日本標準商品分類番号	87399
医薬品リスク管理計画対象製品	

医薬品リスク管理計画
（RMP）

本資材はRMPの一環として位置付けられた資材です

適正使用ガイド

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

Saphnelo for I.V. infusion 300mg

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）

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、8.2、8.3、8.5、9.1.1、9.1.2、11.1.2、15.1.1参照]

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]

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、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。

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］

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］

AstraZeneca

目 次

適正使用に関するお願い ・・・

適正使用に関するお願い

サフネロー点滴静注300mg［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）に結合する抗IFNAR1ヒト型免疫グロブリンG1κ（IgG1κ）モノクローナル抗体です。

全身性エリテマトーデス（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ことから[1), 2)]、Ⅰ型IFNのシグナル伝達を遮断するサフネローは、新たな作用機序を有するSLE治療薬として開発され、2021年9月に「既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデス」に対して製造販売承認を取得しました。

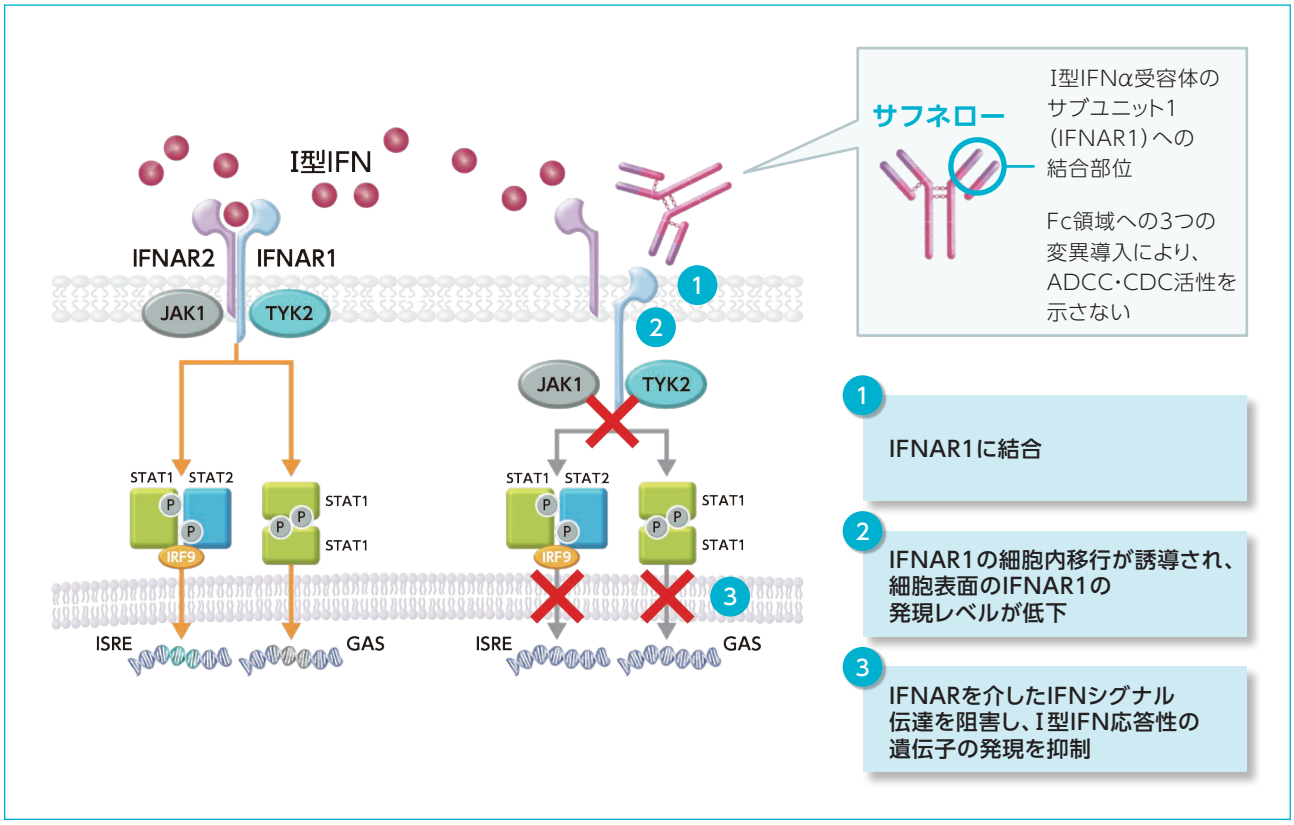
本適正使用ガイドは、重要な副作用を未然に防止あるいは最小化し、本剤を適正に使用していただくため、投与前の確認事項、注意すべき事象とその対策などについて紹介しています。

