例を除く全例が抗ウイルス薬治療を受けた。 • 投与期間中又は85日間の安全性追跡調査期間中に悪性腫瘍は認められなかった。本試験中、悪性腫瘍 (ホジキン病) が投与170日目に1例に発現したが、2回目の治験薬投与 (最終投与) から141日後であった。 • 注目すべき有害事象である注入に伴う反応又は過敏症に分類された有害事象が3.2% (7/218例) に発現した。本試験ではアナフィラキシー反応は認められなかった。これらの事象はいずれも軽度又は中等度であり、重篤な有害事象として報告されたものはなく、本試験の初回投与後に慢性疲労 (注入後) として報告された注入に伴う反応 (基本語) の1件を除き、転帰はすべて回復であった。報告された基本語は以下のとおりであった。 －注入に伴う反応5例 (基本語で、注入に伴う反応が4例、嘔吐が1例) －過敏症3例 (基本語で、過敏症が2例、薬物過敏症が1例) • 血管炎が0.9% (2/218例) に発現した。 －過敏性血管炎1例：本事象は軽度、非重篤であり、治験担当医師により治験薬との関連性はなく、感染症が原因であると判断された。治験薬投与に変更なく、次に予定された治験薬投与前に患者は回復した。 －血管炎1例：本事象は重度、非重篤であり、治験担当医師により全身性エリテマトーデスが原因であると判断された。治験薬投与に変更なく、次に予定された治験薬投与の前に患者は回復した。 本剤の長期投与において、臨床検査値、バイタルサイン、心電図所見、身体所見及びクッシング様症状の評価に基づく臨床的に重要な所見は認められなかった。 副次的評価項目： 本試験のいずれかの時点でADA陽性であった患者は、全体で2.3% (5/218例) であった。このうち3例は一過性であり、他の2例は持続的にADA陽性 [本試験では、ベースライン後の2つ以上の評価時点でADA陽性 (最初と最後の陽性の間隔が16週間以上) 、又はベースライン後の最後の評価が陽性と定義] であった。ベースライン時にADA陰性であった1例に、中和抗体 (ADA力価120) が投与48週時に認められ、これはアニフロルマブ曝露量の減少及び薬力学的反応 (I型IFN PD signatureの低下) の消失と時間的な関連がみられた。さらに、当該患者には投与48週時に症状の悪化がみられ、重篤な有害事象として全身性エリテマトーデス (基本語) が報告された。なお、本試験で報告された重篤な有害事象の全身性エリテマトーデスはこのほかに4件あり、これらのすべての患者は試験期間を通してADA陰性であった。ベースライン時及びベースライン後にADA陽性であった別の1例には、中和抗体はみられなかった。 SLEDAI-2Kスコアの平均値は、投与12週時までにベースラインから数値的に減少し、3年間の投与期間の最終投与である投与156週時まで、継続的な数値的改善の傾向が認められた。投与中止後 (投与160週時～168週時) に、SLEDAI-2Kスコアでみた疾患活動性は悪化する傾向が認められた。

注) サフネロー点滴静注の国内での承認内容

用法及び用量：通常、成人にはアニフロルマブ (遺伝子組換え) として、300 mgを4週間ごとに30分以上かけて点滴静注する。

② 第III相国際共同試験 [D3461C00009 (09試験：TULIP-LTE試験)] [20) ~23)]

目　　的	主要目的: 本剤を静脈内投与したときの長期的な安全性と忍容性を評価する。 探索的目的: －本剤を静脈内投与したときの長期的な臨床効果パラメータを評価する。 －本剤を静脈内投与したときの長期的な被験者が報告した健康状態、健康関連QOL及びその他の被験者が報告する評価項目を評価する。 －本剤の長期的な薬物動態、免疫原性及び薬力学を検討する。 －本剤が血漿中の炎症バイオマーカー及びその他の遺伝子発現及び/又はタンパク質発現に及ぼす長期的な影響を検討する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、長期継続投与試験
対　　象	TULIP-2試験及びTULIP-1試験において52週間の二重盲検投与期間を完了した中等症から重症のSLE患者 (本試験では開始時のSLE重症度に関する基準は設けなかった)
主要選択/除外基準	TULIP-2試験及びTULIP-1試験の組入れ基準以外の標準治療やSLEの病状に関する特別な組入れ基準は設定しなかった。
治験方法	患者には二重盲検下で約1:4の割合で、プラセボ又は本剤300 mgを、4週間に1回最大39回静脈内投与。 －先行試験でプラセボを投与されていた患者はプラセボ又は本剤300 mgに1:1の割合で再度無作為に割り付け －先行試験で本剤300 mgを投与されていた患者は引き続き本剤300 mgを継続 －先行試験で本剤150 mgを投与されていた患者は本剤300 mg投与に切り替え 投与期間:156週間 (最終投与は152週) +追跡調査期間:8週間 (最終投与から12週間)
評価項目	安全性評価項目:有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、注目すべき有害事象　等 有効性評価項目:SLEDAI-2Kスコア、GC使用量、PGAスコア、SDIスコア　等 事後解析による評価項目:LLDAS達成率[*1]、DORIS寛解達成例[*2]　等 [*1]LLDAS達成例の定義については、「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験【点滴静注製剤】①」の項参照。 [*2]DORIS寛解達成例の定義については、「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験【皮下注製剤】①」の項参照。
解析集団	<u>安全性評価の主要な解析集団</u> 継続投与試験の期間 (3年間) のデータを用いた解析 ・LTEプラセボ群 (112例 [日本人3例]) : 先行試験 (TULIP-2試験及びTULIP-1試験) でプラセボに割り付けられ、継続投与試験でプラセボに再度割り付けられプラセボの投与を受けた患者 ・LTE本剤300 mg群 (257例 [日本人21例]) : 先行試験で本剤300 mgに割り付けられ、継続投与試験で本剤300 mgの投与を受けた患者 ・プラセボから本剤300 mgに切り替えた群 (111例 [日本人9例]) : 先行試験でプラセボに割り付けられ、継続投与試験で本剤300 mgの投与を受けた患者 ・本剤150 mgから300 mgに切り替えた群 (67例) : 先行試験で本剤150 mgに割り付けられ、継続投与試験で本剤300 mgの投与を受けた患者 <u>その他の安全性評価の解析集団</u> 先行試験 (TULIP-2試験及びTULIP-1試験) から継続投与試験の期間 (4年間) のデータを用いた解析 ・全プラセボ群 (360例) : 先行試験でプラセボに割り付けられた患者 ・全本剤群 (560例) : 用量に関わらず先行試験もしくは継続投与試験で本剤の投与を受けた患者 ・本剤300 mg継続群 (358例) : 先行試験で本剤300 mgに割り付けられた患者

<table>
<tr><td>解析集団
（続き）</td><td>有効性解析に用いた解析集団
先行試験 (TULIP-2試験及びTULIP-1試験) から継続投与試験までの期間 (4年間) のデータを用いた解析
・プラセボ継続群 (178例 [日本人7例]) :
先行試験でプラセボに割り付けられ、継続投与試験でプラセボに再度割り付けられた、又は再度プラセボに割り付けられたが投与されなかった患者
・本剤300 mg継続群 (358例 [日本人24例])</td></tr>
<tr><td>結　　果</td><td>安全性評価
全体集団
継続投与試験の期間 (3 年間) のデータを用いた解析
有害事象の分類別発現状況を以下の表に示した。
<table>
<tr><th rowspan="3">有害事象の分類</th><th colspan="2">LTEプラセボ群
(N=112)</th><th colspan="2">LTE本剤300 mg群
(N=257)</th></tr>
<tr><th colspan="2">曝露期間 (250.3人・年)</th><th colspan="2">曝露期間 (683.5人・年)</th></tr>
<tr><th>例数 (%)</th><th>EAIR
(/100人・年)</th><th>例数 (%)</th><th>EAIR
(/100人・年)</th></tr>
<tr><td>有害事象</td><td>94 (83.9)</td><td>37.6</td><td>226 (87.9)</td><td>33.1</td></tr>
<tr><td>投与中止に至った有害事象</td><td>8 (7.1)</td><td>3.2</td><td>17 (6.6)</td><td>2.5</td></tr>
<tr><td>死亡に至った有害事象</td><td>1 (0.9)</td><td>0.4</td><td>3 (1.2)</td><td>0.4</td></tr>
<tr><td>注目すべき有害事象</td><td>24 (21.4)</td><td>9.6</td><td>75 (29.2)</td><td>11.0</td></tr>
<tr><td>日和見感染以外の重篤な感染症</td><td>9 (8.0)</td><td>3.6</td><td>25 (9.7)</td><td>3.7</td></tr>
<tr><td>日和見感染</td><td>3 (2.7)</td><td>1.2</td><td>0</td><td>0.0</td></tr>
<tr><td>帯状疱疹</td><td>7 (6.3)</td><td>2.8</td><td>23 (8.9)</td><td>3.4</td></tr>
<tr><td>結核 (潜伏結核を含む) *</td><td>2 (1.8)</td><td>0.8</td><td>16 (6.2)</td><td>2.3</td></tr>
<tr><td>インフルエンザ</td><td>2 (1.8)</td><td>0.8</td><td>15 (5.8)</td><td>2.2</td></tr>
</table>
*ただし、活動性結核は認められなかった。
・3 年間の継続投与試験を完了した患者の割合は LTE プラセボ群 54/112 例 [48.2% (曝露期間 [250.3 人・年])] 、LTE 本剤 300 mg 群 178/257 例 [69.3% (曝露期間 [683.5 人・年])] であった。
・COVID-19 パンデミックのため治験薬投与を中止した患者は LTE プラセボ群 1 例 (0.9%) 、LTE 本剤 300 mg 群 7 例 (2.7%) であった。
・継続投与試験の投与期間中に発現割合の高かった有害事象は上咽頭炎 [LTE プラセボ群 13/112 例 (11.6%) :5.5/100 人・年、LTE 本剤 300 mg 群 63/257 例 (24.5%) :9.7/100 人・年 (以下、同順)] 、尿路感染 [15/112 例 (13.4%) :6.3/100 人・年、55/257 例 (21.4%) :8.5/100 人・年] 、上気道感染 [17/112 例 (15.2%) :7.2/100 人・年、54/257 例 (21.0%) :8.3/100 人・年] 、気管支炎 [8/112 例 (7.1%) :3.4/100 人・年、39/257 例 (15.2%) :6.0/100 人・年] 、頭痛 [11/112 例 (9.8%) :4.7/100 人・年、27/257 例 (10.5%) :4.2/100 人・年] であった。
・継続投与試験の投与期間中に発現割合の高かった重篤な有害事象は全身性エリテマトーデス [LTE プラセボ群 6/112 例 (5.4%) 、LTE 本剤 300 mg 群 6/257 例 (2.3%) (以下、同順)] 、肺炎 [2/112 例 (1.8%) 、6/257 例 (2.3%)] 、帯状疱疹 [1/112 例 (0.9%) 、6/257 例 (2.3%)] であった。
・死亡の内訳は LTE プラセボ群の 1 例 (急性心筋梗塞) 、LTE 本剤 300 mg 群の 3 例 (COVID-19 1 例、肺炎 2 例) であった。プラセボから本剤 300 mg に切り替えた群では 2 例が COVID-19 により死亡した。
・帯状疱疹の発現割合はプラセボから本剤300 mgに切り替えた群では14/111例 (12.6%) :4.9/100人・年、本剤150 mgから300 mgに切り替えた群では11/67例 (16.4%) :6.6/100人・年であった。投与中止に至った帯状疱疹は5例 (2年目に4例、3年目に1例) であり、内訳はLTE本剤300 mg群1例、プラセボから本剤300 mgに切り替えた群1例、本剤150 mgから300 mgに切り替えた群3例であった。</td></tr>
</table>

結　果
（続き）

先行試験 (TULIP-2 試験及び TULIP-1 試験) から継続投与試験までの期間 (4 年間) のデータを用いた解析

有害事象の分類別発現状況を以下の表に示した。

有害事象の分類	全プラセボ群 (N=360) 曝露期間 (587.1人・年) 例数 (%)	EAIR (/100人・年)	全本剤群 (N=560) 曝露期間 (1568.0人・年) 例数 (%)	EAIR (/100人・年)	本剤300 mg継続群 (N=358) 曝露期間 (1026.2人・年) 例数 (%)	EAIR (/100人・年)
有害事象	318 (88.3)	54.2	522 (93.2)	33.3	338 (94.4)	32.9
重篤な有害事象 (死亡に至った事象を含む)	91 (25.3)	15.5	147 (26.3)	9.4	92 (25.7)	9.0
投与中止に至った有害事象	30 (8.3)	5.1	59 (10.5)	3.8	35 (9.8)	3.4
死亡に至った有害事象	2 (0.6)	0.3	10 (1.8)	0.6	5 (1.4)	0.5
注目すべき有害事象	61 (16.9)	10.4	180 (32.1)	11.5	113 (31.6)	11.0
日和見感染	4 (1.1)	0.7	3 (0.5)	0.2	1 (0.3)	0.1
アナフィラキシー	0	0.0	1 (0.2)	0.1	0	0.0
悪性腫瘍	4 (1.1)	0.7	12 (2.1)	0.8	7 (2.0)	0.7
帯状疱疹	13 (3.6)	2.2	75 (13.4)	4.8	45 (12.6)	4.4
急性の主要心血管イベント	3 (0.8)	0.5	12 (2.1)	0.8	6 (1.7)	0.6

・重篤な有害事象の EAIR は全プラセボ群では 1 年目 : 22.0/100 人・年、2 年目 : 12.4/100 人・年、3 年目 : 10.6/100 人・年、4 年目 : 4.9/100 人・年であり、全本剤群では 1 年目 : 13.1/100 人・年、2 年目 : 12.5/100 人・年、3 年目 : 6.4/100 人・年、4 年目 : 6.1/100 人・年であった。

・投与中止に至った有害事象の EAIR は全プラセボ群では 1 年目 : 6.6/100 人・年、2 年目 : 3.0/100 人・年、3 年目 : 2.6/100 人・年、4 年目 : 4.8/100 人・年であり、本剤 300 mg 継続群では 1 年目 : 5.3/100 人・年、2 年目 : 2.9/100 人・年、3 年目 : 3.2/100 人・年、4 年目 : 1.6/100 人・年であった。

・帯状疱疹の EAIR は全本剤群では 1 年目 : 6.8/100 人・年、2 年目 : 5.7/100 人・年、3 年目 : 3.9/100 人・年、4 年目 : 2.9/100 人・年であった。

免疫原性として、4年間の投与期間中の全本剤群の3.1% (17/548例) に抗アニフロルマブ抗体が発生したが、有害事象との因果関係を示す傾向やパターンはみられなかった。

日本人集団

継続投与試験の期間 (3 年間) のデータを用いた解析

・継続投与試験期間の有害事象 (曝露期間 [100人・年]) はLTEプラセボ群で3/3例 (41.6) 、LTE本剤300 mg群で20/21例 (34.6) に発現し、重篤な有害事象はLTEプラセボ群で1/3例 (13.9) 、LTE本剤300 mg群で5/21例 (8.7) であった。投与中止に至った有害事象は、LTEプラセボ群で1/3例 (13.9) 、LTE本剤300 mg群で1/21例 (1.7) に発現した。

有効性評価

先行試験から継続投与試験までの期間 (4年間) のデータに基づきプラセボ継続群と本剤300 mg継続群で評価した。

全体集団

・SLEDAI-2Kスコアの平均値±標準誤差はベースライン時 (先行試験開始時) にプラセボ継続群で10.8±0.32、本剤300 mg継続群で10.9±0.25 (以下、同順) であった。SLEDAI-2Kスコアのベースラインからの変化量 (平均値±標準誤差) は、それぞれ52週時 (継続投与試験開始時) に-5.1±0.33、-6.0±0.25、104週時に-5.9±0.39、-7.2±0.28、156週時に-5.7±0.45、-7.4±0.28、208週時 (継続投与試験の投与期間終了時) に-6.8±0.47、-7.5±0.30となった。

・PGAスコアの平均値±標準偏差はベースライン時 (先行試験開始時) にいずれも1.8±0.4であったが、208週 (継続投与試験の投与期間終了時) にはそれぞれ0.7±0.7、0.6±0.6となった。

・GC使用量が7.5 mg/日以下の患者の割合は、プラセボ継続群ではベースライン時に47.8%であり、1年目に73.3%、2年目に72.9%、3年目に71.2%、4年目に70.7%であったが、本剤300 mg継続群ではベースライン時に46.8%、1年目に83.5%、2年目に91.2%、3年目に86.1%、4年目に90.1%であった。

結　　果
(続 き)

・フレアの年間発現率はそれぞれ0.2、0.1であり、すべてのフレアは軽度から中等度であった。
・SDIスコアの平均値はベースライン時 (先行試験開始時) にそれぞれ1.4、1.6であり、52週時 (継続投与試験開始時) にはそれぞれ1.5、1.8であった (52週時にSDIスコア≥1の患者で評価:プラセボ継続群75例、本剤300 mg継続群132例) 。最初のSDI悪化までの時間の平均値±標準偏差はそれぞれ754.2±523.3日、925.0±553.0日であった。

事後解析による結果

LLDAS及びDORIS寛解達成例の結果は、下表のとおりであった。

	プラセボ継続群	本剤 300 mg 継続群	
LLDAS			
達成率 (208 週時)	17.1% (11/65 例)	36.9% (67/194 例)	オッズ比:2.7、95%CI:1.3-5.5 nominal p=0.0081
最初の達成までの期間	―	―	HR:1.56、95%CI:1.18-2.09 nominal p=0.0024
累積達成期間 (月)	8.72±1.392	13.98±1.010	LSMD:5.26、95%CI:2.34-8.17 nominal p=0.0004
達成期間の割合 (%)	20.71±2.909	30.71±2.109	LSMD:10.01、95%CI:3.92-16.09 nominal p=0.0013
達成期間 (20%以上)	35.0% (39/112 例)	54.0% (136/257 例)	オッズ比:2.1、95%CI:1.3-3.4 nominal p=0.0014
達成期間 (50%以上)	19.1% (22/112 例)	27.7% (68/257 例)	オッズ比:1.5、95%CI:0.9-2.7 nominal p=0.1249
達成期間 (70%以上)	7.5% (8/112 例)	10.9% (25/257 例)	オッズ比:1.4、95%CI:0.6-3.3 nominal p=0.4065
DORIS 寛解			
達成率 (208 週時)	18.3% (12/65 例)	30.3% (58/194 例)	オッズ比:1.9、95% CI:1.0-3.9 nominal p=0.0663
最初の達成までの期間	―	―	HR:1.50、95%CI:1.04-2.22 nominal p=0.0373
累積達成期間 (月)	3.47±1.222	7.33±0.886	LSMD:3.86、95%CI:1.30-6.41 nominal p=0.0032
達成期間の割合 (%)	7.60±2.562	15.75±1.858	LSMD:8.15、95%CI:2.79-13.51 nominal p=0.0030
達成期間 (20%以上)	13.7% (15/112 例)	29.5% (73/257 例)	オッズ比:2.7、95%CI:1.5-5.0 nominal p=0.0016
達成期間 (50%以上)	5.7% (6/112 例)	15.8% (38/257 例)	オッズ比:3.2、95%CI:1.3-7.8 nominal p=0.0120
達成期間 (70%以上)	2.7% (3/112 例)	6.3% (15/257 例)	オッズ比:2.3、95%CI:0.7-8.3 nominal p=0.1935

日本人集団

・SLEDAI-2Kスコアの平均値±標準誤差は、ベースライン時 (先行試験開始時) にプラセボ継続群で9.2±1.29、本剤300 mg継続群で10.0±0.97であり、208週時 (継続投与試験の投与期間終了時) の変化量はプラセボ継続群で-3.5±1.81、本剤300 mg継続群で-7.3±0.92と推移した。
・GC積算量の平均値±標準誤差は、4年目にプラセボ継続群で2923.840±1521.983 mg/年、本剤300 mg継続群で1930.222±329.333 mg/年であった。

注) サフネロー点滴静注の国内での承認内容

用法及び用量:通常、成人にはアニフロルマブ (遺伝子組換え) として、300 mgを4週間ごとに30分以上かけて点滴静注する。

(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

該当しない

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

【点滴静注製剤】

製造販売承認時 (2021年9月) の承認条件に基づき、特定使用成績調査 (全例調査) を実施中である。2025年7月29日 (データカットオフ日) までに得られたデータに基づき、最新の調査結果の概要を示す[24)]。

