サフネロー点滴静注 300mg に係る
医薬品リスク管理計画書

アストラゼネカ株式会社

（別紙様式 2）

サフネロー点滴静注 300mg に係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	サフネロー点滴静注 300mg	有効成分	アニフロルマブ（遺伝子組換え）
製造販売業者	アストラゼネカ株式会社	薬効分類	87399
提出年月日		令和 7 年 5 月 12 日	

1.1. 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	悪性腫瘍	該当なし
重篤な感染症	B型肝炎ウイルスの再活性化	
アナフィラキシー	免疫原性	
1.2. 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

2. 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
追加の医薬品安全性監視活動
特定使用成績調査（長期）
3. 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

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
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
患者向け資材の作成、配布
適正使用に関する納入前の確実な情報提供

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

（別紙様式 1）

医薬品リスク管理計画書

会社名：アストラゼネカ株式会社

品目の概要			
承認年月日	2021 年 9 月 27 日	薬効分類	87399
再審査期間	8 年	承認番号	30300AMX00447000
国際誕生日	2021 年 7 月 30 日		
販売名	サフネロー点滴静注 300mg		
有効成分	アニフロルマブ（遺伝子組換え）		
含量及び剤形	1 バイアル 2.0 mL 中アニフロルマブ（遺伝子組換え）300mg を含有する点滴静注用製剤。		
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、300mg を 4 週間ごとに 30 分以上かけて点滴静注する。		
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		
承認条件	1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 2. 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。		
備考			

変更の履歴
前回提出日 令和 5 年 1 月 10 日
変更内容の概要： 1.　医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の変更（軽微変更）
変更理由： 1.　電子添文改訂に伴う変更

1　医薬品リスク管理計画の概要

1.1　安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
帯状疱疹	
	重要な特定されたリスクとした理由： 本剤はI型インターフェロンα受容体のサブユニット1（IFNAR1）に結合し、I型IFNの受容体への結合を阻害し、またIFNAR1の細胞内移行を誘導することによってその発現レベルも低下させ、I型IFNのシグナル伝達を阻害する。これら本剤の免疫調整作用より帯状疱疹のリスクが予測される。 全身性エリテマトーデス（以下、SLE）患者を対象とした国際共同第III相臨床試験であるD3461C00005試験（TULIP 1試験）、D3461C00004試験（TULIP 2試験）において、帯状疱疹の発現は本剤300 mgの4週間毎1回投与（Q4W）群で360例中23例（6.4%）、プラセボ投与群で365例中5例（1.4%）であった。 SLE患者における高用量ステロイドの使用は帯状疱疹のリスク因子であること、本剤の臨床試験においてプラセボ投与群と比較して本剤群で高い発現頻度であったこと、また重篤例や播種性帯状疱疹が認められていることから、本剤のベネフィットリスクバランスに与える影響を考慮し、重要な特定されたリスクに設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動 特定使用成績調査 【選択理由】 特定使用成績調査において本剤の使用実態下における発現状況を把握し、重症度やその他患者背景と本剤投与後の帯状疱疹の発現の関連性等を検討し、新たな懸念が生じた場合に、必要に応じ追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の実施を検討するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 電子化された添付文書（以下、「電子添文」）の「警告」「禁忌」「重要な基本的注意」「重大な副作用」「その他の副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布 2. 患者向け資材の作成、配布 3. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 【選択理由】 帯状疱疹に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促進するため。