本剤の使用に際しましては、最新の電子化された添付文書及び本適正使用ガイドを熟読の上、本剤の適正使用をお願いいたします。

1) Psarras A, et al. Rheumatology. 2017; 56(10): 1662-75.
2) Lichtman EI, et al. Clin Immunol. 2012; 143(3): 210-21.

サフネローの作用機序

サフネローはⅠ型インターフェロンα受容体のサブユニット1（IFNAR1）に結合するヒト型免疫グロブリンG1κモノクローナル抗体です。
サフネローは、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ます。
また、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Ⅰ型IFN応答性の遺伝子（Ⅰ型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ます。



IFNAR1（interferon alpha receptor subunit 1）：Ⅰ型インターフェロンα受容体のサブユニット1
ISRE（IFN-stimulated response element）：インターフェロン応答配列
GAS（IFNγ activated sequence）：IFNγ活性化部位
ADCC（antibody-dependent cell cytotoxicity）：抗体依存性細胞傷害
CDC（complement-dependent cytotoxicity）：補体依存性細胞傷害

社内資料（アニフロルマブの*in vitro*薬理試験）
Riggs JM et al.: Lupus Sci Med. 2018; 5(1): e000261.
（COI：本研究は、MedImmune社（現：アストラゼネカ社のバイオ医薬品研究開発部門）の支援により行われた）

適切な投与患者の選択

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

〈効能又は効果に関連する注意〉

1. 過去の治療において、ステロイド、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。
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。
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。
4. 「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。

参考：「その他参考情報」　第Ⅲ相臨床試験の主な選択・除外基準　（P.28～29参照）

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。

〈用法及び用量に関連する注意〉

1. 本剤と他の生物製剤との併用は避けることが望ましい。
2. 臨床試験において、本剤とタクロリムス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。

禁忌（次の患者には投与しないこと）

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 重篤な感染症の患者［症状を悪化させるおそれがある。］
3. 活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある。］

インフォームドコンセント

本剤の治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、本剤のリスク及びベネフィット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、治療を開始してください。
本剤の投与によって発現する可能性のある副作用については、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」等をご使用いただき、ご説明ください。