目　　的	既存治療で効果不十分なSLE患者を対象に、本剤の製造販売後の使用実態下における長期の安全性及び有効性に関する情報収集及び評価を実施する。
対　　象	本剤の効能又は効果である「既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデス」に対し、本剤を初めて使用した患者。 調査予定症例数:600例 (安全性解析対象症例として) 登録症例数:1,628例 調査票収集症例数:1,518例 安全性解析対象症例:1,515例
登録期間	発売日～承認条件解除まで (調査予定症例数に到達するための登録期間は12ヵ月の予定) 登録症例数が調査予定症例数に到達見込みとなった時点より、医薬品医療機器総合機構との相談結果を踏まえ、医療機関への調査票の新規記入依頼は終了する。ただし、全例調査に係る承認条件に関する医薬品部会への報告までの間は、患者の登録を継続し、必要に応じ調査票を回収して適切な情報が入手できる体制を維持する。
調査期間	発売日～承認条件解除まで (追跡調査期間含む) から7ヵ月後又は承認条件解除日のいずれか遅い方まで
観察期間	52週間 [悪性腫瘍の発現について検討するため、観察期間終了 (本剤投与を中止した場合は中止時) から2年間の追跡調査を実施する。]
安全性検討事項	帯状疱疹、重篤な感染症、アナフィラキシー、悪性腫瘍、B型肝炎ウイルスの再活性化
結　　果	2021年11月25日から2025年7月29日までの安全性情報に関する結果は以下のとおりであった。 本剤の平均投与期間 (平均値±標準偏差、休薬期間含む) は294.9±115.80日、平均観察期間 (平均値±標準偏差、休薬期間含む) は314.7±101.54日であった。 <u>安全性</u> 安全性解析対象症例1,515例であった。副作用は29.7% (450例) に発現した。主な副作用 (基本語別、上位3事象) は帯状疱疹6.2% (94例) 、COVID-19 5.8% (88例) 及び上気道の炎症2.2% (33例) であった。重篤な副作用は113例に発現した。主な重篤な副作用 (基本語別、上位3事象) は帯状疱疹16例、COVID-19肺炎13例、COVID-19 11例であった。転帰が死亡であった4例の内訳は真菌感染及び全身性エリテマトーデス (同一症例) 、ヘルペス脳炎、COVID-19肺炎、多臓器機能不全症候群各1例であった。 <u>安全性検討事項</u> 帯状疱疹に関連する事象は6.4% (97例) 、重篤な感染症は2.4% (37例) 、アナフィラキシーは0.1% (2例) 、悪性腫瘍は0.3% (4例) に発現し、B型肝炎ウイルスの再活性化の発現はなかった。

(7) その他

【点滴静注製剤】

1) 第III相臨床試験の使用制限薬剤及び有効性評価項目の変更前後の成績

TULIP-2試験では先行するTULIP-1試験の成績を踏まえ、データベースロック及び盲検解除の前に使用制限薬剤の規定及び主要評価項目を含む有効性評価項目の変更を行った。

① 使用制限薬剤の規定の変更 [13)]

TULIP-1 試験及び TULIP-2 試験においては、GC、免疫抑制薬等の本剤の有効性評価に影響を及ぼす可能性のある薬剤について使用制限を設け、規定に抵触した被験者は非達成例と取り扱うことと規定した。一方、TULIP-1試験のデータを解析した際、解析プログラムの不備により、一部の使用制限薬剤について、事前に定めた規則とは異なる解析となっていたことが判明した。さらに、事前に定めた規定は、NSAIDs 使用例を一律に非達成例として取り扱う等、臨床的に不適切な規定であったことから、使用制限薬剤に関する規定全般について精査し、変更を行った。主な変更点は以下のとおりである。

表 使用制限薬剤に関する規定の主な変更点

制限薬	TULIP-1 試験		TULIP-2 試験	
	変更前	変更後	変更前	変更後
NSAIDs	**(規則)** なし **(解析)** 使用例を誤って非達成例として取り扱った。	**(解析)** 投与 52 週時の評価の前 14 日以内に新たな NSAIDs の投与を開始し、かつ評価の前日に NSAIDs の使用が確認された場合のみ、投与 52 週時の有効性評価を非達成例とした。	**(規則)** なし	**(規則)** 投与 52 週時の評価の前 14 日以内に新たな NSAIDs の投与を開始し、かつ評価の前日に NSAIDs の使用が確認された場合のみ、投与 52 週時の有効性評価を非達成例とした。
グルココルチコイド (GC)	**(規則)** 投与 40 週時の GC 用量と比較して、投与 40 週時以降に GC が増量された場合は非達成例と定義した。 **(解析)** 投与 1 日目の GC 用量と比較して、投与 40 週時以降に GC が増量された場合は非達成例とした。	**(規則)** 変更なし **(解析)** 投与 40 週時以降は、投与 40 週時の GC 用量を上回る増量が必要となった患者を非達成例として取り扱った。	**(規則)** 投与 40 週時の GC 用量と比較して、投与 40 週時以降に GC が増量された場合は非達成例と定義した。	**(規則)** 変更なし
	(規則) 投与 12 週時までに一定の GC の用量変更を行った場合は、以降のすべての有効性評価で非達成例とした。	**(規則)** ①投与開始 12 週間以内に経口 GC 又は筋注ステロイドによるバースト及びそれに伴う減量を複数回要した患者、あるいはバースト開始後 14 日以内に投与 1 日目の用量まで減量されなかった患者は、ベースラインの用量に戻った後 12 週間は非達成例と分類した※1。 ②投与 24 週時の前に短期間の GC 増量※2 を行った場合は、疾患活動性への影響はないと判断し、非達成例とはしなかった。	**(規則)** 投与 12 週時までに GC の変更を行った場合は以降の有効性評価で非達成例とした。	**(規則)** ①投与開始 12 週間以内に経口 GC 又は筋注ステロイドによるバースト及びそれに伴う減量を複数回要した患者、あるいはバースト開始後 14 日以内に投与 1 日目の用量まで減量されなかった患者は、ベースラインの用量に戻った後 12 週間は非達成例と分類した※1。 ②投与 24 週時の前に短期間の GC 増量※2 を行った場合は、疾患活動性への影響はないと判断し、非達成例とはしなかった。
抗マラリア薬又は免疫抑制薬※3	**(規則)** 新たな使用又は増量は、以降のすべての有効性評価で非達成例と判定した。	**(規則)** 投与 40 週時より前の短期間 (14 日間以内) の使用又は増量の場合は非達成例として取り扱わなかった。	**(規則)** 新たな使用又は増量は、以降のすべての有効性評価で非達成例と判定した。	**(規則)** 投与 40 週時より前の短期間 (14 日間以内) の使用又は増量の場合は非達成例として取り扱わなかった。

※1:投与 12 週時以降に投与 1 日目を上回る GC の増量が必要となった患者は、以降のすべての疾患活動性の評価において非達成例として取り扱った。

※2:短期間の GC 増量は、1 日あたり投与 1 日目の用量の 25%を超える増量、又は 1 日あたり投与 1 日目の用量を 5 mg/日を超える増量のいずれかを増量の上限とし、期間は最長 3 日と定義した。

※3:アザチオプリン、メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチル/ミコフェノール酸及びミゾリビン

② 主要評価項目を含む有効性評価項目の変更 [13)]

TULIP-1 試験では、主要評価項目を投与 52 週時における SRI(4) 達成率として実施したが、プラセボ群と本剤 300 mg 群の間に統計学的に有意な差は認められなかった。しかし、他の有効性評価指標 (GC 減量、フレア発現率等) では臨床的意義のある効果が認められていた。そこで、SRI(4) に代わる有効性評価項目を検討した結果、BICLA の基準を用いて SLE 患者の全体的な疾患活動性を適切に評価することが可能であり、先行する MUSE 試験、TULIP-1 試験の結果において BICLA により本剤の有効性を示唆する成績が得られていたことから、TULIP-2 試験において主要評価項目を SRI(4) より BICLA に変更した。

以上の TULIP-1 試験及び TULIP-2 試験における、使用制限薬剤及び有効性評価項目についての変更前／変更後の主な有効性評価項目の値を以下の表に示す。

表 使用制限薬剤の規定変更前後の主な有効性評価項目の成績

試験名	TULIP-1 試験				TULIP-2 試験			
使用制限薬剤の規定	変更前※		変更後※		変更前※		変更後※	
投与群	本剤 300 mg 群	プラセボ群	本剤 300 mg 群	プラセボ群	本剤 300 mg 群	プラセボ群	本剤 300 mg 群	プラセボ群
全体集団								
投与 52 週時の BICLA 達成率	37.1 (67/180)	27.0 (49/184)	47.1 (85/180)	30.2 (55/184)	38.9 (70/180)	26.5 (48/182)	47.8 (86/180)	31.5 (57/182)
プラセボ群との差	10.1		17.0		12.4		16.3	
95%CI	0.6, 19.7		7.2, 26.8		2.7, 22.0		6.3, 26.3	
p 値 a)	—		—		—		0.0013	
投与 52 週時の SRI(4) 達成率	36.2 (65/180)	40.4 (74/184)	49.0 (88/180)	43.0 (79/184)	46.0 (83/180)	34.0 (62/182)	55.5 (100/180)	37.3 (68/182)
プラセボ群との差	-4.2		6.0		12.0		18.2	
95%CI	-14.2, 5.8		-4.2, 16.2		1.9, 22.0		8.1, 28.3	
p 値 a)	0.4118		—		—		—	
投与 52 週時の経口 GC 減量達成率	41.0 (42/103)	32.1 (33/102)	49.7 (51/103)	33.1 (34/102)	43.4 (38/87)	24.1 (20/83)	51.5 (45/87)	30.2 (25/83)
投与 12 週時の CLASI 達成率	41.9 (24/58)	24.9 (14/54)	43.6 (25/58)	24.9 (14/54)	40.8 (20/49)	22.5 (9/40)	49.0 (24/49)	25.0 (10/40)
日本人集団								
投与 52 週時の BICLA 達成率	—	—	—	—	33.3 (8/24)	5.3 (1/19)	50.0 (12/24)	15.8 (3/19)
投与 52 週時の SRI(4) 達成率	—	—	—	—	45.8 (11/24)	26.3 (5/19)	66.7 (16/24)	31.6 (6/19)
投与 52 週時の経口 GC 減量達成率	—	—	—	—	35.7 (5/14)	28.6 (2/7)	42.9 (6/14)	42.9 (3/7)
投与 12 週時の CLASI 達成率	—	—	—	—	20.0 (1/5)	0 (0/6)	60.0 (3/5)	16.7 (1/6)

※TULIP-1 試験においては、使用制限薬剤の「変更前」の規定を用いて解析を実施し、「変更後」の規定を用いて事後解析をした。TULIP-2 試験においては、データベースロック前に併用制限薬の規定を変更して解析を実施しており、「変更前」の規定を用いて事後解析を実施した。

GC：グルココルチコイド

% (例数) 、無作為化時の層別因子を用いた Cochran Mantel Haenszel 法による推定値

a) 有意水準両側 5%、無作為化時の層別因子を用いた Cochran Mantel Haenszel 法

2) 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 (主要併合解析及び副次併合解析) [25)]

主要併合解析 (TULIP-1試験及びTULIP-2試験を併合) 及び副次併合解析 (MUSE試験、TULIP-1試験及びTULIP-2試験を併合) の試験対象集団は、全般的に中等症から重症の重症度を示すSLE患者であった。52週間の第III相試験 (TULIP-1試験及びTULIP-2試験) では、729例をプラセボ群又は本剤300 mg群に無作為割付けした。このうち治験薬を1回以上投与された725例 (プラセボ群365例、本剤300 mg群360例) を主要併合解析での解析対象集団とした。主要併合解析では、本剤300 mg群 (360例) の総曝露量は326.0人・年であった。曝露期間の平均値は、プラセボ群で319.1日 (標準偏差:93.41日、範囲:21～393日) 、本剤300 mg群で330.8日 (標準偏差:86.24日、範囲:3～419日) であった。本剤を24週間以上投与された患者は326例 (90.6%) 、48週間以上投与された患者は299例 (83.1%) であった。副次併合解析では、本剤300 mg群 (459例) の総曝露量は419.4人・年であった。本剤を24週間以上投与された患者は420例 (91.5%) 、48週間以上投与された患者は387例 (84.3%) であった。

① 人口統計学的特性及びその他の特性

主要併合解析での人口統計学的特性は、プラセボ群及び本剤300 mg群で概ね類似していた (下表参照) 。年齢の中央値は42歳 (18～69歳) で、患者のほとんどが女性 (92.8%) であった。患者は主に白人 (65.9%) であり、黒人又はアフリカ系アメリカ人は13.0%、アジア人は10.5%であった。

表 人口統計学的特性

人口統計学的特性		主要併合解析			副次併合解析		
		本剤 300 mg 群 (N=360)	プラセボ群 (N=365)	総計 (N=725)	本剤 300 mg 群 (N=459)	プラセボ群 (N=466)	総計 (N=925)
年齢 (歳)	平均値 (標準偏差)	42.6 (11.97)	41.1 (11.85)	41.8 (11.92)	41.8 (12.03)	40.7 (12.09)	41.3 (12.07)
	中央値	42.0	41.0	42.0	41.0	41.0	41.0
	最小値, 最大値	18, 69	18, 69	18, 69	18, 69	18, 69	18, 69
年齢のサブグループ n (%)	18 歳以上 65歳未満	344 (95.6)	358 (98.1)	702 (96.8)	442 (96.3)	457 (98.1)	899 (97.2)
	65 歳以上	16 (4.4)	7 (1.9)	23 (3.2)	17 (3.7)	9 (1.9)	26 (2.8)
性別 n (%)	女性	333 (92.5)	340 (93.2)	673 (92.8)	426 (92.8)	432 (92.7)	858 (92.8)
	男性	27 (7.5)	25 (6.8)	52 (7.2)	33 (7.2)	34 (7.3)	67 (7.2)
人種 n (%)	白人	235 (65.3)	243 (66.6)	478 (65.9)	270 (58.8)	284 (60.9)	554 (59.9)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	46 (12.8)	48 (13.2)	94 (13.0)	65 (14.2)	59 (12.7)	124 (13.4)
	アジア人	41 (11.4)	35 (9.6)	76 (10.5)	44 (9.6)	48 (10.3)	92 (9.9)
	American Indian or Alaska Native	4 (1.1)	2 (0.5)	6 (0.8)	8 (1.7)	2 (0.4)	10 (1.1)
	その他	26 (7.2)	29 (7.9)	55 (7.6)	64 (13.9)	65 (13.9)	129 (13.9)
	不明	8 (2.2)	8 (2.2)	16 (2.2)	8 (1.7)	8 (1.7)	16 (1.7)

主要併合解析と副次併合解析のベースライン時の疾患特性を以下の表に示した。

表　ベースライン時の SLE 疾患特性

ベースライン時の SLE 疾患特性	主要併合解析			副次併合解析		
	本剤 300 mg 群 (N=360)	プラセボ群 (N=365)	総計 (N=725)	本剤 300 mg 群 (N=459)	プラセボ群 (N=466)	総計 (N=925)
SLEDAI-2K スコア						
10 未満 n (%)	106 (29.4)	100 (27.4)	206 (28.4)	145 (31.6)	141 (30.3)	286 (30.9)
10 以上 n (%)	254 (70.6)	265 (72.6)	519 (71.6)	314 (68.4)	325 (69.7)	639 (69.1)
平均値 (標準偏差)	11.4 (3.84)	11.5 (3.70)	11.4 (3.77)	11.2 (3.82)	11.4 (3.84)	11.3 (3.83)
中央値	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
最小値, 最大値	4, 32	4, 26	4, 32	4, 32	4, 29	4, 32
Clinical SLEDAI-2K スコア						
平均値 (標準偏差)	8.9 (2.93)	8.9 (2.73)	8.9 (2.83)	8.9 (2.84)	8.9 (2.76)	8.9 (2.80)
中央値	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0
最小値, 最大値	4, 20	4, 18	4, 20	4, 20	4, 20	4, 20
BILAG-2004 global スコア						
平均値 (標準偏差)	19.2 (5.58)	18.9 (5.23)	19.1 (5.41)	19.3 (5.61)	19.1 (5.34)	19.2 (5.47)
中央値	17.0	18.0	18.0	17.0	18.0	18.0
最小値, 最大値	2, 40	4, 33	2, 40	2, 40	2, 36	2, 40
PGA スコア						
平均値 (標準偏差)	1.77 (0.415)	1.80 (0.390)	1.79 (0.403)	1.79 (0.410)	1.80 (0.400)	1.79 (0.405)
中央値	1.70	1.80	1.80	1.80	1.80	1.80
最小値, 最大値	0.8, 2.8	0.6, 2.8	0.6, 2.8	0.8, 2.8	0.6, 2.8	0.6, 2.8
最初に SLE と診断されてからランダマイズまでの期間 (月)						
平均値 (標準偏差)	123.2 (103.42)	105.7 (94.75)	114.4 (99.47)	117.3 (98.85)	102.5 (93.17)	109.9 (96.27)
中央値	91.0	79.0	85.0	85.0	75.3	82.0
最小値, 最大値	0, 555	4, 503	0, 555	0, 555	4, 503	0, 555
スクリーニング時の IFNGS テスト						
高値 n (%)	298 (82.8)	301 (82.5)	599 (82.6)	373 (81.3)	376 (80.7)	749 (81.0)
低値 n (%)	62 (17.2)	64 (17.5)	126 (17.4)	86 (18.7)	90 (19.3)	176 (19.0)
抗 dsDNA レベル						
陽性 n (%)	167 (46.4)	155 (42.5)	322 (44.4)	191 (41.6)	181 (38.8)	372 (40.2)
陰性 n (%)	193 (53.6)	210 (57.5)	403 (55.6)	268 (58.4)	285 (61.2)	553 (59.8)
検査数	331	326	657	376	379	755
平均値 (標準偏差)	67.8 (195.59)	103.3 (392.31)	85.4 (309.53)	82.8 (201.44)	115.9 (373.61)	99.4 (300.72)
中央値	15.1	13.5	14.2	24.3	19.6	21.0
最小値, 最大値	1, 1897	1, 3790	1, 3790	1, 1897	1, 3790	1, 3790
補体 C3						
正常値 n (%)	230 (63.9)	228 (62.5)	458 (63.2)	301 (65.6)	287 (61.6)	588 (63.6)
異常値 n (%)	130 (36.1)	137 (37.5)	267 (36.8)	158 (34.4)	179 (38.4)	337 (36.4)
検査数	360	365	725	459	466	925
平均値 (標準偏差)	1.012 (0.3084)	1.011 (0.3143)	1.011 (0.3111)	1.013 (0.3063)	1.009 (0.3155)	1.011 (0.3108)
中央値	1.010	0.994	1.000	1.020	0.993	1.000
最小値, 最大値	0.18, 1.88	0.36, 2.00	0.18, 2.00	0.18, 1.91	0.29, 2.00	0.18, 2.00

表　ベースライン時の SLE 疾患特性

ベースライン時の SLE 疾患特性	主要併合解析			副次併合解析		
	本剤 300 mg 群 (N=360)	プラセボ群 (N=365)	総計 (N=725)	本剤 300 mg 群 (N=459)	プラセボ群 (N=466)	総計 (N=925)
補体 C4						
正常値 n (%)	276 (76.7)	280 (76.7)	556 (76.7)	354 (77.1)	357 (76.6)	711 (76.9)
異常値 n (%)	84 (23.3)	85 (23.3)	169 (23.3)	105 (22.9)	109 (23.4)	214 (23.1)
検査数	360	365	725	453	464	917
平均値 (標準偏差)	0.171 (0.0889)	0.169 (0.0822)	0.170 (0.0855)	0.178 (0.0933)	0.174 (0.0861)	0.176 (0.0897)
中央値	0.155	0.161	0.157	0.162	0.164	0.163
最小値, 最大値	0.05, 0.58	0.05, 0.43	0.05, 0.58	0.05, 0.58	0.05, 0.46	0.05, 0.58

主要併合解析でのベースライン時の全般的なSLEの疾患活動性は、投与群間で概ね均衡がとれていた。ベースライン時のSLEDAI-2Kスコアの平均値は11.4点で、71.6%の患者が、より重症の疾患を有していた (SLEDAI-2Kスコアが10点以上) 。ベースライン時のPGAスコアの平均値は1.79点、BILAG-2004スコアの平均値は19.1点であった。疾患活動性が重度 (BILAGのカテゴリーA) の臓器系が1つ以上認められた患者の割合は48.7%、疾患活動性が中等度 (BILAGのカテゴリーB) の臓器系が2つ以上認められた患者の割合は45.7%であった。

本解析では、患者の大多数 (82.6%) がI型IFNGS検査スコア高値に分類された。ベースライン時の抗dsDNA抗体及び抗核抗体が陽性であった患者の割合は、それぞれ44.4%及び 90.1%であった。また、補体C3及び補体C4濃度の異常値 (正常範囲下限未満) が、それぞれ36.8%及び23.3%の患者に認められた。

3) MUSE試験、TULIP-1試験及びTULIP-2試験の併合安全性解析 (副次併合解析) [25)、26)]