重篤な感染症	
	重要な特定されたリスクとした理由： TULIP 1 試験及び TULIP 2 試験において、重篤な感染症の発現は本剤 300 mg 群で 16 例（4.4%）、プラセボ投与群で 22 例（6.0%）であった。一方で非重篤も含めた感染症の発現は、プラセボ投与群（57.8%）と比較して本剤 300 mg 群（71.7%）で高かった。 感染症は長期的に免疫抑制剤や高用量ステロイドを使用している SLE 患者におけるリスクの 1 つである。本剤は自然免疫系によるウイルス感染の制御の役割を持つ I 型 IFN によるシグナル伝達を阻害するため、感染症の発現リスクを増加させる可能性が考えられ、重要な特定されたリスクに設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動 特定使用成績調査 【選択理由】 特定使用成績調査において本剤の使用実態下における発現状況を把握し、新たな懸念が生じた場合に、必要に応じ追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の実施を検討するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 電子添文の「警告」「禁忌」「重要な基本的注意」「特定の背景を有する患者に関する注意」「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布 2. 患者向け資材の作成、配布 3. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 【選択理由】 重篤な感染症に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促進するため。
アナフィラキシー	
	重要な特定されたリスクとした理由： 本剤 300 mg 群においてアナフィラキシーの発現はなかったものの、TULIP 1 試験の本剤 150 mg 群で 1 例がアナフィラキシー反応を発現した。また、TULIP 1 試験及び TULIP 2 試験において、本剤 300 mg 群の 1 例（0.3%）に重篤な過敏症が発現した。 本剤の臨床試験においてアナフィラキシーの報告があること、また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投与の際にアナフィラキシー等の免疫反応が生じる可能性があることから、本剤のベネフィットリスクバランスに与える影響を考慮し、重要な特定されたリスクに設定した。

	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動 特定使用成績調査 【選択理由】 特定使用成績調査において本剤の使用実態下における発現状況を把握し、新たな懸念が生じた場合に、必要に応じ追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の実施を検討するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 電子添文の「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布 2. 患者向け資材の作成、配布 3. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 【選択理由】 アナフィラキシーに関する情報を医療従事者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促進するため。

重要な潜在的リスク	
悪性腫瘍	
	重要な潜在的リスクとした理由： 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ることから、悪性腫瘍の発現リスクを増加させる可能性が考えられるため、重要な潜在的リスクに設定した。 なお、TULIP 1 試験及び TULIP 2 試験において、悪性腫瘍の発現は本剤 300 mg 群で 5 例（1.4%）、プラセボ投与群で 3 例（0.8%）であった。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動 特定使用成績調査 【選択理由】 本剤との関連性は明確ではないことから、特定使用成績調査において本剤の使用実態下における発現状況を把握し、新たな懸念が生じた場合に、必要に応じ追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の実施を検討するため。

	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 電子添文の「警告」「重要な基本的注意」「その他の注意」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布 2. 患者向け資材の作成、配布 3. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 【選択理由】 悪性腫瘍に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促進するため。
B 型肝炎ウイルスの再活性化	
	重要な潜在的リスクとした理由： 本剤は免疫調節作用を持つことから、B 型肝炎ウイルスを再活性化させる可能性が考えられるため、重要な潜在的リスクに設定した。 なお、TULIP1 試験及び TULIP2 試験*では B 型肝炎ウイルスの再活性化は認められていない。 *: 両試験において、B 型肝炎表面抗原（HBsAg）が陽性の患者、又は B 型肝炎コア抗体（HBcAb）が陽性で B 型肝炎ウイルス DNA が陽性の患者は除外されていた。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動 特定使用成績調査 【選択理由】 本剤との関連性は明確ではないことから、特定使用成績調査において本剤の使用実態下における発現状況を把握し、新たな懸念が生じた場合に、必要に応じ追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の実施を検討するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 電子添文の「重要な基本的注意」「特定の背景を有する患者に関する注意」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布 2. 患者向け資材の作成、配布 3. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 【選択理由】 B 型肝炎ウイルスの再活性化に関する情報を医療従事者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促進するため。

免疫原性	
	重要な潜在的リスクとした理由： 本剤は IFNAR1 に結合するヒト IgG1 モノクローナル抗体であることから、抗薬物抗体（ADA）を発現する可能性がある。TULIP 1 試験及び TULIP 2 試験において、本剤 300 mg 群のうち ADA 測定結果が得られた 359 例中 6 例（1.7%）に本剤投与後に ADA が発現し、1 例（0.3%）で中和抗体が検出された。 ADA 陽性例数は非常に限られていることから、ADA 及び中和抗体が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響について結論付けることは困難であるものの、重要な潜在的リスクに設定した。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動で収集された免疫原性に関連する副作用の情報を評価し、新たな懸念が生じた場合に、必要に応じ追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の実施を検討するため
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 電子添文の「その他の注意」の項に記載して注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布 2. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 【選択理由】 免疫原性に関する情報を医療従事者に提供し、適正使用に関する理解を促進するため。