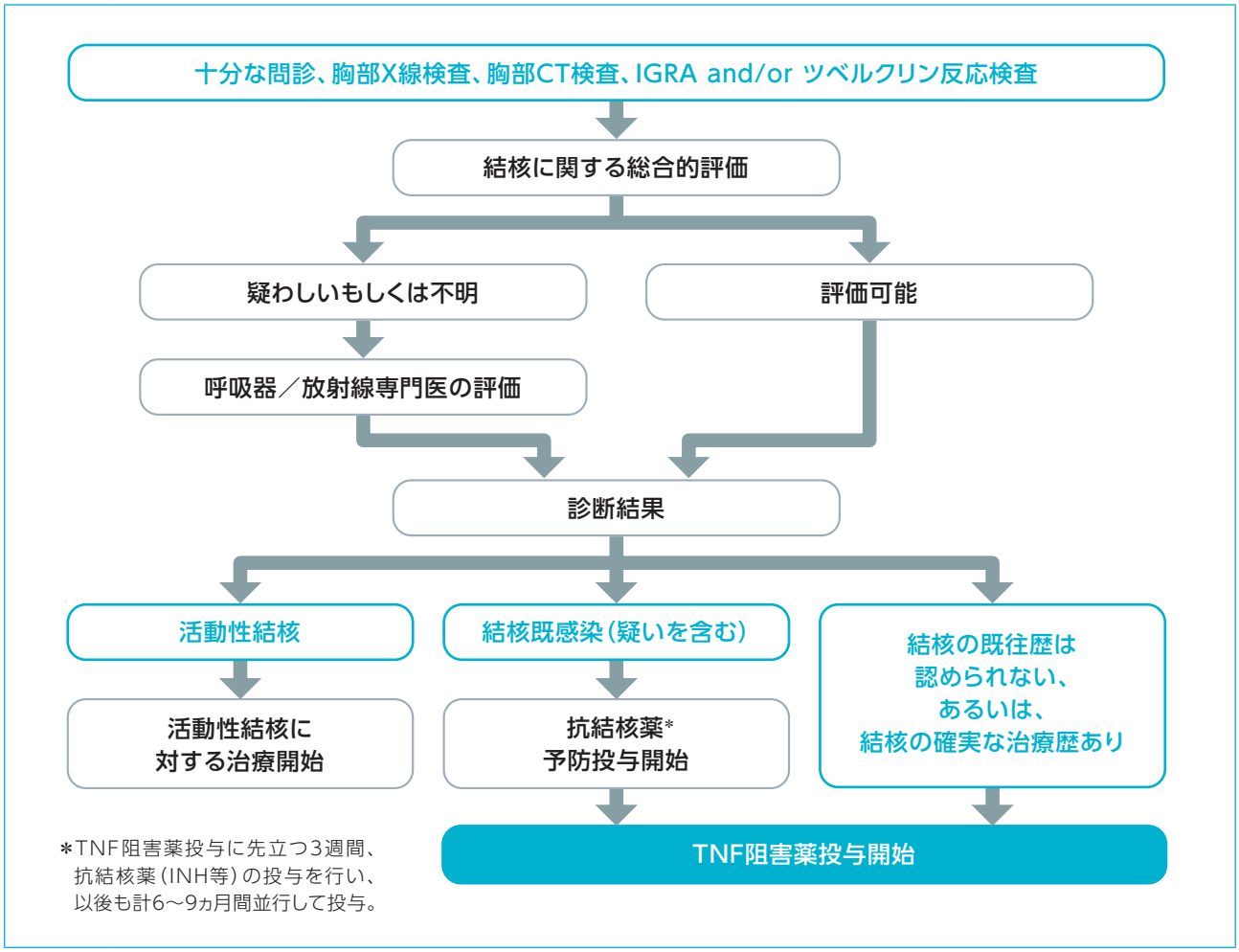
投与前の確認事項

結核

- 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してください。
- 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してください。

参考　**生物学的製剤投与時の結核予防対策**

日本呼吸器学会 生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き作成委員会による「生物学的製剤と呼吸器疾患診療の手引き」では、生物学的製剤投与時の結核併発を予防するため、投与前にスクリーニングを行い、有所見者は潜在性結核感染として治療を行うこととされています。