MUSE試験、TULIP-1試験及びTULIP-2試験を併合したデータを用いて、4週ごとに1回静脈内投与された本剤300 mg群の安全性と忍容性を評価した。解析対象をプラセボ及び本剤300 mgに限定するため、本剤1000 mg群及び150 mg群のデータは除外した。併合した3試験の安全性の結果を以下に示した。

有害事象の分類	本剤 300 mg 群 (N=459)			プラセボ群 (N=466)			リスク差 [c] (95%CI)
	発現例数 (%)	曝露期間 (年)	EAIR (/100 人・年)	発現例数 (%)	曝露期間 (年)	EAIR (/100 人・年)	
有害事象	399 (86.9)	137.5	290.1	370 (79.4)	164.3	225.2	NC [d]
死亡に至った有害事象	2 (0.4)	419.4	0.5	0	403.0	0	0.5 (-0.5, 1.7)
重篤な有害事象 (死亡を含む)	54 (11.8)	397.9	13.6	78 (16.7)	376.0	20.7	-7.2 (-12.5, -1.9)
治験薬の投与中止に至った有害事象	19 (4.1)	418.1	4.5	24 (5.2)	401.3	6.0	-1.4 (-4.7, 1.7)
治験担当医師により治験薬との関連性ありと判断された有害事象	154 (33.6)	319.5	48.2	119 (25.5)	330.3	36.0	NC
有害事象の重症度							
軽度	168 (36.6)	176.1	95.4	179 (38.4)	195.1	91.8	NC
中等度	189 (41.2)	289.5	65.3	154 (33.0)	309.7	49.7	NC
重度	42 (9.2)	401.7	10.5	37 (7.9)	388.9	9.5	NC
注目すべき有害事象	61 (13.3)	392.6	15.5	47 (10.1)	385.5	12.2	3.3 (-1.5, 8.2)

有害事象の分類	本剤 300 mg 群 (N=459)			プラセボ群 (N=466)			リスク差 [c] (95%CI)
	発現例数 (%)	曝露期間 (年)	EAIR (/100 人・年)	発現例数 (%)	曝露期間 (年)	EAIR (/100 人・年)	
日和見感染以外の重篤な感染症	22 (4.8)	411.2	5.4	26 (5.6)	393.2	6.6	-1.3 (-4.7, 2.1)
日和見感染	1 (0.2)	419.3	0.2	1 (0.2)	402.6	0.2	-0.0 (-1.2, 1.1)
アナフィラキシー	0	419.4	0	0	403.0	0	0
悪性腫瘍	3 (0.7)	417.6	0.7	3 (0.6)	402.9	0.7	-0.0 (-1.5, 1.4)
帯状疱疹	28 (6.1)	406.9	6.9	6 (1.3)	399.5	1.5	5.4 (2.8, 8.4)
結核 (潜伏結核を含む) [a]	4 (0.9)	418.3	1.0	1 (0.2)	403.0	0.2	0.7 (-0.5, 2.2)
結核 [b]	0	419.4	0	0	403.0	0	0
インフルエンザ	12 (2.6)	414.0	2.9	9 (1.9)	398.6	2.3	0.6 (-1.7, 3.0)
血管炎 (非 SLE 性) [*]	0	419.4	0	2 (0.4)	403.0	0.5	-0.5 (-1.8, 0.4)
主要心血管イベント	1 (0.2)	418.5	0.2	3 (0.6)	401.1	0.7	-0.5 (-2.0, 0.7)

[*]本解析に含めた MUSE 試験では SLE 性の血管炎も注目すべき有害事象に含めた。

[a] 基本語「潜伏結核」及び「結核菌群検査陽性」を含む。

[b] 基本語「結核」を含む。

[c] リスクの差は、100 人・年あたりの EAIR の差 (本剤 300 mg 群–プラセボ群) 。

[d] NC: Not calculated

投与期間中の有害事象は、治験薬の初回投与日から、最終投与日より 28 日目、試験終了日又は死亡日のいずれか早い日までの間に発現した有害事象と定義した。

MedDRA version 22.1.

注目すべき有害事象は以下のとおりであった。

- 投与期間中に発現した感染症 (器官別大分類「感染症および寄生虫症」に含まれる有害事象) の発現割合は、プラセボ群55.4% (258/466例) 、本剤300 mg群69.7% (320/459例) であった。この発現割合の差は肺炎 (両投与群で同程度) を除く、呼吸器系の軽度及び中等度の感染症及び帯状疱疹の発現割合の差に起因していた。日和見感染以外の重篤な感染症の発現割合は、プラセボ群5.6% (26/466例) 、本剤300 mg群4.8% (22/459例) であった。3例の日和見感染が報告された。本剤300 mg群1例はマイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染であり、投与中止に至った。プラセボ群2例は中咽頭カンジダ症及びクリプトコッカス性髄膜炎であった。インフルエンザの発現割合は、プラセボ群1.9% (9/466例) 、本剤300 mg群2.6% (12/459例) であった。活動性結核[*1]は両投与群ともに報告されなかった。結核 (潜伏結核[*2]を含む) の有害事象は、プラセボ群0.2% (1/466例) 及び本剤300 mg群0.9% (4/459例) に発現した。

  [*1]活動性結核：細菌学的に確認されたか臨床的に診断された結核の新規感染又は再活性化を指す。

  [*2]潜伏結核：活動性結核に合致する臨床所見、細菌学的所見及び放射線学的所見のないマイコバクテリア感染と定義し、IFNγ遊離試験による血液検査又は精製蛋白誘導体 (ツベルクリン反応) による皮膚反応検査で、暫定診断時と再検査時の両方で陽性であるものとした。

- 帯状疱疹の発現割合は、プラセボ群と比較して本剤300 mg群で高かった [それぞれ1.3% (6/466例) 及び6.1% (28/459例) 、EAIRリスク差 (95%CI) :5.4 (2.8～8.4)] 。プラセボ群及び本剤300 mg群全体で、帯状疱疹が発現した32/34例が軽度又は中等度であり、2/34例が重度であった。
  本剤300 mg群の2例に重篤な帯状疱疹が発現し、1例は脳脊髄液中の帯状疱疹のPCR検査が陽性であった横断性脊髄炎により治験薬の投与を中止し、皮膚症状は見られなかった。この患者は、抗ウイルス及び高用量GC治療によって後遺症なしで完全に回復した。患者は本剤を2回投与され、免疫抑制薬との併用治療を受けており、治験担当医師により治験薬との関連性なしと判断された。他の1例については、帯状疱疹に対する標準治療によって回復し、治験薬の投与中止には至らなかった。帯状疱疹を発現したプラセボ群4/6例及び本剤300 mg群の全例が抗ウイルス治療を受け、すべての患者が回復した。帯状疱疹を発現した32/34例が試験を継続した。横断性脊髄炎1例を除き、投与中止に至った有害事象を発現した1例は重篤ではなかった。神経支配領域 (デルマトーム) に関するデータを入手できた患者 (TULIP-1試験及びTULIP-2試験) において、4例が3つ以上のデルマトームに関与していた (プラセボ群1例、本剤300 mg群3例) 。
- 過敏症は、プラセボ群0.6% (3/466例) 及び本剤300 mg群2.6% (12/459例) に発現した。過敏症は主に軽度又は中等度であり、投与開始後12週間以内に発現した。本剤300 mg群1例は重篤な過敏症が発現し、治療を受けた後、治験薬の投与を継続した。アナフィラキシーは、本剤300 mg群では認められなかった。注入に伴う反応はプラセボ群7.1% (33/466例) 及び本剤300 mg群9.4% (43/459例) に発現した。発現した有害事象はいずれも軽度又は中等度であり、ほとんどが投与開始後24週間以内に発現した。
- 非黒色腫皮膚癌を含む悪性腫瘍は、プラセボ群0.6% (3/466例) 及び本剤300 mg群1.3% (6/459例) に発現した。非黒色腫皮膚癌を除いて、悪性腫瘍はプラセボ群3例 (カルチノイド腫瘍1例、子宮頚部扁平上皮癌1例及び子宮癌1例) 及び本剤300 mg群3例 (浸潤性乳管癌2例及びB細胞性リンパ腫1例、後者は本剤の初回投与前に存在) で報告された。
- TULIP-1試験及びTULIP-2試験において、主要心血管イベントは本剤300 mg群1例 (急性冠動脈症候群) で報告された。MUSE試験では、プラセボ群3例 (虚血性脳卒中2例及び脳梗塞1例) で報告された。
- 非SLE性血管炎は本剤300 mg群では発現しなかった。

4) TULIP-1試験及びTULIP-2試験の併合有効性解析 (主要併合解析)

主要併合解析データから、4週ごとに1回静脈内投与された本剤300 mg群の有効性を評価した (下記のp値は全てnominal p) 。

① 全体集団とサブグループ集団でのBICLA達成率[27)、28)]

投与 52 週時の BICLA 達成率は、TULIP-2 試験、TULIP-1 試験及び主要併合解析において、プラセボ群と比較して本剤 300 mg 群で統計学的に有意な差を認めた。各試験及び併合解析、各サブグループ解析での投与 52 週時の BICLA 達成率の結果を以下に示す。

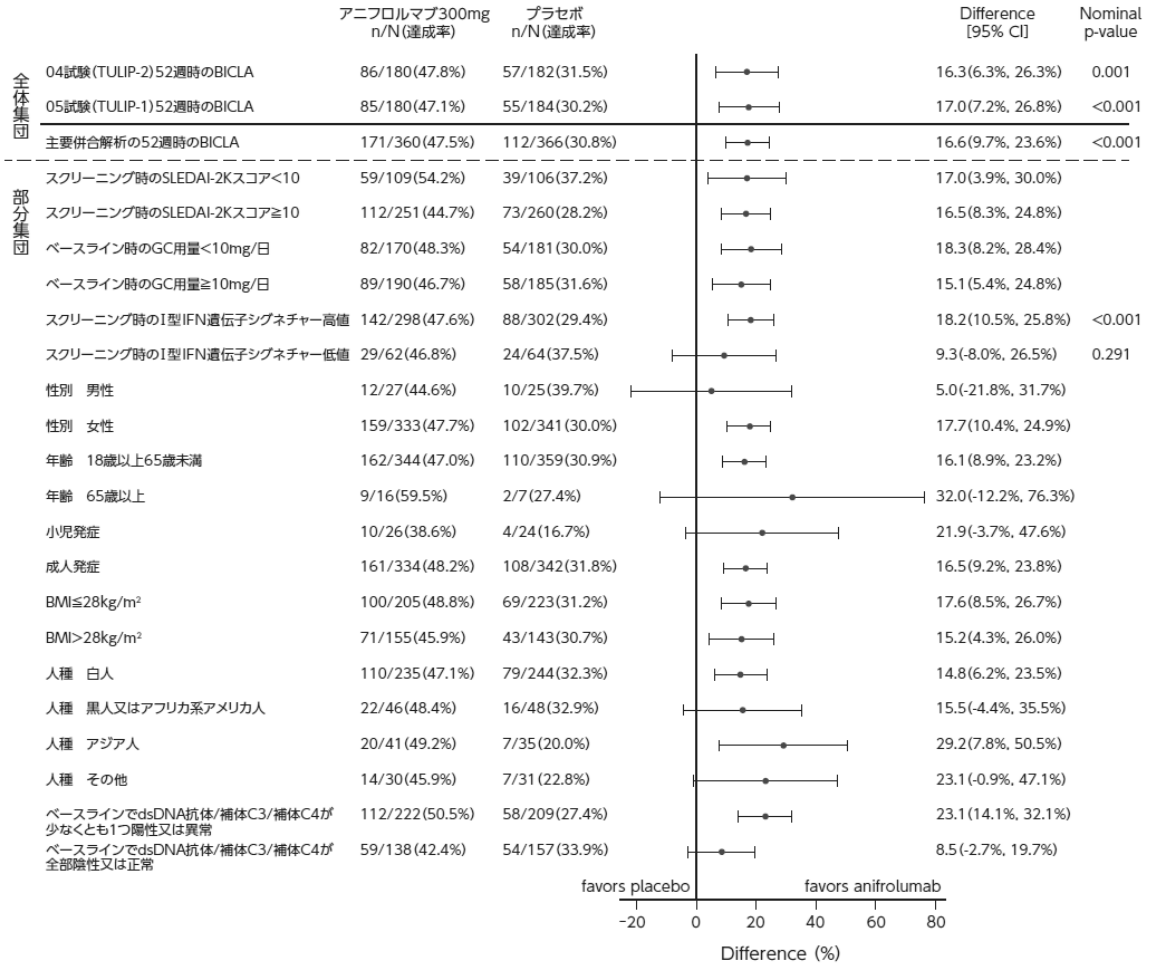


図 全体集団、各サブグループ解析での投与 52 週時の BICLA 達成率

② GC減量[29)]

主要併合解析データのうちベースラインでGCを10 mg/日以上使用していた患者を対象に解析を行った。GC使用量を7.5 mg/日以下へ減量できた患者割合はプラセボ群32% (59/185例) に対して本剤300 mg群では51% (96/190例) であり (p<0.001) 、GC使用量を5 mg/日以下へ減量できた患者割合はプラセボ群19% (35/185例) に対して本剤300 mg群では32% (61/190例) であった (p=0.003) 。

また同患者集団に対して、52週時のGC用量の減量率 (平均値±標準誤差) はプラセボ群-27.7±4.7%と比較して本剤300 mg群では-42.5±4.5%であった (p=0.021) 。

52週時にGCが25%以上減量できた割合はプラセボ群32%に対して本剤300 mg群では51% (p<0.001) 、GCが50%以上減量できた割合はプラセボ群23%に対して本剤300 mg群では38% (p=0.001) 、GCが75%以上減量できた割合はプラセボ群12%に対して本剤300 mg群では20% (p=0.057) 、GCが90%以上減量できた割合はプラセボ群4%に対して本剤300 mg群では9% (p=0.086) であった。試験期間中のGC用量の積算量はプラセボ群4196.7 mgに対して本剤300 mg群では3876.3 mg (p=0.066) であった。

本解析の安全性評価として、重篤な有害事象はプラセボ群では26% (48/185例) 、本剤300 mg群では21% (40/190例) に発現した。また循環器系の有害事象はプラセボ群では14% (25/185例) 、本剤300 mg群では10% (19/190例) に発現した。

③ LLDASと寛解[30)～32)]

主要併合解析データよりLLDASの達成率と達成期間について解析を行った。本剤300 mg群のLLDAS達成率は16週時にプラセボ群と比較して高くなり (p<0.01) 、それ以降最終評価時点52週時まで一貫して差異が認められた (各時点p<0.01) 。52週時のLLDAS達成率はプラセボ群72/366例 (19.6%) と比較して本剤300 mg群108/360例 (30.0%) で高値であった (オッズ比：1.8、95%CI：1.3～2.5、p=0.0011) 。観察期間の50%以上の期間LLDASを達成した患者の割合は、本剤優位 (オッズ比：2.6、95%CI：1.6～4.3、p=0.0001) の結果を示した。

また同一データを用いてDORIS定義に基づく寛解達成率の解析を行ったところ、32週時以降各時点で、プラセボ群と比較して、本剤300 mg群で高値であり (各時点p<0.01又はp<0.001) 、52週時の寛解達成率はプラセボ群24/366例 (6.6%) と比較して本剤300 mg群55/360例 (15.3%) で高値であった (オッズ比：2.6、95%CI：1.6～4.3、p=0.0002) 。

日本人集団では、記述統計量のみを算出し、CIや群間の比較検定は行わなかった。投与52週時のLLDAS達成率は、プラセボ群15.8% (3/19例) 、本剤300 mg群37.5% (9/24例) であった。また試験期間内にLLDASを少なくとも1回達成した患者の割合は、プラセボ群15.8% (3/19例) 、本剤300 mg群54.2% (13/24例) であり、LLDAS達成期間が観察期間中の50%以上であった患者の割合は、プラセボ群0.0% (0/19例) 、本剤300 mg群20.8% (5/24例) であった。

④ フレア発現率[33)]

プラセボ群 (366 例) と比較して、本剤 300 mg 群 (360 例) では、年間のフレア発現率の低下に関連しており (発現率比：0.75、95%CI：0.60～0.95) 、最初のフレアまでの期間の延長と関連が認められた (ハザード比：0.70、95%CI：0.55～0.89) 。フレアの発現が 1 回以上認められた患者割合は、全体集団でプラセボ群と比較して本剤 300 mg 群で低く (群間差：-9.3%、95%CI：-16.3～-2.3、nominal p=0.009) 、臓器系別では以下のとおりであった。

		本剤 300 mg 群 (N=360)	プラセボ群 (N=366)
全体集団		33.6%	42.9%
臓器系別	皮膚粘膜系	22.8%	26.8%
	筋骨格系	19.4%	25.4%
	腎系	5.0%	7.4%
	心血管系及び呼吸器系	2.5%	2.5%
	全身症状	1.1%	2.5%

ベースラインで GC10 mg/日以上から持続的な GC の減少を達成した患者のうち、フレアを認めなかった患者の割合は、プラセボ群 17.3% (32/185 例) に対して、本剤 300 mg 群 40.0% (76/190 例) であった。

⑤ 薬物動態[34)]

TULIP-1 試験及び TULIP-2 試験でプラセボ (n=366) 又は本剤 300 mg (n=356) の投与を受けた患者を対象に、有効性と薬物動態を解析した。BICLA 達成率及び SRI(4) 達成率は、プラセボ群に対する本剤の有効性が全体集団及び各 C_{ave} サブグループ解析集団で観察された。ロジスティック回帰では、C_{ave} が BICLA 達成予測における有意な共変量として同定され、本剤 C_{ave} が高いほど高い有効性が予測された。また本剤 300 mg を投与された患者において、52 週目までの曝露による主要な安全性事象の発現を評価したところ、C_{ave} 又は C_{max} による違いは認めなかった。帯状疱疹及び非日和見感染症は、本剤 C_{ave} が高いほど、発現率が増加する傾向は認めなかった。投与に伴う反応及び過敏症は、本剤 C_{max} が高いほど、発現率が増加する傾向は認めなかった。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

該当しない

2. 薬理作用

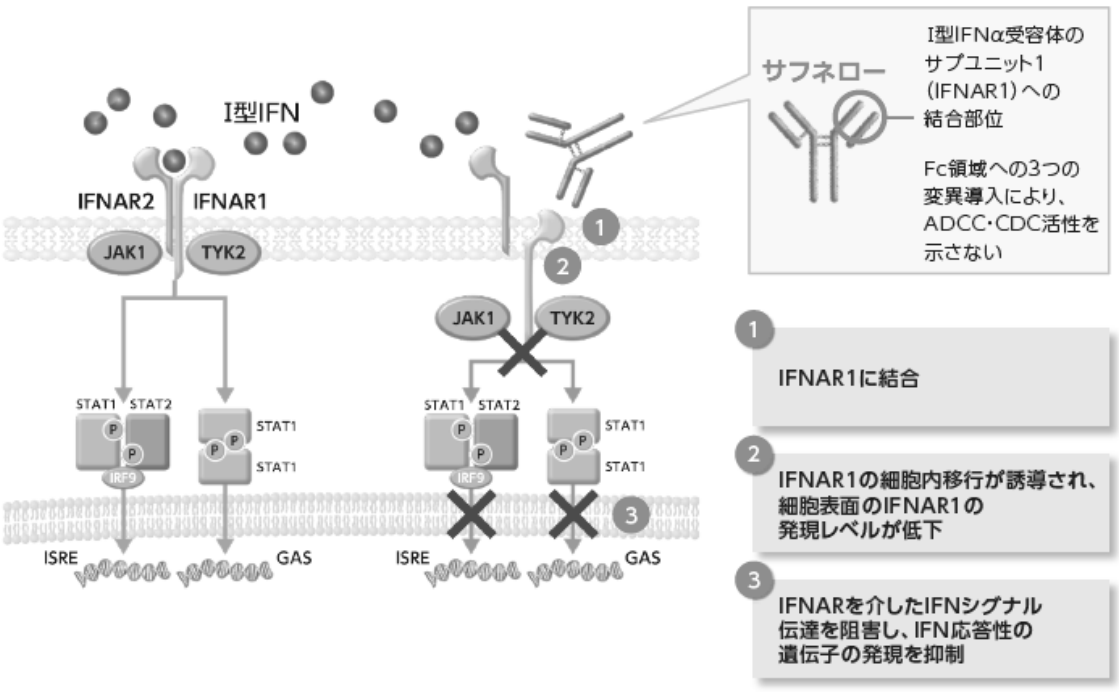
(1) 作用部位・作用機序[35)～38)]

本剤は、I型IFNAR1に結合するヒトIgG1κモノクローナル抗体である。

本剤は、IFNAR1の細胞内移行を誘導し、細胞表面のIFNAR1の発現レベルを低下させる。

IFNARを介したI型IFNシグナル伝達を阻害し、自然免疫及び獲得免疫においてIFN応答性の遺伝子(IFN誘導遺伝子) の発現が抑制され、下流の炎症及び免疫プロセスが阻害される。