重要な不足情報
該当なし

1.2　有効性に関する検討事項

該当なし

2　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
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 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（長期）
【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 【目的】 本調査は使用実態下での本剤長期投与時における安全性及び有効性を確認するために実施する。 【実施計画】 600 例を調査予定症例数と設定し、収集した症例の解析結果を踏まえ、さらに症例を追加して調査実施が必要かどうかを検討する。 • 調査予定症例数：600 例（安全性解析対象症例として） • 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～観察期間終了（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（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。） • 実施方法：中央登録方式にて全例調査として開始する。 【実施計画の根拠】 • 調査予定症例数： 国際共同第 III 相試験である TULIP1 試験及び TULIP2 試験の併合データにおいて、本調査の安全性検討事項に該当する悪性腫瘍に関する有害事象が発現した被験者の割合は、本剤 300mg 投与群で 1.4%（5/360 例）であった。安全性解析対象例数が 600 例の場合、真の悪性腫瘍の発現率が 3.5%（臨床試験における発現率 1.4%の 2.5 倍）であったとすると、臨床試験で観察された悪性腫瘍の発現率 1.4%を両側有意水準 5%、検出力 90%以上で棄却できる推定精度がある。このことから、安全性解析対象例数が 600 例の製造販売後調査において悪性腫瘍の発現状況に関する検討が可能であると考える。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 • 安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行う。 • 最終報告書作成時：調査終了後、回収されたすべての調査票のデータ固定が終わった段階で最終報告書を作成、提出する。

	【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画の見直しを行う。 • 新たな安全性検討事項の有無の検討 • 新たな安全性検討事項に対する、安全性監視活動及びリスク最小化活動の要否 • 現状の安全性検討事項に対する、安全性監視活動及びリスク最小化活動の内容変更要否

3　有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4　　リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 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	
	【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、免疫原性 【目的】 本剤の安全性の包括的な情報、関連事象等の発現状況、早期検出と適切な診断・治療のための情報等を提供する。 【具体的な方法】 • MR が提供・説明を実施し、資材の活用を依頼する。 • 本資材は PMDA 及び企業ホームページに掲載する。 【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時に、該当事象の発現状況を確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合あるいは新たな注意喚起や推奨事項が生じた場合には、資材の改訂、配布方法等の変更、追加の資材作成等を検討する。
患者向け資材の作成、配布	
	【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 【目的】 本剤による副作用の早期発見のために、患者に対して副作用の症状や本剤投与時に注意すべき点等を情報提供する。 【具体的な方法】 • 納入施設に対し、患者への資材の提供・活用を依頼する。 • 本資材は PMDA 及び企業ホームページに掲載する。 【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時に、該当事象の発現状況を確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合あるいは新たな注意喚起や推奨事項が生じた場合には、資材の改訂、配布方法等の変更、追加の資材作成等を検討する。

適正使用に関する納入前の確実な情報提供	
	【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、免疫原性 【目的】 本剤の安全性情報及び適正使用情報について、本剤使用前に情報提供を行うことで、有害事象の発現又は重篤化回避のための理解を促す。 【具体的な方法】 • 原則として本剤の納入前に、納入予定施設を訪問し、処方予定医師に対し、本剤の安全性プロファイルや副作用発現時の対応、全例調査への協力等について説明し、理解を得る。 • 重篤な感染症等に対する迅速な対応や定期的な検査が可能な施設で使用すること又は前記を満たす施設と協力体制を構築した上で使用することの重要性を説明し、理解を得る。 【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時、特定使用成績調査（長期）の最終報告時に実施方法等について検討する。

5　医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1　医薬品安全性監視計画の一覧

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				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査	該当なし	販売開始から 6 ヵ月後	終了	作成済み（2022 年 6 月提出）
特定使用成績調査（長期）	600 例	安全性定期報告時、最終報告書作成時	実施中	最終報告書作成時

5.2　有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
該当なし				

5.3　リスク最小化計画の一覧

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		
追加のリスク最小化活動の名称	**節目となる予定の時期**	**実施状況**
市販直後調査による情報提供	販売開始 6 ヵ月後	終了
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布	安全性定期報告時	実施中
患者向け資材の作成、配布	安全性定期報告時	実施中
適正使用に関する納入前の確実な情報提供	安全性定期報告時 特定使用成績調査（長期）終了時	実施中