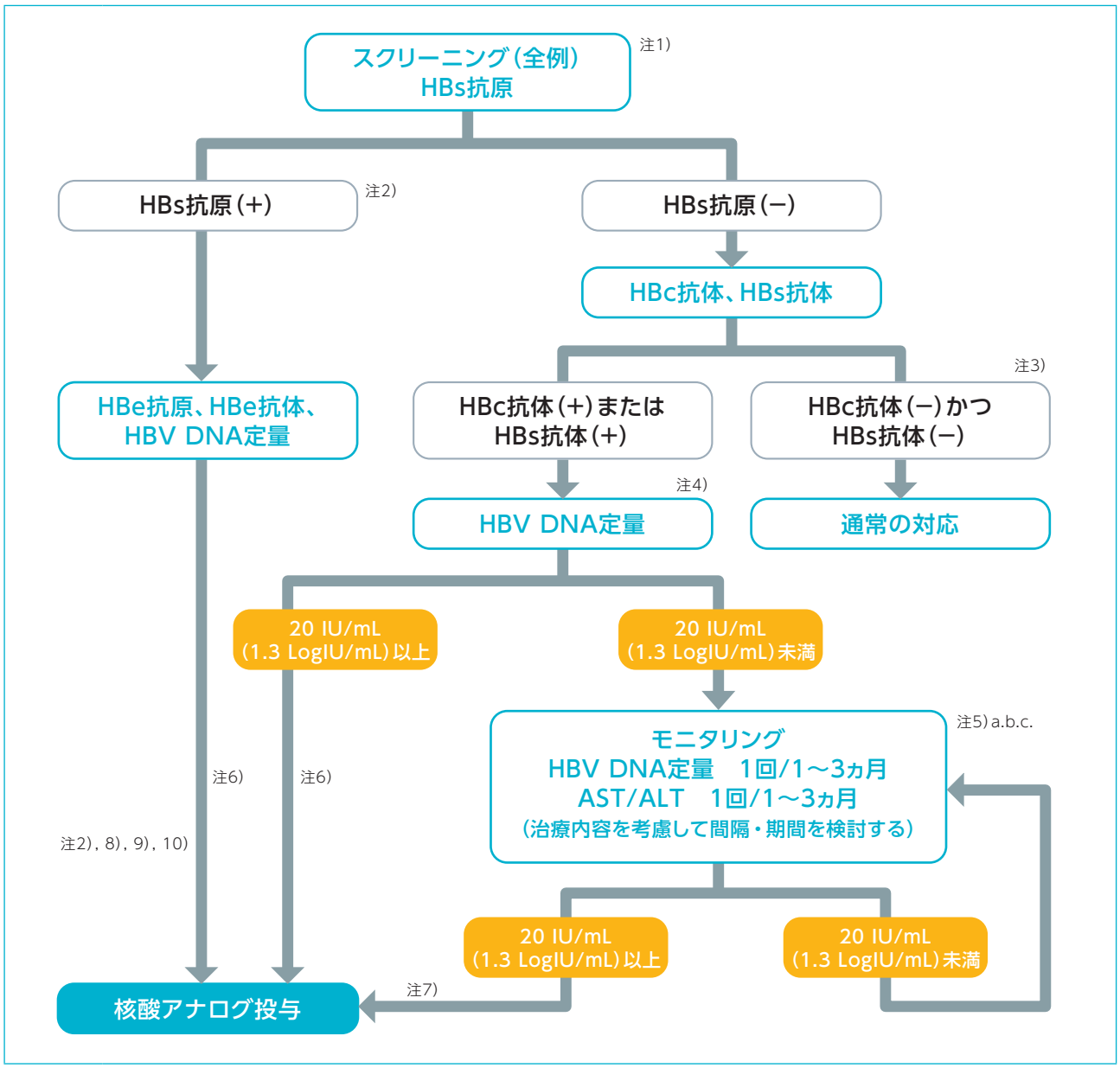
日本呼吸器学会 生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き作成委員会 編集：生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き,2014, P.56
http://fa.jrs.or.jp/guidelines/guidance_respiratory-disease.pdf（2025年4月参照）

B型肝炎

- 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してください。

参考　**免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン**

B型肝炎ウイルス（HBV）感染患者では、免疫抑制薬や副腎皮質ステロイド薬、生物学的製剤等によりHBVが再増殖（HBV再活性化）することがあります。
日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会による「B型肝炎治療ガイドライン」では、HBV再活性化を予防するため、投与前のスクリーニングや定期的なモニタリングを行うこととされています。