I型IFNはSLEの発症機序に重要な役割を果たす。I型IFN誘導遺伝子発現の上昇は、成人SLE患者の大部分 (約60～80%) に認められ、SLEの疾患活動性及び重症度と相関している。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) *In vitro*：アニフロルマブの作用

① IFNAR1への結合[38)、39)]

ヒト及びカニクイザルの末梢血単核細胞に発現するIFNAR1へのアニフロルマブの結合を検討したところ、IFNAR1に対するアニフロルマブのK_Dはヒト及びカニクイザルでそれぞれ0.29±0.29 nM及び0.65±0.74 nMであった。

② IFNAR発現細胞に対するIFN-α2aの結合の阻害及びIFNAR1の細胞内移行の誘導[35)、36)、40)、41)]

アニフロルマブがI型IFNを介したシグナル伝達を阻害する作用機序を検討するために、Daudi B細胞上に発現したIFNARに対するIFN-α2aの結合にアニフロルマブが及ぼす影響について検討を行った。段階希釈を行ったアニフロルマブ、9D4 (アニフロルマブの野生型Fc領域を有する親抗体) 又は非標識IFN-α2aの存在下で、放射性ヨウ素標識IFN-α2a (^{125}I-IFN-α2a、最終濃度2 nM) とDaudi細胞をインキュベートした。その結果、アニフロルマブはIFNARを発現しているDaudi細胞への^{125}I標識IFN-α2aの結合を競合的に阻害し、EC_{50}値は0.14 nMであった。

アニフロルマブ結合時のIFNAR1の細胞内移行について、THP-1細胞及び単球にて評価した。共焦点顕微鏡とフローサイトメトリーによる解析により、アニフロルマブはTHP-1細胞及びヒト単核球上の抗体-IFNAR1複合体の急速な細胞内移行を誘導することが明らかとなった。

③ リガンド誘導性のIFNAR1/2によるシグナル伝達の阻害[35)、36)]

リガンド誘導性のIFNAR1/2によるシグナル伝達をアニフロルマブが阻害するかどうかを明らかにするため、アニフロルマブのI型IFN誘導性STAT1 Tyr701 (STAT1の701位のチロシン残基) リン酸化に対する阻害能について検討した。アニフロルマブ又は対照抗体の存在下若しくは非存在下で、ヒト単球を組換えIFN-α2又はCpG-A刺激したpDC培養上清中に存在するI型IFNにより刺激した。インキュベーション後、細胞溶解物を採取して、総STAT1タンパク質、Tyr701リン酸化STAT1タンパク質及びβ-アクチンタンパク質をイムノブロッティング法で検出した。組換えIFN-α2及びpDC上清は共にSTAT1 Tyr701リン酸化を誘導したが、アニフロルマブは、1000 UまでのIFN-α2又はpDC培養上清で刺激した細胞において、そのSTAT1リン酸化を完全に阻害した。

④ I型IFN誘導性のIFN応答配列 (ISRE) 活性の阻害[35)、36)]

リガンド誘導性のSTAT1/2リン酸化の下流及びI型IFN誘導遺伝子のプロモーター領域に含まれるISREと結合する転写活性化複合体の形成について検討した。I型IFN誘導性のISRE活性に及ぼすアニフロルマブの影響を評価するため、アニフロルマブをISRE-ルシフェラーゼレポーター細胞とともにインキュベートし、細胞を組換え及び生物由来のI型IFNで刺激した。その結果、アニフロルマブは、検討した全14種の組換えヒトI型IFN (100 IU) に誘導されるISREの活性化を強力に阻害し、IC_{50}値は0.004～0.3 nMの範囲であった。また、アニフロルマブは核酸を含む免疫複合体又はCpG-Aにより刺激したpDC由来のI型IFN及びSLE患者の血清中に存在するI型IFNによるISRE活性化を阻害した。

⑤ アゴニスト活性の検討[35)]

アニフロルマブがアゴニスト活性を有するか否かを明らかにするために、ISRE-ルシフェラーゼ導入HEK293H細胞株を用いてISREの活性に対する固定化アニフロルマブ (培養プレート表面に固定したアニフロルマブ) の作用を評価した。陽性対照として使用するために、ISRE-ルシフェラーゼを導入したHEK293H細胞を段階希釈した白血球IFNで刺激した。固定化アニフロルマブは、濃度679 nMにおいて平均315±75 CPSのルシフェラーゼ活性を誘導した。この値は陰性対照抗体R3-47で誘導される活性(431±9 CPS) と同程度であり、白血球IFNで誘導されたルシフェラーゼ活性の最小検出レベルである1833±251 CPS (1.7 IU/mLの白血球IFNに相当) を下回っていた。したがって、アニフロルマブはIFNAR1特異的なアゴニストの特性を示さないと考えられた。

⑥ I型IFN活性の阻害[35)]

ISRE応答性レポーター細胞アッセイを用いて、アニフロルマブがカニクイザル及びマウスI型IFN活性を阻害するか評価した。ISRE-ルシフェラーゼを遺伝子導入したサルCOS7細胞株を用いた場合、アニフロルマブは100 IUの組換えカニクイザルIFN-α8、IFN-α16、IFN-α21、IFN-β及びIFN-ωを強力に阻害し、そのIC$_{50}$値は0.05～0.43 nMであった。一方、ISRE-ルシフェラーゼを遺伝子導入したマウスMLE細胞株では、組換えマウスI型IFN-αをアニフロルマブは阻害しなかった。

⑦ I型IFN誘導遺伝子発現の阻害[35)、36)、42)]

I型IFN誘導性IFNAR1/2複合体形成の下流では、活性化されたSTATヘテロ二量体は核内に移行し、遺伝子プロモーター内のISREに結合するSTAT/IRF9転写複合体が形成され、数百のIFN誘導遺伝子が発現する。これらのうちの21遺伝子の遺伝子発現パターンに基づくI型IFN誘導遺伝子発現が確認されている。アニフロルマブがI型IFN誘導遺伝子の発現に及ぼす影響を評価するため、TLRアゴニストのCpG-AでPBMCを刺激して21遺伝子の発現を調べた。CpG-Aを介してI型IFNが産生されると、IFNAR依存性のシグナル伝達が誘起され、7例の健康なドナーの検体ではI型IFN誘導遺伝子発現が20～100倍に増加した。アニフロルマブは、TLRアゴニストの存在下でI型IFNの21遺伝子の発現誘導を平均で86%阻害した。

⑧ I型IFN自己増幅ループの抑制を介したpDC機能の抑制[35)、36)]

活性化pDCのIFNARシグナル伝達は、I型IFN産生に必要な遺伝子発現を上昇させることから、結果としてI型IFNの自己増幅が生じる。この自己増幅ループに対するアニフロルマブの抑制能を調べるために、CpG-A又はI型IFN産生を刺激するエンドソームTLRリガンドであるDNA-ICの存在下で、pDCによるI型IFN産生を評価した。共刺激分子の上昇及びCpG-A刺激pDCによる他の炎症性サイトカイン産生をアニフロルマブが抑制するか否かについても調べた。アニフロルマブでI型IFNのシグナル伝達を遮断すると、CpG-A又はDNA-IC刺激下でのpDCによるI型IFNの産生が約80%抑制された。アニフロルマブはまた、共刺激分子の上昇並びにCpG-A刺激下でのpDCによる炎症性サイトカインTNFα、IL-6及びIL-8の産生も部分的に抑制した。

形質細胞分化に及ぼすアニフロルマブの作用を検討するため、共培養したpDCとB細胞をCpG-A及びCD40リガンドで刺激した。これらの実験条件で、I型IFNの産生及びB細胞の形質細胞への分化が促進された。また同条件下でアニフロルマブを添加したところ、形質細胞への分化が濃度依存的に抑制された。

これらの結果より、アニフロルマブがI型IFN産生の自己分泌による増幅を阻害し、共刺激及び炎症性サイトカインの産生を抑制し、限局性の炎症及び組織損傷に寄与する可能性のある形質細胞分化を抑制し得ることが示された。

⑨ I型IFN誘導性単球分化、並びに炎症性サイトカイン及びケモカインの誘導抑制[35)]

分化マーカーCD38及びCD123の上昇、並びにIL-6、MCP-1 (CCL2) 、MCP-2 (CCL8) 及びIP-10 (CXCL10) の産生を調べることにより、アニフロルマブのI型IFN誘導性の単球活性化に対する作用を評価した。アニフロルマブの存在下及び非存在下において、精製した$CD14^+$単球を100 IU/mLの白血球IFN (センダイウイルスに感染させたPBMC由来のI型IFNを含む) で刺激し、CD38及びCD123の発現をフローサイトメトリーにより測定した。白血球IFNは、CD38及びCD123マーカーの発現をそれぞれ1.9倍及び2.65倍増強した。アニフロルマブはCD38及びCD123の上昇を用量依存的に阻害した。アニフロルマブは、コントロール抗体に比べてCD38の上昇を95%阻害しIC_{50}値は0.05 nM、CD123の上昇を73%阻害しIC_{50}値は0.06 nMであった。

サイトカイン及びケモカイン誘導に対するアニフロルマブの作用を評価するために、単球をアニフロルマブ又はコントロール抗体 (R347) の存在下及び非存在下において100 IU/mLの白血球IFNで刺激し、培養上清中のIL-6、MCP-1、MCP-2及びIP-10のレベルをELISA法により評価した。単球の白血球IFN刺激により、IL-6、IP-10、MCP-1及びMCP-2産生は平均3～19倍増加したが、20 nMのアニフロルマブはこれらのサイトカイン及びケモカインの誘導を完全に抑制した。

⑩ FcγRに対する結合性抑制及びFcRnに対する結合性[35)、36)]

IFNAR1などの細胞表面受容体に結合した抗体は、FcγRを有する細胞に結合してエフェクター機能の活性化を促進する可能性がある。このリスクを回避するため、アニフロルマブのFc領域には3ヵ所の変異 (L234F、L235E、P331S) が導入されている。BIAcoreを用いた解析により、FcγRへの結合能をアニフロルマブ (Fc領域の3つの変異を含む) 及び野生型Fc領域を有するその親抗体 (9D4) で比較した。アニフロルマブのFc領域に導入された3つの変異が、野生型Fc領域を有する親抗体9D4と比較して、FcγRI、FcγRIIa、FcγRIIb及びFcγRIIIa-158Fへの結合を64%から90%の間で減少させた。組換えFcγRI及び組換えFcγRIIIAに対するアニフロルマブの結合は最小レベルのものとなっており、この3つの変異の導入によってFcγR結合の抑制に成功したものと考えられた。

FcRnに対するアニフロルマブ及び親抗体9D4の結合能についても、BIAcoreを用いて評価した。FcRnの9D4に対するK_Dは2.37 μMであり、アニフロルマブに対しては2.63 μMであった。この平衡結合定数の類似性は、アニフロルマブの3つの変異がFcRn 結合に影響を与えていないことを示している。

⑪ 抗体媒介性エフェクター機能誘導能[35)、36)]

アニフロルマブの抗体媒介性エフェクター機能を誘導する能力を評価するため、ADCC及びCDCアッセイを行った。健康被験者から得られた新鮮なB細胞、若しくはDaudi B細胞株を、それぞれADCC及びCDCアッセイに使用した。ADCC及びCDC活性の両方を有するリツキシマブを陽性対照として使用した。PBMCをエフェクター細胞として使用した初代培養B細胞のADCC誘導実験において、リツキシマブは用量依存的に誘導したが、一方でアニフロルマブは検出可能なADCC活性を示さなかった。IFNARを発現するHEK293F細胞やNK細胞株 (KC1333) をエフェクター細胞として用いた同様の実験では、アニフロルマブは全くADCC活性を示さなかった。また、リツキシマブは用量依存的にDaudi B細胞のCDCも誘導したが、アニフロルマブは検出可能なCDC活性を示さなかった。

2) *In vivo*：抗IFNARサロゲート抗体の薬力学的活性[38)、43)、44)]

アニフロルマブはマウスIFNAR1に結合しなかったため、マウス自己免疫疾患モデルにおいてI型IFNの重要性を実証する際には、サロゲート抗体である抗マウスIFNR抗体5A3を使用した。ループス腎炎の加速発症モデルであるNZB/W F1マウスに5A3を投与してI型IFNAR1を遮断したところ、I型IFN誘導遺伝子発現の誘導が抑制され、腎障害の発症及び重症度が低下した。また、強皮症のマウスモデルである移植片対宿主誘発強皮症 (GVH-SSc) モデルでは、5A3の投与によってIFNシグナル伝達が阻害され、それにより皮膚の炎症、血管損傷及び皮膚の線維化が抑制された。

3) I型IFN阻害によるIFNPSの抑制[45)、46)]

MUSE試験の血液サンプルを用いた以前の研究では、ベースラインでSLEDAI-2Kが10点以上のSLE患者において、アニフロルマブにより有意に発現低下が起こる11個のタンパク質 (BAFF、BLC、IP-10等) が特定されており、SLEDAI-2KとIFNGS、CLASIとの関連が示されている。

抗dsDNA抗体陽性SLE患者の血液サンプルから1132種のアプタマーベースのタンパク質を測定し、I型IFN誘導タンパク質 (IFNPS) として4つのタンパク質 (EPHB2、IP-10、LAG-3及びBLC) スコアを導き出した。IFNPS及びIFNGSとSLEDAIは正の相関を示し [それぞれr=0.45 (p<0.001) 及びr=0.19 (p=0.029)] 、IFNPSがSLEの複合疾患の有用なバイオマーカーとして役立つ可能性が示唆された。

SLE患者におけるIFNPS及びIFNGSの発現について、SLEDAI-2Kの評価対象症状の各症状の有無で比較検討した。IFNPS及びIFNGSのいずれについても、皮膚症状 [IFNPS及びIFNGS (以下、同順) ；AUC：0.77 (p<0.01) 及びAUC：0.69 (p<0.05)] 、低補体血症 [AUC：0.77 (p<0.001) 及びAUC：0.69 (p<0.01)] 及び抗dsDNA抗体上昇 [AUC：0.72 (p<0.01) 及びAUC：0.67 (p<0.05)] を呈した患者で症状無しの患者と比較して有意に上昇した。IFNPSはSLEの血小板減少症患者でも有意に上昇し [AUC：0.73 (p<0.05)] 、SLEの白血球減少症患者でも数値の上昇を示した [AUC：0.76 (p<0.10)] 。

MUSE試験でのアニフロルマブ300 mgを投与されたサンプルを解析したところ、IFNPSとIFNGSは正の相関を示した [r=0.70 (p<0.001)] 。IFNPSとSLEDAI-2Kの評価対象症状である低補体血症、抗dsDNA抗体上昇及び白血球減少との間にそれぞれ有意な関連性がみられた (いずれもp<0.001) 。IFNPSと皮膚症状との有意な相関はみられなかったが、CLASI活動性スコアとは正の相関を示した [r=0.21 (p<0.001)] 。また、アニフロルマブ300 mg群においてIFNPSは投与1日目と比較して169日目及び365日目に有意に減少した (いずれもp<0.001) が、プラセボ群ではベースラインからの有意な変化を示さなかった (p>0.05) 。投与1日目から169日目及び365日目のIFNPSのベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ300 mg群で有意に高値であった (いずれもp<0.05) 。IFNPSはアニフロルマブによるIFNAR中和後に特異的に抑制された。

4) I型IFN阻害による心血管代謝疾患マーカーの調節[47)]

好中球の調節不全とI型IFNはSLE患者の主要な死亡原因である早期心血管疾患の一因になることが示唆されている。I型IFN受容体遮断抗体であるアニフロルマブがNET形成を抑制し、心血管代謝疾患マーカーを調節する能力をプラセボと比較して評価した。

MUSE試験に登録された中等症から重症のSLE患者及び健康被験者 (対照) を対象とし、治療開始前 (ベースライン) のSLE患者 (305例) と健康被験者 (10～20例) 、及びアニフロルマブ300 mg (99例) 又はプラセボ (102例) で治療後のSLE患者から血液サンプルを収集した。21遺伝子によるIFNGSを経時的に測定し、血清タンパク質はLuminex quantitative immunoassay又はSimoa immunoassayを用いて測定した。NET複合体、コレステロール排出能 (CEC) 、糖タンパク質アセチル化 (GlycA) 及びその他の脂質パラメータは血漿中で評価した。

NET複合体の形成とTNF及びIL-10濃度は、I型IFN経路活性の程度と相関を示した。NET複合体とIL-10濃度は健康被験者と比較してSLE患者で上昇していた ($p<0.008$) 。心血管代謝疾患マーカーであるCEC及びGlycAも健康被験者と比較してSLE患者で調節不全であることが判明した ($p<0.001$) 。アニフロルマブによるI型IFN受容体阻害は、ベースラインと比較してNET複合体及びGlycAを有意に減少させ、CECを改善した ($p<0.05$) が、プラセボでは改善は認められなかった。TNF及びIL-10濃度は、プラセボと比較してアニフロルマブで減少した ($p<0.05$) 。

(3) 作用発現時間・持続時間[48)]

TULIP-2試験、TULIP-1試験及びMUSE試験の3試験いずれにおいても、アニフロルマブ300 mg群のBICLA達成率は投与8週時にプラセボ群を数値的に上回り、投与52週時まで維持された。BICLAが達成された最初の来院までの期間は、プラセボ投与群と比較してアニフロルマブ群で短く、早期に達成されたBICLAの改善は投与52週時まで持続した。投与52週時までに持続的なBICLAを達成した患者の割合は、アニフロルマブ300 mg群で数値的に高く、試験間で同様の成績が得られた。

(「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)

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

【点滴静注製剤】

1) 単回投与[7)]

日本人SLE患者に本剤100、300及び1000 mgを静脈内単回投与したときの血清中濃度推移及びPKパラメータは下記のとおりであった。投与量100～1000 mgの範囲で、本剤のPKは非線形性を示した。

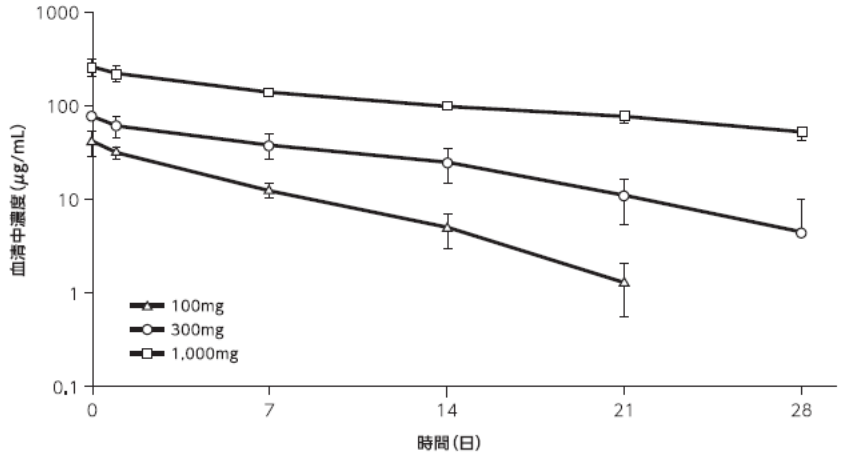


図　日本人SLE患者に本剤を静脈内単回投与したときの血清中濃度推移

表　日本人SLE患者に本剤を静脈内単回投与したときのPKパラメータ

投与量 (例数)	100 mg (6)	300 mg (5)	1000 mg (6)
C_{max} (μg/mL)	42.4±11.3	75.5±9.5	259.2±50.6
$AUC_{0\text{-}t}$ (μg・day/mL)	224.6±39.1	702.2±262.5	3179.1±444.0
$AUC_{0\text{-}inf}$ (μg・day/mL)	231.7±40.5	786.2±280.2	4350.9±588.1
$T_{1/2}$ (day)	3.77±1.42	5.97±2.63	15.86±2.64
CL (L/day)	0.445±0.091	0.417±0.129	0.234±0.033

平均値±標準偏差

2) 反復投与[7)]

日本人SLE患者に本剤100、300及び1000 mgを4週間に1回静脈内反復投与したときの最終投与後の血清中濃度推移及びPKパラメータは下記のとおりであった。投与量100～1000 mgの範囲で、本剤のPKは非線形性を示した。

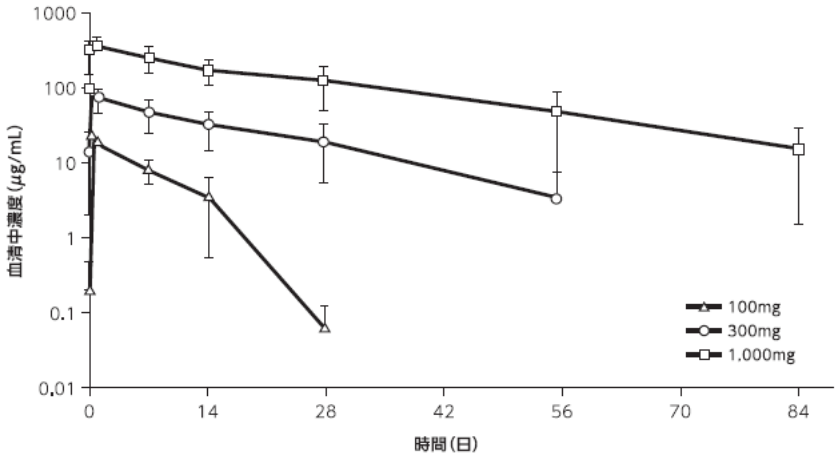


図　日本人SLE患者に本剤を4週間に1回静脈内反復投与したときの最終投与後の血清中濃度推移

表　日本人SLE患者に本剤を4週間に1回静脈内反復投与したときの最終投与後のPKパラメータ

投与量 (例数)	100 mg (2)	300 mg (5)	1000 mg (3)
$C_{ss,\,max}$ (μg/mL)	25.0±2.2	95.7±24.6	414.3±82.1
AUC_{τ} (μg・day/mL)	152.3±39.2	1035.5±488.0	5814.6±2164.1
$T_{1/2}$ (day)	3.64±1.57	5.33±1.28	15.52±8.83
CL_{ss} (L/day)	0.679±0.175	0.356±0.181	0.194±0.089

平均値±標準偏差

注) サフネロー点滴静注の国内での承認内容

用法及び用量：通常、成人にはアニフロルマブ (遺伝子組換え) として、300 mgを4週間ごとに30分以上かけて点滴静注する。

【皮下注製剤】

外国人健康被験者に本剤120 mgを皮下単回投与したときの血清中濃度推移及びPKパラメータは下記のとおりであった[8)]。

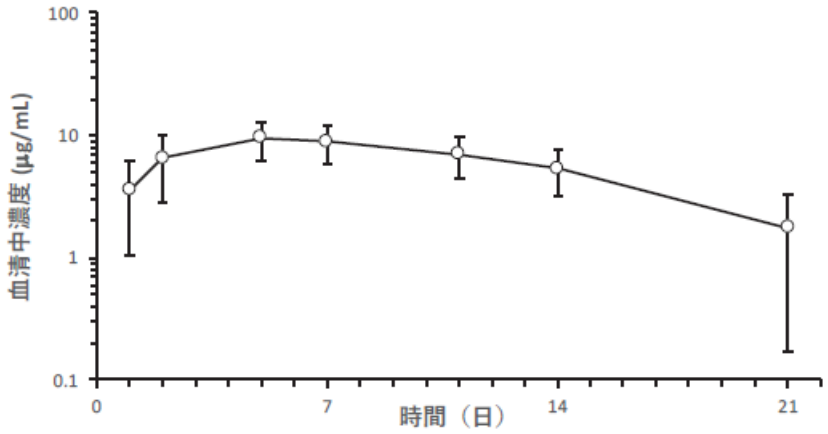


図　外国人健康被験者に本剤を皮下単回投与したときの血清中濃度推移

表　外国人健康被験者に本剤を皮下単回投与したときのPKパラメータ

投与量 (例数)	120 mg (90)
C_{max} (μg/mL)	9.971±3.259 (90)
$AUC_{0\text{-}last}$ (μg・day/mL)	126.1±49.46 (90)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (μg・day/mL)	131.5±50.16 (88)
T_{max} (day)	5.00 (2.00-14.00) (90)
$T_{1/2}$ (day)	3.144±1.353 (88)
CL/F (L/day)	1.068±0.466 (88)

平均値±標準偏差、T_{max}は中央値 (範囲)

第III相国際共同試験 (TULIP SC試験) において、成人SLE患者に本剤120 mgを1週間ごとに反復皮下投与したときのPPK解析による本剤のPKパラメータの推定値は下記のとおりであった[49)]。

表　成人SLE患者に本剤を皮下反復投与したときのPPK解析によるPKパラメータ推定値

PKパラメータ	SLE患者 (108)	日本人SLE患者 (8)
$C_{max,\ ss}$ (μg/mL)	70.94 (66.16-76.06)	108.3 (89.42-131.0)
$AUC_{ss,\ \tau}$ (μg・day/mL)	484.3 (450.4-520.8)	746.8 (616.5-904.7)
T_{max} (day)	3.0 (2.4-3.2)	3.05 (3.0-3.1)
$C_{min,\ ss}$ (μg/mL)	65.53 (60.43-71.07)	103.5 (85.34-125.5)

幾何平均値 (90%CI) 、T_{max}は中央値 (範囲)

投与経路の切り替え[49)]

第III相試験では静脈内及び皮下間の投与経路の切り替えは検討されていない。構築したPPKモデルを用いてシミュレーションを実施し、アニフロルマブのC_{ave}を可能な限り安定させるため投与経路の切り替えに適切な投与間隔を評価した。この解析に基づく最適な投与間隔は以下の通りであった。

- 静脈内投与から皮下投与に切り替える場合、最初の皮下投与は静脈内投与最終日から約2週間後
- 皮下投与から静脈内投与に切り替える場合、最初の静脈内投与は皮下投与最終日から約3～4週間後

推奨するこれらの投与の切り替えにより、投与52週時のC_{ave}、定常状態のC_{max}及び定常状態のC_{min}は、アニフロルマブ120 mg皮下投与又はアニフロルマブ300 mg静脈内投与の継続投与時に観察される定常状態の範囲内に維持された。

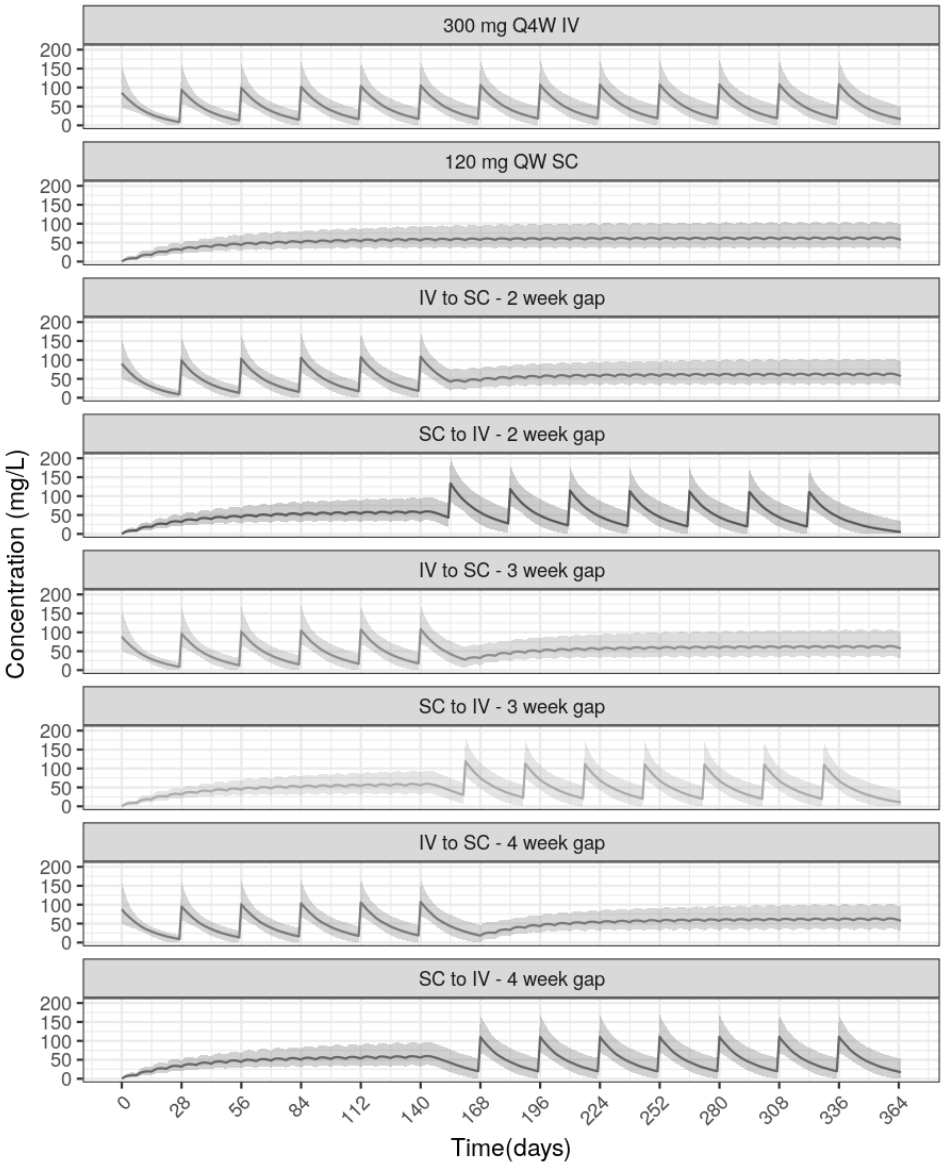


図　静脈内投与 (300 mg Q4W) から皮下投与 (120 mg QW) への移行、
及びその逆の移行の血清中濃度シミュレーション

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響[49)、50)]

母集団薬物動態 (PPK) 解析より、SLE患者が通常使用する薬物 (非ステロイド性抗炎症薬、ACE阻害薬及びHMG-CoA還元酵素阻害薬) 及び標準的な治療薬 [GC、抗マラリア薬、免疫抑制薬 (アザチオプリン、メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチル及びミゾリビン)] はアニフロルマブのCLに影響しなかった。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

「VII. 3. 母集団 (ポピュレーション) 解析」の項参照

(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[49)、50)]

PPK解析モデルより推定した線形CLは0.193 L/day (個体間変動の%CV：33.0%) であった。CLは経時的に緩やかに低下し、投与1年後の低下率は8.4% (中央値) であった。

(5) 分布容積[50)]

アニフロルマブの中央コンパートメントの分布容積 (V_c) 及び末梢コンパートメントの分布容積 (V_p) の推定値は、それぞれ2.93 L (個体間変動の%CV：26.9%) 及び3.3 Lであった。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法[49)、50)]

静脈内投与のPPK解析モデルは時間依存的な線形CL及び標的介在性の消失 (非線形CL) が並立する1次消失の2-コンパートメントモデルであった。皮下投与のデータを併合して構築したPPK解析モデルは、1次吸収を伴う2-コンパートメントモデルであり、1次消失及び標的介在性の消失を考慮した。

(2) パラメータ変動要因[49)、50)]

健康被験者 [06試験 (静脈内投与群のみ)] 及びSLE患者 (MUSE試験、02試験、TULIP-1試験及びTULIP-2試験) の試験結果を併合し、PPK解析モデルを構築した。PPK解析により、アニフロルマブのPK特性を評価し、アニフロルマブの曝露量に影響する共変量 (人口統計学的特性、腎/肝機能検査値、等) について評価した。

体重はアニフロルマブのPKに有意に影響する共変量であり、患者の体重が重くなるに従い、CLは高く、曝露量は低下した。V_cに対する体重の影響の指数の推定値は0.764であった。また、I型IFNGSスコア高値の

患者は、スコア低値の患者より約30%高いCLを示した。人種/民族/地域、年齢、性別、腎/肝機能検査値はアニフロルマブのPKに影響しなかった。
皮下投与のデータを併合して構築したPPK解析モデルでは、アニフロルマブの静脈内又は皮下投与のデータ、SLE患者又は健康被験者から得られたデータ、及び継続中を含めた試験 [TULIP SC試験、D3465C00002試験、06試験 (皮下投与群のみ) 、08試験、TULIP-LTE試験の最終データ] から得られたデータを含めてPKデータを併合した。
初回申請時 (IV投与) のPPK解析と同様に、アニフロルマブは検討した用量範囲 (100～1000 mg) で非線形のPKを示し、C_{max}及びAUCは用量比を上回る増加を示した。投与期間を通して、アニフロルマブのC_{ave}は、120 mg QW SC投与した被験者と300 mg Q4W IV投与した被験者で同程度であり [中央値 (90%予測区間) :54.76 (34.32～86.64) mg/L vs 46.88 (29.04～74.27) mg/L] 、SC投与時の定常状態のC_{min}はIV投与時よりもわずかに高く [53.93 (33.04～85.42) mg/L vs 16.97 (0.2149～45.16) mg/L] 、SC投与時の定常状態のC_{max}はIV投与時よりも低値であった [63.68 (38.69～105.2) mg/L vs 108.5 (70.03～174.1) mg/L] (下図) 。120 mg QW SC投与したとき、定常状態及び初回投与後のC_{min}の比に基づく累積係数の中央値は1.848であった。

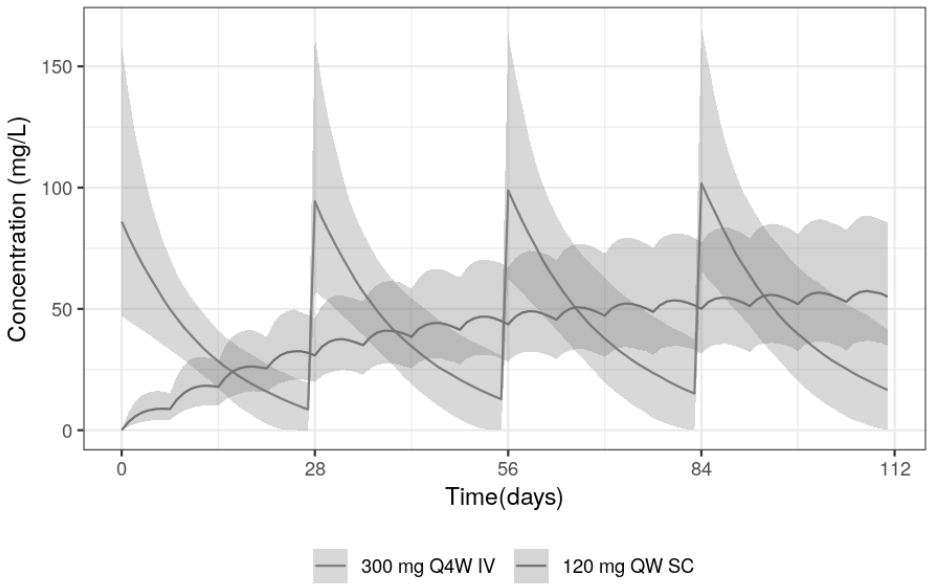


図　投与開始後112日間の300 mg Q4W IV及び120 mg QW SCにおける
血清中アニフロルマブ濃度推移のシミュレーション (中央値と95%予測区間)

CLに対する統計学的に有意な共変量として体重、ベースライン時の4遺伝子のI型IFNGSスコア (21遺伝子のI型IFN PD signatureのサブセット) 、アルブミン、クレアチニンクリアランス及び性別が選択された。V_cに対して体重、V_{max}に対して人種がそれぞれ統計学的に有意な共変量として選択された。全体として、体重を含む全ての選択された共変量は、アニフロルマブのPKに対する影響は約20%以下であり、これまでの事例からこれらの共変量のいずれも臨床的に意義はなかった。

4. 吸収[5)]

外国人健康被験者を対象とした06試験において、アニフロルマブ300 mgを皮下投与後のAUCは同量を静脈内投与後のAUCの約87%であった (皮下及び静脈内投与でそれぞれ785及び907 day・μg/mL) 。

注) サフネロー皮下注の国内での承認内容

用法及び用量:通常、成人にはアニフロルマブ (遺伝子組換え) として、1回120 mgを1週間ごとに皮下注射する。

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[51)]

該当資料なし

＜参考:カニクイザル＞

妊娠期／授乳期のカニクイザルにアニフロルマブ (30又は60 mg/kg) を器官形成期のGD20日目から授乳初期 (分娩後約4週間) まで2週間に1回反復静脈内投与したとき、新生児動物の血中にアニフロルマブが認められ、アニフロルマブは母動物の血中から胎盤を通過して胎児に移行したものと考えられた。

(3) 乳汁への移行性[51)]

該当資料なし

＜参考:カニクイザル＞

妊娠期／授乳期のカニクイザルにアニフロルマブ (30又は60 mg/kg) を器官形成期のGD20日目から授乳初期 (分娩後約4週間) まで2週間に1回反復静脈内投与し、乳汁中のアニフロルマブ濃度を測定したところ、乳汁中にアニフロルマブが認められ、アニフロルマブは乳汁中に移行することが示された。

(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[52)]

アニフロルマブはIgGのため、その分布は主に細胞外液に限定されると考えられる。

(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

代謝に関する試験は実施していない。アニフロルマブは標的部位であるIFNAR及び細網内皮系による消失を受け、広く生体に存在するタンパク質分解酵素により小ペプチドあるいはアミノ酸に分解されると推定される。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

アニフロルマブは標的部位であるIFNAR及び細網内皮系による消失を受け、広く生体に存在するタンパク質分解酵素により小ペプチドあるいはアミノ酸に分解されると推定される。これらの消失機構はCYPに依存しない。

(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

排泄に関する試験は実施していない。アニフロルマブはモノクローナル抗体であり、腎排泄はないと考えられる。アニフロルマブはIFNARを介した消失があり、抗原沈降により低濃度での消失はより速やかになるため、曝露量は用量比以上の減少を示す。

8. トランスポーターに関する情報

該当しない

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

(1) 腎機能障害の影響[50)]

アニフロルマブは腎臓で消失しないため、アニフロルマブに対する腎機能低下の影響を検討した試験は実施しなかった。PPK解析において、推算糸球体濾過量 (eGFR) 軽度又は中等度低下患者におけるアニフロルマブのCLはeGFR正常患者と同程度であった。臨床試験に重度又は末期腎不全患者はいなかった。

尿蛋白／クレアチニン比 (UPCR) の高い患者は高いCLを示す傾向にあったが有意ではなかった。なお、UPCRの除外基準は2 mg/mg (又は226.30 mg/mmol) であった。

(2) 肝機能障害の影響[50)]

アニフロルマブに対する肝機能低下の影響を検討した試験は実施しなかった。PPK解析において、ベースラインにおける肝機能検査値 (AST、ALT及び総ビリルビン濃度) はアニフロルマブのCLに影響しなかった。

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

【製剤共通】

1. 警告

1.1 本剤は、肺炎、敗血症、結核等の感染症を含む緊急時に十分に措置できる医療施設において、本剤についての十分な知識と全身性エリテマトーデス治療の十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される症例のみに使用すること。本剤は呼吸器感染や帯状疱疹(播種性帯状疱疹を含む)等の感染症のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある(潜在性結核を含む)。また、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。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、本剤の有効性及び危険性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、治療を開始すること。[1.2、2.2、2.3、8.2、8.3、8.5、9.1.1、9.1.2、11.1.2、15.1.1参照 a) 、1.2、2.2、2.3、8.3、8.4、8.6、9.1.1、9.1.2、11.1.2、15.1.1参照 b)]

1.2 致死的な肺炎を含む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、本剤投与後に感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。[1.1、2.2、8.2、9.1.1、11.1.2参照 a) 、1.1、2.2、8.3、9.1.1、11.1.2参照 b)]

1.3 全身性エリテマトーデス患者では、本剤の治療を行う前に、ステロイド、ヒドロキシクロロキン、免疫抑制薬等の全身性エリテマトーデス治療薬の使用を十分勘案すること。

a) 点滴静注製剤　b) 皮下注製剤

＜解説＞

1.1 本剤を含む免疫抑制を有する生物学的製剤を使用している患者において、肺炎、敗血症、結核等の感染症の発現が報告されているため、重篤な副作用が発現した場合の緊急時においても十分な対応が可能な医療施設及び医師のもとで投与を行うこと。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことを患者に十分に説明し、理解が得られた場合、かつ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を行うこと。(「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」、「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」、「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」、「VIII. 12. (1) 臨床使用に基づく情報」の項参照)

1.2 臨床試験において、致死的な肺炎を含む感染症が報告されている。本剤投与後に感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。(「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」、「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」、「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

1.3 SLEに対する世界的な標準薬物治療としては、GC、抗マラリア薬、免疫抑制薬等があり、本邦においては、ステロイドによる治療が中心となっている。臨床試験において、標準的なSLE治療 (単独又は併用) を安定的に受けているにもかかわらず、疾患活動性を有するSLE患者を対象に本剤を投与し、有効性が認められた。

2. 禁忌内容とその理由

【製剤共通】

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分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[症状を悪化させるおそれがある。][1.1、1.2、8.2、9.1.1、11.1.2参照 a) 、1.1、1.2、8.3、9.1.1、11.1.2参照 b)]

2.3 活動性結核の患者[症状を悪化させるおそれがある。][1.1、8.3、9.1.2参照 a) 、1.1、8.4、9.1.2参照 b)]

a) 点滴静注製剤　b) 皮下注製剤

＜解説＞

2.1 一般的注意事項として設定した。

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、重篤な過敏症が発現する可能性が考えられる。本剤には以下の成分が含まれているので、本剤の投与に際しては、問診等を行い、これらの成分に対し過敏症の既往歴のある患者には、本剤を投与しないこと。

有効成分:アニフロルマブ (遺伝子組換え)