投与前の確認事項

補足：血液悪性疾患に対する強力な化学療法中あるいは終了後に、HBs抗原陽性あるいはHBs抗原陰性例の一部においてHBV再活性化によりB型肝炎が発症し、その中には劇症化する症例があり、注意が必要である。また、血液悪性疾患または固形癌に対する通常の化学療法およびリウマチ性疾患・膠原病などの自己免疫疾患に対する免疫抑制療法においてもHBV再活性化のリスクを考慮して対応する必要がある。通常の化学療法および免疫抑制療法においては、HBV再活性化、肝炎の発症、劇症化の頻度は明らかでなく、ガイドラインに関するエビデンスは十分ではない。また、核酸アナログ投与による劇症化予防効果を完全に保証するものではない。

注1）免疫抑制・化学療法前に、HBVキャリアおよび既往感染者をスクリーニングする。HBs抗原、HBc抗体およびHBs抗体を測定し、HBs抗原が陽性のキャリアか、HBs抗原が陰性でHBs抗体、HBc抗体のいずれか、あるいは両者が陽性の既往感染かを判断する。HBs抗原・HBc抗体およびHBs抗体の測定は、高感度の測定法を用いて検査することが望ましい。また、HBs抗体単独陽性（HBs抗原陰性かつHBc抗体陰性）例においても、HBV再活性化は報告されており、ワクチン接種歴が明らかである場合を除き、ガイドラインに従った対応が望ましい。

注2）HBs抗原陽性例は肝臓専門医にコンサルトすること。また、すべての症例において核酸アナログの投与開始ならびに終了にあたって肝臓専門医にコンサルトするのが望ましい。

注3）初回化学療法開始時にHBc抗体、HBs抗体未測定の再治療例および既に免疫抑制療法が開始されている例では、抗体価が低下している場合があり、HBV DNA定量検査などによる精査が望ましい。

注4）既往感染者の場合は、リアルタイムPCR法によりHBV DNAをスクリーニングする。

注5）a. リツキシマブ・オビヌツズマブ（±ステロイド）、フルダラビンを用いる化学療法および造血幹細胞移植：既往感染者からのHBV再活性化の高リスクであり、注意が必要である。治療中および治療終了後少なくとも12ヵ月の間、HBV DNAを月1回モニタリングする。造血幹細胞移植例は、移植後長期間のモニタリングが必要である。

b. 通常の化学療法および免疫作用を有する分子標的治療薬を併用する場合：頻度は少ないながら、HBV再活性化のリスクがある。HBV DNA量のモニタリングは1～3ヵ月ごとを目安とし、治療内容を考慮して間隔および期間を検討する。血液悪性疾患においては慎重な対応が望ましい。

c. 副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬、免疫抑制作用あるいは免疫修飾作用を有する分子標的治療薬による免疫抑制療法：HBV再活性化のリスクがある。免疫抑制療法では、治療開始後および治療内容の変更後（中止を含む）少なくとも6ヵ月間は、月1回のHBV DNA量のモニタリングが望ましい。なお、6ヵ月以降は3ヵ月ごとのHBV DNA量測定を推奨するが、治療内容に応じて迅速診断に対応可能な高感度HBs抗原測定（感度0.005IU/mL）あるいは高感度HBコア関連抗原測定（感度2.1log U/mL）で代用することは可能である。

注6）免疫抑制・化学療法を開始する前、できるだけ早期に核酸アナログ投与を開始する。ことに、ウイルス量が多いHBs抗原陽性例においては、核酸アナログ予防投与中であっても劇症肝炎による死亡例が報告されており、免疫抑制・化学療法を開始する前にウイルス量を低下させておくことが望ましい。