添加剤:L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、L-リシン塩酸塩、トレハロース水和物、ポリソルベート80

(「IV. 2. (1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤」の項参照)

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。

(「VIII. 1. 警告内容とその理由」、「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」、「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

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。

(「VIII. 1. 警告内容とその理由」、「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項参照)

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」を参照すること。

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」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

【点滴静注製剤】

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤に関連したアナフィラキシーを含む過敏症の発現が報告されており、重篤な経過をたどることがある。徴候や症状の発現が認められた場合には、患者に受診するよう説明すること。[11.1.1参照]

8.2 本剤は、感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症や帯状疱疹(播種性帯状疱疹を含む)の発症や増悪に注意すること。感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。[1.1、1.2、2.2、9.1.1、11.1.2参照]

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線検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験を行い、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、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。［1.1、2.3、9.1.2参照］

8.4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、本剤投与中の生ワクチン接種は行わないこと。

8.5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。本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍等の発現に注意すること。［1.1、15.1.1参照］

8.6B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）において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれるおそれがあるため、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。［9.1.3参照］

【皮下注製剤】

8. 重要な基本的注意

8.1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もとで投与を行うこと。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、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が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。自己投与の適用後、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、医師の管理のもと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、使用済みの注射器を廃棄する容器を提供すること。

8.2本薬に関連したアナフィラキシーを含む過敏症の発現が報告されており、重篤な経過をたどることがある。徴候や症状の発現が認められた場合には、患者に受診するよう説明すること。［11.1.1参照］

8.3本剤は、感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症や帯状疱疹（播種性帯状疱疹を含む）の発症や増悪に注意すること。感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。［1.1、1.2、2.2、9.1.1、11.1.2参照］

8.4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線検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験を行い、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、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。［1.1、2.3、9.1.2参照］

8.5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、本剤投与中の生ワクチン接種は行わないこと。

8.6本薬を投与された患者において悪性腫瘍が報告されている。本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍等の発現に注意すること。［1.1、15.1.1参照］

8.7 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）において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれるおそれがあるため、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。［9.1.3参照］

＜解説＞

【皮下注製剤】8.1

アニフロルマブ皮下注は患者による自己投与を可能とすることから、患者自身が適切な投与方法及びアニフロルマブ皮下注投与後の副作用に対する対処法等を理解し、アニフロルマブ皮下注の自己投与が安全に実施できるよう患者を指導する必要があるため、国内でSLEを対象とした既承認の自己投与製剤及び弊社既承認の自己投与製剤の記載を踏まえ、設定した。

【点滴静注製剤】8.1、【皮下注製剤】8.2

本剤に関連したアナフィラキシーを含む過敏症の発現が報告されており、重篤な経過をたどることがあるので、過敏症の徴候や症状の発現が認められた場合には、患者に受診するよう説明すること。(「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

【点滴静注製剤】8.2、【皮下注製剤】8.3

本剤の免疫調節作用により感染症リスクを増大させる可能性がある。十分な観察を行い、徴候又は症状があらわれた場合には速やかに処置を受けるよう患者を指導すること。(「VIII. 1. 警告内容とその理由」、「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」、「VIII. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」、「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

【点滴静注製剤】8.3、【皮下注製剤】8.4

免疫抑制作用を有する生物学的製剤において、結核の発現が報告されており、結核既感染の患者では結核症状の顕在化、悪化のおそれがある。本剤の投与に先立ち、結核に関する十分な問診、胸部X線検査、IFN-γ遊離試験、胸部CT検査等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、患者に持続する咳、発熱等の結核を疑う症状があらわれた場合には、速やかに主治医を受診するよう説明すること。(「VIII. 1. 警告内容とその理由」、「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」、「VIII. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項参照)

【点滴静注製剤】8.4、【皮下注製剤】8.5

本剤の薬理作用により、生ワクチンによる感染のリスクは否定できないため、本剤投与中の生ワクチン接種は行わないこと。

【点滴静注製剤】8.5、【皮下注製剤】8.6

SLE患者では悪性腫瘍の発現頻度が一般集団と比較して高いことが知られている。本剤は免疫調節作用を持つ生物学的製剤であり、悪性腫瘍は重要な潜在的リスクである。本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現に注意すること。(「VIII. 1. 警告内容とその理由」、「VIII. 12. (1) 臨床使用に基づく情報」の項参照)

【点滴静注製剤】8.6、【皮下注製剤】8.7

免疫抑制作用を有する生物学的製剤において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎が認められている。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し、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) に本剤を投与する場合は、定期的に肝機能検査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は十分に注意すること。(「VIII. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項参照)

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

【製剤共通】

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、8.2、11.1.2参照 a)、1.1、1.2、2.2、8.3、11.1.2参照 b)］

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

（1）結核の既往歴を有する患者では、結核を活動化させるおそれがある（潜在性結核を含む）。［1.1、2.3、8.3参照 a)、1.1、2.3、8.4参照 b)］

（2）結核の既往歴を有する場合又は結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤投与前に適切な抗結核薬を投与すること。［1.1、2.3、8.3参照 a)、1.1、2.3、8.4参照 b)］

・胸部画像検査で陳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

・インターフェロン-γ遊離試験等の検査により、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

9.1.3 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）

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。［8.6参照 a)、8.7参照 b)］

a) 点滴静注製剤　b) 皮下注製剤

＜解説＞

9.1.1 感染症の合併又は既往のある患者では、本剤投与後に感染症が悪化する可能性がある。これらの患者には十分な観察を行い、感染症の増悪に注意すること。なお、重篤な感染症の患者への投与は「禁忌」である。(「VIII. 1. 警告内容とその理由」、「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」、「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

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では、本剤投与により結核を活動化させる可能性がある (潜在性結核を含む) 。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談し、原則として本剤投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。(「VIII. 1. 警告内容とその理由」、「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」、「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)

9.1.3 免疫抑制作用を有する生物学的製剤において、B型肝炎ウイルスの再活性化が認められている。(「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

【製剤共通】

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。サルでアニフロルマブは胎盤を通過することが示唆されている。

＜解説＞

妊婦を対象とした臨床試験は実施しておらず、妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。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。サルを用いた実験において、アニフロルマブは胎盤を通過することが示唆されている。(「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照)

(6) 授乳婦

【製剤共通】

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。本剤のヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、動物実験（サル）でアニフロルマブは乳汁中へ移行することが報告されている。

＜解説＞

本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、サルを用いた実験においてアニフロルマブは乳汁中へ移行することが報告されている。授乳婦への本剤の投与については、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮のうえ、授乳の継続又は中止を検討すること。(「VII. 5. (3) 乳汁への移行性」の項参照)

(7) 小児等

【製剤共通】

9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

＜解説＞

本剤の臨床試験において、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する使用経験はなく、安全性及び有効性は確立していない。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(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

【製剤共通】

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
I型インターフェロン製剤 インターフェロン-α インターフェロン-β	併用により両剤の効果が減弱するおそれがある。	本剤はI型インターフェロン受容体1に対するモノクローナル抗体である。

＜解説＞

本剤はI型インターフェロン受容体1に対するモノクローナル抗体であるため、本剤とI型IFN製剤との併用により両剤の効果が減弱する可能性が考えられることから、併用注意の薬剤として設定した。

8. 副作用

【製剤共通】

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

【点滴静注製剤】

11.1　重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー（頻度不明）［8.1 参照］

11.1.2 重篤な感染症（1.7%）

肺炎や播種性帯状疱疹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、8.2、9.1.1 参照］

【皮下注製剤】

11.1　重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー（頻度不明）［8.2 参照］

11.1.2 重篤な感染症（2.3%）

肺炎や播種性帯状疱疹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、8.3、9.1.1 参照］

＜解説＞

【製剤共通】

11.1.1 本剤はモノクローナル抗体を含むタンパク質製剤であり、またアニフロルマブ点滴静注の臨床試験においてアナフィラキシーが発現していることから、臨床上注意が必要な事象として設定した。(「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)

なお、アニフロルマブ点滴静注における発現頻度は、TULIP-1試験及びTULIP-2試験のアニフロルマブ点滴静注300 mgの4週間ごと投与群から算出しており、アナフィラキシーについてはアニフロルマブ点滴静注150 mgの4週間ごと投与群で認められたため、頻度不明とした。

11.1.2本剤の臨床試験において重篤な感染症 (肺炎や播種性帯状疱疹を含む) が発現していることから、臨床上注意が必要な事象として設定した。(「VIII. 1. 警告内容とその理由」、「VIII. 2. 警告内容とその理由」、「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項参照)

なお、アニフロルマブ点滴静注における発現頻度は、TULIP-1試験及びTULIP-2試験のアニフロルマブ点滴静注300 mgの4週間ごと投与群から算出した。また、アニフロルマブ皮下注における発現頻度は、TULIP SC試験のアニフロルマブ皮下注120 mg投与群から算出した。

(2) その他の副作用

【点滴静注製剤】

11.2　その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
感染症	上気道感染（上気道感染、上咽頭炎、咽頭炎）	気管支炎（気管支炎、ウイルス性気管支炎、気管気管支炎）、帯状疱疹	気道感染（気道感染、ウイルス性気道感染、細菌性気道感染）	
過敏症		過敏症		
筋骨格系				関節痛
その他	注入に伴う反応			

＜解説＞

TULIP-1試験及びTULIP-2試験の結果を考慮したうえで、アニフロルマブ点滴静注と合理的な因果関係があると考えられる事象 (副作用) をCCDS (企業中核データシート) の記載を元に設定した。

発現頻度はこれらの臨床試験の併合成績より算出した。

なお、関節痛 (頻度不明) については、市販後副作用報告の集積状況及び臨床試験データ等を包括的に評価された結果、アニフロルマブ点滴静注と「関節痛」に合理的な因果関係があると判断され、CCDSの4.8 Undesirable effectsの項に「関節痛」が追記された。本邦での副作用報告は限定的ではあるが、海外での集積状況及び評価結果を踏まえ、本邦でも注意喚起を行うため自主改訂を行った (2025年5月) 。

【皮下注製剤】

11.2　その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
感染症		気管支炎（気管支炎、ウイルス性気管支炎、気管気管支炎）、上気道感染（上気道感染、上咽頭炎、咽頭炎）、帯状疱疹	気道感染（気道感染、ウイルス性気道感染、細菌性気道感染）	
過敏症		過敏症		
筋骨格系				関節痛
その他	注射部位反応			

＜解説＞

アニフロルマブ皮下注と合理的な因果関係があると考えられる事象 (副作用) をCCDSの記載を元に設定した。

発現頻度はTULIP SC試験から算出し、当該試験で認められなかった副作用 (関節痛) については頻度不明とした。

◆副作用頻度一覧表

【点滴静注製剤】

TULIP-1試験及びTULIP-2試験において本剤300 mg群で認められた副作用発現例数・頻度一覧

器官別大分類／基本語	例数 (%) 本剤 300 mg 群 (N=360)
副作用発現例数	134 (37.2)
感染症および寄生虫症	92 (25.6)
上気道感染	21 (5.8)
帯状疱疹	20 (5.6)
上咽頭炎	17 (4.7)
尿路感染	10 (2.8)
気管支炎	9 (2.5)
口腔ヘルペス	7 (1.9)
咽頭炎	5 (1.4)
肺炎	5 (1.4)
鼻炎	4 (1.1)
ウイルス性上気道感染	4 (1.1)
ウイルス性胃腸炎	3 (0.8)
気道感染	3 (0.8)
副鼻腔炎	3 (0.8)
歯膿瘍	3 (0.8)
外陰腟真菌感染	3 (0.8)
急性副鼻腔炎	2 (0.6)
爪真菌症	2 (0.6)
細菌性外陰腟炎	1 (0.3)
体部白癬	1 (0.3)
蜂巣炎	1 (0.3)
結膜炎	1 (0.3)
膀胱炎	1 (0.3)
耳感染	1 (0.3)
眼瞼感染	1 (0.3)
毛包炎	1 (0.3)
真菌感染	1 (0.3)
皮膚真菌感染	1 (0.3)
せつ	1 (0.3)
胃腸炎	1 (0.3)
陰部ヘルペス	1 (0.3)
単純ヘルペス	1 (0.3)
喉頭炎	1 (0.3)
潜伏結核	1 (0.3)
マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	1 (0.3)
外耳炎	1 (0.3)
爪囲炎	1 (0.3)
耳下腺炎	1 (0.3)
皮膚細菌感染	1 (0.3)
皮膚感染	1 (0.3)
股部白癬	1 (0.3)
足部白癬	1 (0.3)
扁桃炎	1 (0.3)
腟感染	1 (0.3)
ウイルス感染	1 (0.3)
ウイルス性副鼻腔炎	1 (0.3)
外陰部腟カンジダ症	1 (0.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	2 (0.6)
皮膚乳頭腫	2 (0.6)
免疫系障害	14 (3.9)
過敏症	12 (3.3)
造影剤反応	1 (0.3)
季節性アレルギー	1 (0.3)
代謝および栄養障害	3 (0.8)
高コレステロール血症	1 (0.3)
低カリウム血症	1 (0.3)
食欲亢進	1 (0.3)
精神障害	1 (0.3)
不安	1 (0.3)
神経系障害	11 (3.1)
頭痛	5 (1.4)
傾眠	2 (0.6)
健忘	1 (0.3)
浮動性めまい	1 (0.3)
片頭痛	1 (0.3)
錯感覚	1 (0.3)
腓骨神経麻痺	1 (0.3)
ヘルペス後神経痛	1 (0.3)
眼障害	1 (0.3)
ドライアイ	1 (0.3)
耳および迷路障害	2 (0.6)
聴覚過敏	1 (0.3)
回転性めまい	1 (0.3)
心臓障害	1 (0.3)
右脚ブロック	1 (0.3)
血管障害	2 (0.6)
深部静脈血栓症	1 (0.3)
血腫	1 (0.3)
静脈炎	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (3.1)
咳嗽	3 (0.8)
湿性咳嗽	2 (0.6)
鼻漏	2 (0.6)
鼻出血	1 (0.3)
口腔咽頭痛	1 (0.3)
胸水	1 (0.3)
上気道の炎症	1 (0.3)

器官別大分類／基本語	例数 (%)
	本剤 300 mg 群 (N=360)
胃腸障害	10 (2.8)
下痢	2 (0.6)
悪心	2 (0.6)
嘔吐	2 (0.6)
腹痛	1 (0.3)
上腹部痛	1 (0.3)
大腸炎	1 (0.3)
歯嚢胞	1 (0.3)
胃炎	1 (0.3)
胃食道逆流性疾患	1 (0.3)
歯肉出血	1 (0.3)
肝胆道系障害	2 (0.6)
肝機能異常	1 (0.3)
肝腫大	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	7 (1.9)
蕁麻疹	2 (0.6)
血管浮腫	1 (0.3)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.3)
斑状出血	1 (0.3)
間擦疹	1 (0.3)
皮膚潰瘍	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	5 (1.4)
関節痛	1 (0.3)
骨喪失	1 (0.3)
関節腫脹	1 (0.3)
筋骨格痛	1 (0.3)
四肢痛	1 (0.3)
腎および尿路障害	1 (0.3)
腎結石症	1 (0.3)
生殖系および乳房障害	3 (0.8)
無月経	1 (0.3)
乳房痛	1 (0.3)
子宮頚部上皮異形成	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (3.9)
疲労	5 (1.4)
発熱	3 (0.8)
無力症	2 (0.6)
顔面浮腫	2 (0.6)
インフルエンザ様疾患	2 (0.6)
臨床検査	2 (0.6)
抗凝固薬濃度治療量以下	1 (0.3)
サイトメガロウイルス検査陽性	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	36 (10.0)
注入に伴う反応	36 (10.0)

MedDRA/J ver 22.1

【皮下注製剤】

TULIP SC試験において本剤120 mg群で認められた副作用発現例数・頻度一覧

器官別大分類／基本語	例数 (%) 本剤 120 mg 群 (N=176)
副作用発現例数	61 (34.7)
感染症および寄生虫症	36 (20.5)
気管支炎	7 (4.0)
COVID-19	1 (0.6)
蜂巣炎	1 (0.6)
慢性副鼻腔炎	1 (0.6)
結膜炎	1 (0.6)
膀胱炎	2 (1.1)
デング熱	1 (0.6)
毛包炎	1 (0.6)
胃腸炎	1 (0.6)
帯状疱疹	6 (3.4)
麦粒腫	1 (0.6)
インフルエンザ	2 (1.1)
喉頭炎	1 (0.6)
上咽頭炎	1 (0.6)
口腔カンジダ症	1 (0.6)
口腔ヘルペス	3 (1.7)
急性中耳炎	2 (1.1)
咽頭炎	1 (0.6)
肺炎	3 (1.7)
インフルエンザ性肺炎	1 (0.6)
ウイルス性気道感染	1 (0.6)
皮下組織膿瘍	1 (0.6)
上気道感染	4 (2.3)
尿路感染	5 (2.8)
腟感染	2 (1.1)
外陰腟炎	2 (1.1)
免疫系障害	2 (1.1)
薬物過敏症	1 (0.6)
過敏症	2 (1.1)
代謝および栄養障害	1 (0.6)
ビタミン欠乏症	1 (0.6)

器官別大分類／基本語	例数 (%) 本剤 120 mg 群 (N=176)
神経系障害	5 (2.8)
頭痛	4 (2.3)
傾眠	1 (0.6)
眼障害	1 (0.6)
霰粒腫	1 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (1.7)
気管支痙攣	1 (0.6)
鼻漏	1 (0.6)
上気道の炎症	1 (0.6)
胃腸障害	4 (2.3)
口角口唇炎	1 (0.6)
口唇症	1 (0.6)
下痢	2 (1.1)
皮膚および皮下組織障害	2 (1.1)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.6)
蕁麻疹	1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.1)
筋肉痛	2 (1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	23 (13.1)
炎症	1 (0.6)
注射部位内出血	3 (1.7)
注射部位紅斑	5 (2.8)
注射部位血腫	1 (0.6)
注射部位出血	3 (1.7)
注射部位疼痛	7 (4.0)
注射部位そう痒感	3 (1.7)
注射部位反応	12 (6.8)
注射部位腫脹	1 (0.6)
注射部位熱感	2 (1.1)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.6)
処置による悪心	1 (0.6)

MedDRA/J ver 27.0

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

【点滴静注製剤】

14. **適用上の注意**

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 調製前に不溶性異物や変色がないことを目視により確認すること。本剤は、無色～微黄色の澄明～乳白光を呈する液である。濁り、変色又は不溶性異物が認められる場合は使用しないこと。バイアルは振盪しないこと。

14.1.2 生理食塩液 50mL 又は 100mL を含む点滴バッグから生理食塩液 2mL をあらかじめ抜き取る。

14.1.3 本剤 2mL をバイアルから抜き取り、生理食塩液の点滴バッグに注入し、ゆっくり反転させて混和すること。点滴バッグは振盪しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は、無菌の蛋白結合性の低い 0.2μm 又は 0.22μm インラインフィルターを使用して、点滴静注すること。なお、急速静注で投与しないこと。

14.2.2 本剤は、生理食塩液で希釈して独立したラインにより投与するものとし、他の注射剤・輸液等と混合しないこと。

14.2.3 調製後は速やかに使用すること。希釈液をすぐに使用せず保存する場合、室温保存では 4 時間以内に、2～8℃では 24 時間以内に投与を開始すること。なお、2～8℃で保存した場合は室温に戻してから投与すること。

14.2.4 注入に伴う反応が見られた場合は点滴静注の速度を遅くすることができる。

14.2.5 投与終了時には、点滴ラインを生理食塩液でフラッシュすること。

14.2.6 本剤のバイアルは 1 回使い切りであり、保存剤を含まない。バイアル中の残液は廃棄すること。

＜解説＞

14. 調製時及び投与時における取扱い上の注意を、臨床試験における本剤の調製方法等を参考に設定した。

14.1.2 生理食塩液50 mL及び100 mLを含む点滴バックのいずれでも調製可能とするデータを有していたことから、50 mLを含む点滴バックでの調製についてCCDSに追記されており、本邦においても追記した。

14.2.4 本剤群2用量 (300 mg及び1000 mg) とプラセボ群を比較した第II相試験 (MUSE試験) では、いずれの用量においても約60分かけて投与した。注入に伴う反応の発現頻度は、本剤300 mg群 (2.0%) 、1000 mg群 (3.8%) 、プラセボ群 (5.9%) であったが、第III相試験 (TULIP-2試験及びTULIP-1試験) で治験薬投与時間を最低30分と変更した際の注入に伴う反応の発現頻度は、本剤300 mg群 (11.4%) 、プラセボ群 (7.4%) と数値的に高かったため設定した。(「V. 3. (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠」の項参照)

14.2.5 臨床試験において、フラッシングを実施していたため設定した。なお、臨床試験では最大25 mLでフラッシュを実施していた。

【皮下注製剤】

14. 適用上の注意
14.1 薬剤投与前の注意
14.1.1 投与 60 分前に冷蔵庫から取り出し、本剤を外箱に入れたままの状態で室温に戻しておくことが望ましい。
14.1.2 使用前に不溶性異物や変色がないことを目視により確認すること。本剤は、無色～微黄色の澄明～乳白光を呈する液である。濁り、変色又は不溶性異物が認められる場合は使用しないこと。
14.2 薬剤投与時の注意
14.2.1 皮下注射は上腕部、大腿部又は腹部に行うこと。腹部へ投与する場合は、へそ回りを外して注射すること。同じ投与部位に注射する場合、前回の注射箇所から少なくとも 3cm 離すこと。
14.2.2 皮膚が敏感な部位、皮膚に傷、紅斑、硬化がある部位には使用しないこと。
14.2.3 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 冷たい薬液を投与すると痛みを感じやすいため、室温に戻してから投与すること。室温に戻す際、光曝露を避けるため、本剤を外箱に入れたままの状態にすること。

14.2 CCDSを参考に薬剤投与時の注意事項を設定した。

14.2.1 本剤は上腕部、大腿部又は腹部に投与すること。腹部に投与する場合は、へそ回り5 cmを外して投与すること。また、同じ投与部位に注射する場合、前回の注射部位から少なくとも3 cm離すこと。

14.2.2 皮膚の敏感な部位や傷、紅斑、硬化がある部位は避けること。

14.2.3 本剤は、1回の使い切りを意図して開発されたオートインジェクターであるため、残液を再使用しないこと。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

【点滴静注製剤】

15.1 臨床使用に基づく情報
15.1.1 悪性腫瘍の発現率は、本剤の第 III 相国際共同試験の D3461C00004 試験及び D3461C00005 試験の併合解析では、本剤 300mg 群で 1.4/100 人・年、プラセボ群では 0.9/100 人・年であった。皮下注製剤の第 III 相国際共同試験（D3465C00001 試験）では悪性腫瘍は報告されなかった。［1.1、8.5 参照］
15.1.2 本剤の SLE 患者を対象とした第 III 相試験（D3461C00004 試験及び D3461C00005 試験）において、本剤の承認用法・用量で投与を受けた患者の 1.7%（6/359 例）で本剤投与後に抗アニフロルマブ抗体が認められ、0.3%（1/359 例）で中和抗体が認められた。皮下注製剤の第 III 相国際共同試験（D3465C00001 試験）では、本剤の投与を受けた患者の 5.6%（6/107 例）で投与後に抗アニフロルマブ抗体が認められたが、中和抗体は認められなかった。抗アニフロルマブ抗体陽性となった患者の例数が少なく、抗アニフロルマブ抗体の発現による有効性及び安全性に及ぼす影響は明らかではない。

【皮下注製剤】

15.1　臨床使用に基づく情報

15.1.1 悪性腫瘍の発現率は、点滴静注製剤の第 III 相国際共同試験（D3461C00004 試験及び D3461C00005 試験）の併合解析では、アニフロルマブ 300mg 群で 1.4/100 人・年、プラセボ群では 0.9/100 人・年であった。本剤の第 III 相国際共同試験（D3465C00001 試験）では悪性腫瘍は報告されなかった。［1.1、8.6 参照］

15.1.2 点滴静注製剤の全身性エリテマトーデス（SLE）患者を対象とした第 III 相試験（D3461C00004 試験及び D3461C00005 試験）において、承認用法・用量（アニフロルマブ 300mg、Q4W）で投与を受けた患者の 1.7%（6/359 例）で投与後に抗アニフロルマブ抗体が認められ、0.3%（1/359 例）で中和抗体が認められた。本剤の第 III 相国際共同試験（D3465C00001 試験）では、本剤の投与を受けた患者の 5.6%（6/107 例）で投与後に抗アニフロルマブ抗体が認められたが、中和抗体は認められなかった。抗アニフロルマブ抗体陽性となった患者の例数が少なく、抗アニフロルマブ抗体の発現による有効性及び安全性に及ぼす影響は明らかではない。

＜解説＞

【製剤共通】

15.1.1 SLE患者では悪性腫瘍の発現頻度が一般集団と比較して高いことが知られている。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。(「VIII. 1. 警告内容とその理由」、「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)

15.1.2 本剤はIFNAR1に結合するヒトIgG1κモノクローナル抗体であることから、ADAが産生される可能性があり、本剤の効果に影響を及ぼしうる情報として重要であることから設定した。(各試験の結果は「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)

(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

アニフロルマブの安全性薬理については、カニクイザルの皮下及び静脈内への単回又は反復投与による毒性試験で評価した[53)、54)]。中枢神経系 (行動観察) 、呼吸器系 (呼吸数) 、腎臓 (尿検査) 及び心血管系 (心拍数、心電図及び血圧) について評価し、いずれのパラメータでもアニフロルマブ投与に関連した所見は認められなかった。さらに、これらの試験では病理学的検鏡も行ったが、カニクイザルを用いた39週間反復投与毒性試験で観察された動脈炎 (種特異的な免疫原性である可能性がある) を除き、生命維持を司る主要な臓器でアニフロルマブ投与に起因した有害な影響は認められなかった。以上の結果から、非臨床安全性試験で評価した安全性薬理のパラメータのいずれについても、アニフロルマブ投与に関連した有害所見は認められなかった。

(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	性別/動物数	投与経路	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)
カニクイザル	雄5/雌5	静脈内	0、5、30、100	100を超える
	雄3	静脈内	5	5を超える
		皮下	5	5を超える
	雄3/雌3	静脈内	0、0.003、0.03、0.3、1	1を超える

(2) 反復投与毒性試験[54)]

動物種	投与期間 (投与頻度)	性別/動物数	投与経路	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	主な所見
カニクイザル	4週間 (1回/週)	雄6/雌6	静脈内	0、0.5、5、30	30	なし
	39週間 (1回/週)	雄6/雌6	静脈内	0、5、50	50	雄にのみ、中小動脈に局所性炎症 (動脈炎)
			皮下	0、15、60	60	

(3) 遺伝毒性試験[54)]

「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」についてのガイドライン [ICH S6 (R1)] に従い、バイオテクノロジー応用医薬品では、通常実施される標準的な遺伝毒性試験の実施は求められていないことから、アニフロルマブの遺伝毒性試験は実施していない。

(4) がん原性試験[54)]

IFNAR1及びIFNAR2欠損マウス、IFN-α/β及び抗IFN-α/β抗体 (アニフロルマブの*in vivo*発がん性リスク評価のために利用可能な試薬抗体のMAR1-5A3抗体を含む) を投与したマウスの試験で得られた公表論文[54)] (これらのモデルでは、概してIFNAR遮断はげっ歯類における発がん性の増加を示す) を基に発がん性を考察した。その結果、これらの報告は、げっ歯類におけるIFNAR1遮断による発がん性を特徴づけるのに十分であると判断した。これら抗体等を用いた*in vivo*試験の再実施は、これまでの実験結果の結論に大きな影響を与える可能性は低いと考えられた。追加の動物モデルを用いた*in vivo*がん原性試験を実施せずとも、その潜在的な発がん性リスクは、臨床試験、製品ラベル及びリスク管理の実践において悪性腫瘍の発生を継続的にモニタリング監視することで最も軽減できる [ICH S6 (R1、2011)] と考えられた。
なお、投与期間が39週間までのカニクイザルを用いた反復静脈内投与又は皮下投与毒性試験において、アニフロルマブ投与に起因した増殖性又は前腫瘍性の影響を示唆する所見は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験[55)]

1) 雄の受胎能評価試験

性成熟カニクイザル (6頭/群) に週1回、アニフロルマブを静脈内投与 (0、5、あるいは50 mg/kg) 、あるいは皮下投与 (0、15、あるいは60 mg/kg) した39週間反復投与試験にて、雄の受胎能を評価した。その結果、雄の受胎能にアニフロルマブ投与に起因する影響は認められなかった。アニフロルマブを投与した雄2頭の精巣に、病理組織学的所見が認められた。しかしながら、これら2頭の精巣の所見はアニフロルマブ投与に起因するものではないと考えられた。

2) 雌の受胎能評価試験

性成熟カニクイザル (6頭/群) に週1回、アニフロルマブを静脈内投与 (0、5、あるいは50 mg/kg) 、あるいは皮下投与 (0、15、あるいは60 mg/kg) した39週間反復投与試験にて、雌の受胎能を評価した。その結果、アニフロルマブ投与に起因する月経への明らかな影響はみられなかった。器官重量、剖検及び病理組織学的検査にアニフロルマブ投与に起因する変化は認められなかった。

3) 出生前及び出生後の生殖発生毒性試験

妊娠カニクイザルを用いたアニフロルマブの静脈内投与による拡充型出生前及び出生後の生殖発生毒性試験を実施した。受胎日をGD0日目 (GD0=妊娠日) とし、妊娠後の日数を基に妊娠動物及び胎児に対する検査を実施した。本試験では、妊娠カニクイザル (16～17頭/群) に隔週 (2週間に1回投与) で0 (溶媒対照) 、30、あるいは60 mg/kgのアニフロルマブをGD20日目からLD28日目 (授乳期間中は3回投与) まで静脈内投与し、分娩後から分娩後180±2日まで母動物と出生児をモニターした。その結果、アニフロルマブ投与に起因した母動物、胎児、又は出生児への影響はみられなかった。本試験における母動物及び出生児に対する無毒性量は最高用量である60 mg/kg/2週と考えられた。

4) 幼若動物を用いた毒性試験

アニフロルマブの幼若動物を用いた毒性試験は実施していない。

(6) 局所刺激性試験

アニフロルマブの局所刺激性は、静脈内及び皮下投与による単回投与毒性試験[53]、並びに反復投与毒性試験[54]におけるアニフロルマブ投与部位におけるDraize評価、肉眼所見及び病理組織学的検査により評価した。その結果、投与部位にアニフロルマブ投与に起因する変化は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

1) 組織交差反応性試験[56]

ヒト (3例) 及びカニクイザル (3頭) から得られた正常組織由来の凍結組織切片を用いて、アニフロルマブの組織交差反応性を検討した。その結果、正常なヒト及びカニクイザルの両組織におけるアニフロルマブ特異的染色は、上皮、内皮、中皮、単核細胞、紡錘/樹状細胞、血管内及び漏出タンパク質様物質 (血清) で認められた。また、消化管の筋層間神経叢、腎臓の糸球体係蹄細胞、卵巣の顆粒膜細胞、膵臓のβ細胞、上皮小体の主細胞、下垂体の内分泌細胞及び下垂体細胞、胎盤の脱落膜細胞、並びに精巣の精原細胞にもヒト及びカニクイザルの両組織でアニフロルマブの染色が認められた。ヒト組織のみでアニフロルマブによる染色が認められた組織は、眼及び末梢神経 (神経節細胞) であった。カニクイザル組織のみでアニフロルマブによる染色が認められた組織は、肺の下位気管支腺、末梢神経の軸索及び食道のマイスナー神経叢であった。

2) 免疫毒性試験[57]

免疫学的評価は、カニクイザルを用いた投与期間が39週間までの非臨床毒性試験において実施した。免疫学的評価項目は、イムノフェノタイピング (活性化T細胞、NK細胞、B細胞、Th細胞及び制御性T細胞分布、並びに単球及びリンパ球の双方におけるFc受容体の共発現)、血液学的検査及び免疫系組織の病理組織学的検査であった。その結果、免疫系に対するアニフロルマブ投与に起因する影響は認められなかった。同様に、カニクイザルのT細胞依存性抗原反応 (抗KLH抗体) でも、アニフロルマブ投与に起因する影響はみられなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤:サフネロー点滴静注300 mg:生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[注)]

サフネロー皮下注120 mgオートインジェクター:生物由来製品、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:アニフロルマブ (遺伝子組換え) :劇薬

2. 有効期間

【点滴静注製剤】

有効期間:3年

【皮下注製剤】

有効期間:4年

3. 包装状態での貯法

【製剤共通】

2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

【点滴静注製剤】

20. 取扱い上の注意 20.1凍結を避けること。 20.2外箱開封後は遮光して保存すること。

【皮下注製剤】

20. 取扱い上の注意 20.1本剤は激しく振とうしないこと。 20.2本剤は凍結を避け、凍結した場合は使用しないこと。 20.3光曝露を避けるため、本剤は外箱に入れて保存すること。 20.4本剤を冷蔵庫から取り出した後は室温(25℃以下)で保存し、7日以内に使用すること。

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

その他の患者向け資材:サフネローによる治療を安全に受けていただくために (「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」、「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照)

6. 同一成分・同効薬

【点滴静注製剤】

同一成分:なし

同 効 薬 :ベンリスタ点滴静注用120 mg、400 mg

【皮下注製剤】

同一成分:なし

同 効 薬 :ベンリスタ皮下注200 mgオートインジェクター、ベンリスタ皮下注200 mgシリンジ

7. 国際誕生年月日

2021年7月30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

販売名	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
サフネロー点滴静注300 mg	2021年9月27日	30300AMX00447000	2021年11月25日	2021年11月25日
サフネロー皮下注120 mgオートインジェクター	2026年2月19日	30800AMX00081000	2026年4月15日	2026年8月7日

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

サフネロー点滴静注300 mg: 8年間:2021年9月27日～2029年9月26日

サフネロー皮下注120 mgオートインジェクター: 6年間:2026年2月19日～2032年2月18日

12. 投薬期間制限に関する情報

【点滴静注製剤】

該当しない

【皮下注製剤】

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号 (平成18年3月6日付) に基づき、2027年4月末日までは、投薬は1回14日分を限度とされている。

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
サフネロー点滴静注300 mg	3999462A1028	3999462A1028	199161101	629916101
サフネロー皮下注120 mg オートインジェクター	3999462G1020	3999462G1020	199365301	629936501

14. 保険給付上の注意

【点滴静注製剤】

該当しない

【皮下注製剤】

○本製剤はアニフロルマブ製剤であり、本製剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は、診療報酬の算定方法 (平成20年厚生労働省告示第59号) 別表第一医科診療報酬点数表 (以下「医科点数表」という。) 区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定できるものであること。

○サフネロー皮下注製剤は針付注入器一体型のキットであるので、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定する場合、医科点数表区分番号「C151」注入器加算及び「C153」注入器用注射針加算は算定できないものであること。

「令和8年4月14日付 保医発0414第1号 使用薬剤の薬価 (薬価基準) の一部改正等について」

XI. 文献

1. 引用文献

1) Nived O, et al. J Rheumatol. 2002; 29 (7) : 1398-400 (PMID：12136895) 【ML-3050-JP-0052】
2) Alarcón GS, et al. Arthritis Rheum. 2004; 51 (4) : 609-15 (PMID：15334435) 【ML-3050-JP-0053】
3) Lichtman EI, et al. Clin Immunol. 2012; 143 (3) : 210-21 (PMID：22525889) 【ML-3050-JP-0036】
4) Psarras A, et al. Rheumatology. 2017; 56 (10) : 1662-75 (PMID：28122959) 【ML-3050-JP-0030】
5) 社内資料 (06試験：健康被験者を対象とした第I相海外臨床試験 (D3461C00006)) (2021年9月27日承認、CTD2.7.6.2.2) 【ML-3050-JP-0006】
6) 社内資料 (強皮症患者を対象とした第I相海外臨床試験 (MI-CP180)) (2021年9月27日承認、CTD2.7.6.2.1) 【ML-3050-JP-0007】
7) 社内資料 (02試験：日本人SLE患者における第II相試験) (2021年9月27日承認、CTD2.7.2.2) 【ML-3050-JP-0037】
8) 社内資料 (D3465C00002試験 (APFS/AI PK比較試験)) (2026年2月19日承認、CTD2.7.2.2) 【ML-3050-JP-0159】
9) 社内資料 (08試験：中等症から重症の全身性エリテマトーデス患者を対象とした第II相海外臨床試験 (D3461C00008)) (2021年9月27日承認、CTD2.7.6.2.6) 【ML-3050-JP-0018】
10) 社内資料 (1013試験：中等症から重症の全身性エリテマトーデス患者を対象とした第II相国際共同試験 (CD-IA-MEDI-546-1013)) (2021年9月27日承認、CTD2.7.6.2.3) 【ML-3050-JP-0013】
11) Furie RA, et al. Arthritis Rheumatol. 2017; 69 (2) : 376-86 (PMID：28130918) 【ML-3050-JP-0043】
12) Morand EF, et al. Ann Rheum Dis. 2018; 77 (5) : 706-13 (PMID：29420200) 【ML-3050-JP-0010】
13) 社内資料 (05試験：中等症から重症の全身性エリテマトーデス患者を対象とした第III相国際共同試験 (D3461C00005)) (2021年9月27日承認、CTD2.7.6.2.7) 【ML-3050-JP-0027】
14) Furie RA, et al. Lancet Rheumatol. 2019; 1: 208-19 【ML-3050-JP-0042】
15) 社内資料 (04試験：中等症から重症の全身性エリテマトーデス患者を対象とした第III相国際共同試験 (D3461C00004)) (2021年9月27日承認、CTD2.7.6.2.8) 【ML-3050-JP-0028】
16) Morand EF, et al. N Engl J Med. 2020; 382 (3) : 211-21 (PMID：31851795) 【ML-3050-JP-0041】
17) 社内資料 (D3465C00001試験 (TULIP SC試験)) (2026年2月19日承認、CTD2.7.6.2.3) 【ML-3050-JP-0156】
18) Manzi S, et al. Arthritis Rheumatol. 2025 Dec 29. doi: 10.1002/art.70041. (Online ahead of print) (PMID: 41466456) 【ML-3050-JP-0160】
19) 社内資料 (1145試験：中等症から重症の全身性エリテマトーデス患者を対象とした第II相国際共同試験 (CD-IA-MEDI-546-1145)) (2021年9月27日承認、CTD2.7.6.2.4) 【ML-3050-JP-0029】
20) 社内資料 (09試験：中等症から重症の全身性エリテマトーデス患者を対象とした第III相国際共同試験 (最終解析結果) (D3461C00009)) 【ML-3050-JP-0087】
21) Kalunian KC, et al. Arthritis Rheumatol. 2023; 75 (2) : 253-65 (PMID：36369793)【ML-3050-JP-0086】
22) Morand EF, et al. Ann Rheum Dis. 2025; 84 (5) : 777-88 (PMID：39948001) 【ML-3050-JP-0136】
23) Tanaka Y, et al. Mod Rheumatol. 2024; 34 (4) : 720-31 (PMID: 37706527) 【ML-3050-JP-0134】
24) 社内資料 (特定使用成績調査：全身性エリテマトーデス患者を対象とした全例調査 (中間解析) (安全性定期報告) (D3461C00022)) 【ML-3050-JP-0145】

25) 社内資料 (安全性の併合解析 (主要併合解析、副次併合解析及び長期併合解析)) (2021年9月27日承認、CTD2.7.4) 【ML-3050-JP-0045】
26) Tummala R, et al. Lupus Sci Med. 2021; 8 (1) : e000464 (PMID：33597205) 【ML-3050-JP-0009】
27) 社内資料 (部分集団解析結果) (2021年9月27日承認、CTD2.7.3.3.3) 【ML-3050-JP-0019】
28) Vital EM, et al. Ann Rheum Dis. 2022; 0: 1-11 (PMID：35338035) 【ML-3050-JP-0065】
29) Bruce IN, et al. Rheumatology (Oxford). 2023; 62 (4) : 1526-34 (PMID：36018235) 【ML-3050-JP-0078】
30) Morand EF, et al. Ann Rheum Dis. 2023; 82 (5) : 639-45 (PMID：36690388) 【ML-3050-JP-0091】
31) Ann Rheum Dis. 2024; 83 (5) : e12 (PMID：38490730) 【ML-3050-JP-0138】
32) Tanaka Y, et al. Mod Rheumatol. 2025; 35 (3) : 470-7 (PMID：39801286) 【ML-3050-JP-0135】
33) Furie R, et al. Lupus. 2021; 30 (8) : 1254-63 (PMID：33977796) 【ML-3050-JP-0056】
34) Chia YL, et al. Rheumatology (Oxford). 2022; 61 (5) : 1900-10 (PMID：34528084) 【ML-3050-JP-0096】
35) 社内資料 (アニフロルマブの*in vitro*薬理試験) (2021年9月27日承認、CTD2.6.2.2.1) 【ML-3050-JP-0047】
36) Riggs JM, et al. Lupus Sci Med. 2018; 5 (1) : e000261 (PMID：29644082) 【ML-3050-JP-0025】
37) 社内資料 (申請する効能・効果における開発の根拠) (2021年9月27日承認、CTD2.5.1.4) 【ML-3050-JP-0038】
38) 上羽岳志他：日薬理誌. 2022; 157 (4) : 271-9 (PMID：35781459) 【ML-3050-JP-0154】
39) 社内資料 (*In vitro*結合試験) (2021年9月27日承認、CTD2.6.2.2.1.2) 【ML-3050-JP-0039】
40) Peng L, et al. MAbs. 2015; 7 (2) : 428-39 (PMID：25606664) 【ML-3050-JP-0023】
41) Wang B, et al. Clin Pharmacol Ther. 2013; 93 (6) : 483-92 (PMID：23511714) 【ML-3050-JP-0024】
42) Yao Y, et al. Arthritis Rheum. 2009; 60 (6) : 1785-96 (PMID：19479852) 【ML-3050-JP-0031】
43) 社内資料 (*In vivo*マウス試験) (2021年9月27日承認、CTD2.6.2.2.2) 【ML-3050-JP-0040】
44) Delaney TA, et al. J Immunol. 2016; 197 (1) : 42-50 (PMID：27226090) 【ML-3050-JP-0026】
45) Casey KA, et al. Lupus Sci Med. 2018; 5 (1) : e000286 (PMID：30538817) 【ML-3050-JP-0035】
46) Smith MA, et al. Sci Rep. 2020; 10 (1) : 4462 (PMID：32157125) 【ML-3050-JP-0033】
47) Casey KA, et al. Arthritis Rheumatol. 2021; 73 (3) : 459-71 (PMID：32909675) 【ML-3050-JP-0034】
48) 社内資料 (各有効性試験におけるBICLA達成率の推移と期間)(2021年9月27日承認、CTD2.7.3.3.2.1.2) 【ML-3050-JP-0048】
49) 社内資料 (D3465C00001試験 (TULIP SC試験) ：母集団薬物動態解析) (2026年2月19日承認、CTD2.7.2.3) 【ML-3050-JP-0158】
50) 社内資料 (アニフロルマブの母集団薬物動態解析報告書) (2021年9月27日承認、CTD2.7.2.3.1) 【ML-3050-JP-0049】
51) 社内資料 (アニフロルマブの薬物動態試験 (カニクイザル)) (2021年9月27日承認、CTD2.6.4.8) 【ML-3050-JP-0050】
52) Ryman JT, et al. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2017; 6 (9) : 576-88 (PMID：28653357) 【ML-3050-JP-0008】
53) 社内資料 (アニフロルマブの単回投与毒性試験) (2021年9月27日承認、CTD2.6.6.2) 【ML-3050-JP-0001】
54) 社内資料 (アニフロルマブの反復投与毒性試験) (2021年9月27日承認、CTD2.6.6.3、2.6.6.9) 【ML-3050-JP-0002】

55) 社内資料 (アニフロルマブの生殖発生毒性試験) (2021年9月27日承認、CTD2.6.6.3、2.6.6.6)
【ML-3050-JP-0003】
56) 社内資料 (アニフロルマブの組織交差反応性試験) (2021年9月27日承認、CTD2.6.6.8.1、2.6.6.8.2)
【ML-3050-JP-0004】
57) 社内資料 (アニフロルマブの免疫毒性試験) (2021年9月27日承認、CTD2.6.6.8.3)
【ML-3050-JP-0005】

2. その他の参考文献

「V. 5. (2) 臨床薬理試験」に関する参考資料
MI-CP180試験：参1) Goldberg A, et al. Arthritis Res Ther. 2014; 16 (1) : R57 (PMID：24559157)
【ML-3050-JP-0012】
02試験：参2) Tanaka Y, et al. Mod Rheumatol. 2020; 30 (1) : 101-8 (PMID：30793642)
【ML-3050-JP-0011】
「V. 5. (4) 検証的試験」に関する参考資料
1145試験：参3) Chatham WW, et al. Arthritis Rheumatol. 2021; 73 (5) : 816-25 (PMID：33225631)
【ML-3050-JP-0014】

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

アニフロルマブは、点滴静注製剤として米国で2021年7月に、欧州で2022年2月に承認されている他、香港、マレーシア、台湾、フィリピン、ベトナム等のアジア諸国、カナダやオーストラリアを含め、世界約70の国と地域で承認されており、皮下注製剤として欧州で2025年12月に、米国で2026年4月に承認されている他、世界約30の国と地域で承認されている (2026年8月時点) 。

【点滴静注製剤】

米国における承認状況 (2026年8月時点)

発売会社	AstraZeneca
販売名	SAPHNELO (anifrolumab-fnia) injection, for intravenous use
承認年月	2021年7月
剤形・規格	注射液:単回使用バイアルに300 mg/2 mL (150 mg/mL) を含有する。
効能又は効果	標準治療を受けている中等症から重症の全身性エリテマトーデス (SLE) の成人患者 使用に関する制限 活動性かつ重症のループス腎炎又は中枢神経ループス患者における本剤の有効性は評価していない。このような患者に対する本剤の使用は推奨しない。
用法及び用量	推奨用量は300 mgであり、4週間ごとに1回30分以上かけて点滴静注する。 希釈法及び静脈内投与に関する詳細な方法については2.1を参照すること。(2.1省略) 投与を忘れた場合 予定日に投与できなかった場合は、できるだけ早く投与を再開すること。投与間隔は最低14日間を維持する必要がある。

米国の添付文書 (2026年4月)

欧州における承認状況 (2026年8月時点)

発売会社	AstraZeneca AB
販売名	Saphnelo 300 mg concentrate for solution for infusion
承認年月	2022年2月
剤形・規格	注射液:バイアルに300 mg/2 mL (150 mg/mL) を含有する。
効能又は効果	標準治療を受けているにもかかわらず中等症から重症の疾患活動性を有する自己抗体陽性の全身性エリテマトーデス (SLE) の成人患者に対する追加療法を適応とする。
用法及び用量	推奨用量は300 mgであり、4週間ごとに1回30分以上かけて点滴静注する。 注入に伴う反応の既往歴がある患者には、アニフロルマブ投与前に抗ヒスタミン薬等を前投与することがある。 *投与を忘れた場合* 予定日に投与できなかった場合は、できるだけ早く投与を再開すること。投与間隔は最低14日間を維持する必要がある。

欧州のSmPC (2026年1月)

【皮下注製剤】

米国における承認状況 (2026年8月時点)

発売会社	AstraZeneca
販売名	SAPHNELO (anifrolumab-fnia) injection, for subcutaneous use
承認年月	2026年4月
剤形・規格	Saphnelo 120 mg solution for injection in pre-filled syringe Saphnelo 120 mg solution for injection in pre-filled pen
効能又は効果	標準治療を受けている中等症から重症の全身性エリテマトーデス (SLE) の成人患者 使用に関する制限 活動性かつ重症のループス腎炎又は中枢神経ループス患者における本剤の有効性は評価していない。このような患者に対する本剤の使用は推奨しない。
用法及び用量	推奨用量は120 mgであり、毎週皮下注射する。 投与を忘れた場合 投与を忘れた場合は、思い出した時点ですぐに投与するよう患者に指示すること。その後は、投与忘れがあった日から新たな週ごとの投与スケジュールを開始するか、投与間隔を最低3日間空け、通常の投与日に投与を再開することができる。

米国の添付文書 (2026年4月)

欧州における承認状況 (2026年8月時点)

発売会社	AstraZeneca AB
販売名	Saphnelo 120 mg solution for injection in pre-filled syringe Saphnelo 120 mg solution for injection in pre-filled pen
承認年月	2025年12月
剤形・規格	プレフィルドシリンジ:120 mg/0.8 mLを含有する。 プレフィルドペン:120 mg/0.8 mLを含有する。
効能又は効果	標準治療を受けているにもかかわらず中等症から重症の疾患活動性を有する自己抗体陽性の全身性エリテマトーデス (SLE) の成人患者に対する追加療法を適応とする。
用法及び用量	推奨用量は120 mgであり、毎週皮下注射する。 *投与を忘れた場合* 投与を忘れた場合は、思い出した時点ですぐに投与するよう患者に指示すること。その後は、投与忘れがあった日から新たな週ごとの投与スケジュールを開始するか、投与間隔を最低3日間空け、通常の投与日に投与を再開することができる。

欧州のSmPC (2026年1月)

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、外国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。

【製剤共通】
4. 効能又は効果
既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデス

【製剤共通】
5. 効能又は効果に関連する注意
5.1 過去の治療において、ステロイド、ヒドロキシクロロキン、免疫抑制薬等による全身性エリテマトーデスに対する適切な治療を行っても、疾患活動性を有する場合に、本剤を上乗せして投与すること。
5.2 抗核抗体、抗dsDNA抗体等の自己抗体が陽性であることが確認された全身性エリテマトーデス患者に使用すること。
5.3 臨床試験において、活動性かつ重症のループス腎炎又は中枢神経ループスを有する全身性エリテマトーデス患者に対する有効性及び安全性は検討されていない。
5.4 「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。

【点滴静注製剤】
6. 用法及び用量
通常、成人にはアニフロルマブ（遺伝子組換え）として、300 mgを4週間ごとに30分以上かけて点滴静注する。
【皮下注製剤】
6. 用法及び用量
通常、成人にはアニフロルマブ（遺伝子組換え）として、1回120 mgを1週間ごとに皮下注射する。

【点滴静注製剤】
7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 臨床試験において、本剤と他の生物製剤又はシクロホスファミドとの併用に対する有効性及び安全性は検討されていない。
7.2 アニフロルマブ（遺伝子組換え）皮下注製剤から本剤に切り替える場合、皮下注の最終投与から約3-4週間後に本剤の投与を開始すること。
【皮下注製剤】
7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 臨床試験において、本剤と他の生物製剤又はシクロホスファミドとの併用に対する有効性及び安全性は検討されていない。
7.2 アニフロルマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤から本剤に切り替える場合、点滴静注の最終投与から約2週間後に本剤の投与を開始すること。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する海外情報

本邦における「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書、欧州のSmPC及びオーストラリアの添付文書とは異なる。

【製剤共通】

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。サルでアニフロルマブは胎盤を通過することが示唆されている。

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。本剤のヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、動物実験（サル）でアニフロルマブは乳汁中へ移行することが報告されている。

【点滴静注製剤】

出典	記載内容
米国の添付文書 (2026年4月)	**8.1 Pregnancy** Pregnancy Exposure Registry A pregnancy exposure registry monitors pregnancy outcomes in women exposed to SAPHNELO during pregnancy. For more information about the registry or to report a pregnancy while on SAPHNELO, contact AstraZeneca at 1-877-6939268 or https://anifrolumabpregnancyandbreastfeedingstudy.us/. Risk Summary The limited human data with SAPHNELO use in pregnant women are insufficient to inform on drug-associated risk for major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcome. Monoclonal IgG antibodies are known to be actively transported across the placenta as pregnancy progresses; therefore, anifrolumab-fnia exposure to the fetus may be greater during the third trimester of pregnancy. In an enhanced pre- and post-natal development study with pregnant cynomolgus monkeys that received intravenous administration of anifrolumab-fnia, there was no evidence of embryotoxicity or fetal malformations with exposures up to approximately 28-times the exposure at the maximum recommended human dose (MRHD) on an Area Under Curve (AUC) basis. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

出典	記載内容
米国の添付文書 (2026年4月) (続き)	Clinical Considerations *Disease-Associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk*: Pregnant women with SLE are at increased risk of adverse pregnancy outcomes, including worsening of the underlying disease, premature birth, miscarriage, and intrauterine growth restriction. Maternal lupus nephritis increases the risk of hypertension and preeclampsia/eclampsia. Passage of maternal autoantibodies across the placenta may result in adverse neonatal outcomes, including neonatal lupus and congenital heart block. Data *Animal Data*: In an enhanced pre- and post-natal development study, pregnant cynomolgus monkeys received anifrolumab-fnia at intravenous doses of 30 or 60 mg/kg once every 2 weeks from confirmation of pregnancy at Gestation Day 20, throughout the gestation period, and continuing until 1-month post-partum (approximately Lactation Day 28). There was no evidence of anifrolumab-fnia related maternal toxicity, embryo-fetal toxicity, or post-natal developmental effects. No anifrolumab-fnia related effect on T-cell-dependent antibody response in the infants was noted up to Day 180 after birth. The no observed adverse effect level (NOAEL) for maternal and developmental toxicity was identified as 60 mg/kg (approximately 28-times the MRHD on an AUC basis). In the infants, mean serum concentrations of anifrolumab-fnia on Day 30 after birth increased with dose and were approximately 4.2% to 9.7% of the respective maternal concentrations. The anifrolumab-fnia concentrations in the infant serum were up to approximately 22-times the concentrations in the maternal milk, suggesting that anifrolumab-fnia had transferred via the placenta. **8.2 Lactation** Risk Summary No data are available regarding the presence of SAPHNELO in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. Anifrolumab-fnia was detected in the milk of female cynomolgus monkeys administered anifrolumab-fnia. Due to species-species differences in lactation physiology, animal data may not reliably predict drug levels in humans. Maternal IgG is known to be present in human milk. If anifrolumab-fnia is transferred into human milk, the effects of local gastrointestinal exposure and limited systemic exposure in the breastfed infant to anifrolumab-fnia are unknown. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for anifrolumab-fnia and any potential adverse effects on the breast-fed child from anifrolumab-fnia or from the underlying maternal condition.

出典	記載内容
欧州のSmPC (2026年1月)	**4.6 Fertility, pregnancy and lactation** Pregnancy There are limited data (less than 300 pregnancy outcomes) from the use of Saphnelo in pregnant women. Animal studies are inconclusive with respect to reproductive toxicity. Saphnelo is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception, unless the possible benefit justifies the potential risk. Breast-feeding It is not known whether anifrolumab is excreted in human milk. Anifrolumab was detected in the milk of female cynomolgus monkeys. A risk to the suckling child cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue from Saphnelo therapy, taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman. Fertility There are no fertility data in humans. Animal studies show no adverse effects of anifrolumab on indirect measures of fertility.
オーストラリアの 添付文書 (2024年6月)	**4.6 FERTILITY, PREGNANCY AND LACTATION** **Effects on fertility** There are no data on the effects of anifrolumab on human fertility. Animal studies show no adverse effects of anifrolumab treatment on indirect measures of fertility. Effects on male and female fertility have not been directly evaluated in animal studies. In the 9-month repeat dose study, there were no anifrolumab-related adverse effects on indirect measures of male or female fertility, based on semen analysis, spermatogenesis staging, menses cycle, organ weights and histopathological findings in the reproductive organs, in cynomolgus monkeys at doses up to 50 mg/kg IV once weekly (approximately 58 times the maximum recommended human dose [MRHD] on an area under the plasma drug concentration over time curve [AUC] basis). **Use in pregnancy – Category C** 参考) There is a limited amount of data from the use of anifrolumab in pregnant women. The data are insufficient to inform on drug associated risk. In a pre- and postnatal development study, conducted in cynomolgus monkeys, there were no maternal, embryofetal, or postnatal developmental effects observed for anifrolumab doses 30 or 60 mg/kg administered intravenously from Gestation Day 20, once every 2 weeks thereafter, throughout gestation to 1 month postpartum

出典	記載内容
オーストラリアの 添付文書 (2024年6月) (続き)	(approximately Lactation Day 28). Exposures were up to approximately 28 times the exposure at the MRHD on an AUC basis. Anifrolumab could be detected in infant circulation, likely due to placental transfer. A higher risk of certain viral infections could theoretically occur in infants exposed to anifrolumab during the later stage of the gestational period; however, there is no data to support this. SAPHNELO should not be used during pregnancy unless the potential benefit justifies the potential risk to the fetus. **Use in lactation** It is not known whether anifrolumab is excreted in human milk. Anifrolumab was detected in the milk of female cynomolgus monkeys administered, 30 or 60 mg/kg, intravenously every 2 weeks. A risk to the breast-fed child cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue SAPHNELO therapy, taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the mother.

参考) Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy

Category C: Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

【皮下注製剤】

出典	記載内容
米国の添付文書 (2026年4月)	**8.1 Pregnancy** <u>Pregnancy Exposure Registry</u> A pregnancy exposure registry monitors pregnancy outcomes in women exposed to SAPHNELO during pregnancy. For more information about the registry or to report a pregnancy while on SAPHNELO, contact AstraZeneca at 1-877-693-9268 or https://anifrolumabpregnancyandbreastfeedingstudy.us/. <u>Risk Summary</u> The limited human data with SAPHNELO use in pregnant women are insufficient to inform on drug-associated risk for major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcome. Monoclonal IgG antibodies are known to be actively transported across the placenta as pregnancy progresses; therefore, anifrolumab-fnia exposure to the fetus may be greater during the third trimester of pregnancy. In an enhanced pre- and post-natal development study with pregnant cynomolgus monkeys that received intravenous administration of anifrolumab-fnia, there was no evidence of embryotoxicity or fetal malformations with exposures up to approximately 28-times the exposure at the maximum recommended human dose (MRHD) on an Area Under Curve (AUC) basis.

出典	記載内容
米国の添付文書 (2026年4月) (続き)	All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively. Clinical Considerations *Disease-Associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk*: Pregnant women with SLE are at increased risk of adverse pregnancy outcomes, including worsening of the underlying disease, premature birth, miscarriage, and intrauterine growth restriction. Maternal lupus nephritis increases the risk of hypertension and preeclampsia/eclampsia. Passage of maternal autoantibodies across the placenta may result in adverse neonatal outcomes, including neonatal lupus and congenital heart block. Data *Animal Data*: In an enhanced pre- and post-natal development study, pregnant cynomolgus monkeys received anifrolumab-fnia at intravenous doses of 30 or 60 mg/kg once every 2 weeks from confirmation of pregnancy at Gestation Day 20, throughout the gestation period, and continuing until 1-month post-partum (approximately Lactation Day 28). There was no evidence of anifrolumab-fnia related maternal toxicity, embryo-fetal toxicity, or post-natal developmental effects. No anifrolumab-fnia related effect on T-cell-dependent antibody response in the infants was noted up to Day 180 after birth. The no observed adverse effect level (NOAEL) for maternal and developmental toxicity was identified as 60 mg/kg (approximately 28-times the MRHD on an AUC basis). In the infants, mean serum concentrations of anifrolumab-fnia on Day 30 after birth increased with dose and were approximately 4.2% to 9.7% of the respective maternal concentrations. The anifrolumab-fnia concentrations in the infant serum were up to approximately 22-times the concentrations in the maternal milk, suggesting that anifrolumab-fnia had transferred via the placenta.

出典	記載内容
米国の添付文書 (2026年4月) (続き)	**8.2 Lactation** Risk Summary No data are available regarding the presence of SAPHNELO in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. Anifrolumab-fnia was detected in the milk of female cynomolgus monkeys administered anifrolumab-fnia. Due to species-species differences in lactation physiology, animal data may not reliably predict drug levels in humans. Maternal IgG is known to be present in human milk. If anifrolumab-fnia is transferred into human milk, the effects of local gastrointestinal exposure and limited systemic exposure in the breastfed infant to anifrolumab-fnia are unknown. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for anifrolumab-fnia and any potential adverse effects on the breast-fed child from anifrolumab-fnia or from the underlying maternal condition.
欧州のSmPC (2026年1月)	**4.6 Fertility, pregnancy and lactation** Pregnancy There are limited data (less than 300 pregnancy outcomes) from the use of Saphnelo in pregnant women. Animal studies are inconclusive with respect to reproductive toxicity. Saphnelo is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception, unless the possible benefit justifies the potential risk. Breast-feeding It is not known whether anifrolumab is excreted in human milk. Anifrolumab was detected in the milk of female cynomolgus monkeys. A risk to the suckling child cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue from Saphnelo therapy, taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman. Fertility There are no fertility data in humans. Animal studies show no adverse effects of anifrolumab on indirect measures of fertility.

(2) 小児等への投与に関する海外情報

本邦における「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書、欧州のSmPC及びオーストラリアの添付文書とは異なる。

【製剤共通】

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

【点滴静注製剤】

出典	記載内容
米国の添付文書 (2026年4月)	**8.4 Pediatric Use** The safety and efficacy of SAPHNELO in pediatric patients have not been established.
欧州のSmPC (2026年1月)	Special populations *Paediatric population* The safety and efficacy of Saphnelo in children and adolescents (aged <18 years old) have not yet been established. No data are available.
オーストラリアの 添付文書 (2024年6月)	**Special populations** ***Paediatric use*** The safety and efficacy of SAPHNELO in children and adolescents (aged <18 years old) have not yet been established. No data are available.

【皮下注製剤】

出典	記載内容
米国の添付文書 (2026年4月)	**8.4 Pediatric Use** The safety and efficacy of SAPHNELO in pediatric patients have not been established.
欧州のSmPC (2026年1月)	Special populations *Paediatric population* The safety and efficacy of Saphnelo in children and adolescents (aged <18 years old) have not yet been established. No data are available.

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) 粉砕

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

・医療従事者向け資材:適正使用ガイド
https://med2.astrazeneca.co.jp/safety/download/SPN01.pdf

・患者向け資材:サフネローによる治療を安全に受けていただくために
https://med2.astrazeneca.co.jp/safety/download/SPN02.pdf