注7）免疫抑制・化学療法中あるいは治療終了後に、HBV DNA量が20IU/mL（1.3LogIU/mL）以上になった時点で直ちに核酸アナログ投与を開始する（20IU/mL未満陽性の場合は、別のポイントでの再検査を推奨する）。また、高感度HBs抗原モニタリングにおいて1IU/mL未満陽性（低値陽性）あるいは高感度HBコア関連抗原陽性の場合は、HBV DNAを追加測定して20IU/mL以上であることを確認した上で核酸アナログ投与を開始する。免疫抑制・化学療法中の場合、免疫抑制薬や免疫抑制作用のある抗腫瘍薬は直ちに投与を中止するのではなく、対応を肝臓専門医と相談する。

注8）核酸アナログは薬剤耐性の少ないETV、TDF、TAFの使用を推奨する。

注9）下記の①か②の条件を満たす場合には核酸アナログ投与の終了が可能であるが、その決定については肝臓専門医と相談した上で行う。
①スクリーニング時にHBs抗原陽性だった症例では、B型慢性肝炎における核酸アナログ投与終了基準を満たしていること。②スクリーニング時にHBc抗体陽性またはHBs抗体陽性だった症例では、(1) 免疫抑制・化学療法終了後、少なくとも12ヵ月間は投与を継続すること。(2) この継続期間中にALT（GPT）が正常化していること（ただしHBV以外にALT異常の原因がある場合は除く）。(3) この継続期間中にHBV DNAが持続陰性化していること。(4) HBs抗原およびHBコア関連抗原も持続陰性化することが望ましい。

注10）核酸アナログ投与終了後少なくとも12ヵ月間は、HBV DNAモニタリングを含めて厳重に経過観察する。経過観察方法は各核酸アナログの使用上の注意に基づく。経過観察中にHBV DNA量が20IU/mL（1.3LogIU/mL）以上になった時点で直ちに投与を再開する。

日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編.「B型肝炎治療ガイドライン（第4版）」2022年6月, p98-100
https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/hepatitis_b.html（2025年4月参照）

投与前チェックリスト

本剤の投与開始前に以下の項目について問診・検査を実施し、患者の状態を確認してください。

診断名		□SLE	□その他	➡ 他の治療法を検討してください。
年齢		□成人	□小児	➡ 本剤は小児への使用経験はなく、安全性は確立していません。
本剤の成分に対する過敏症の既往		□無	□有	➡ 本剤の投与は**禁忌**です。
感染症		□無	□重篤	➡ 本剤の投与は**禁忌**です。
			□重篤以外	➡ 感染症が悪化するおそれがあります。
感染症が疑われる		□無	□有	
妊娠		□無	□有	➡ 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してください。
授乳中		□無	□有	➡ 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してください。
併用薬剤	他の生物製剤との併用	□無	□有	➡ 本剤との併用は避けることが望ましいです。
	タクロリムス、シクロホスファミド	□無	□有	➡ 本剤の併用に対する有効性及び安全性は検討されていません。
	I型インターフェロン製剤	□無	□有	➡ 併用により両剤の効果が減弱するおそれがあります。
結核	活動性	□無	□有	➡ 本剤の投与は**禁忌**です。
	既往歴	□無	□有	➡ 結核を活動化させるおそれがあります。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の上、ご対応ください。
	胸部X線（胸部CT）検査による結核所見	□無	□有	➡ いずれかに該当する場合には、結核の診療経験がある医師に相談の上、原則として本剤投与前に適切な抗結核薬を投与してください。
	結核の治療歴（肺外結核を含む）	□無	□有	
	インターフェロンγ遊離試験	□陰性	□陽性 □判定保留	
	結核患者との濃厚接触歴	□無	□有	
B型肝炎	HBs抗原	□陰性	□陽性	➡ 肝臓専門医にご相談の上、ご対応ください。
	HBc抗体	□陰性	□陽性	➡ いずれかが陽性の場合、本剤の投与開始前にHBV DNA定量検査を行ってください。20IU/mL（1.3LogIU/mL）以上の場合は肝臓専門医にご相談の上、ご対応ください。
	HBs抗体	□陰性	□陽性	

注意すべき事象とその対策

【安全性解析に使用している臨床試験】

本剤の安全性解析は2つの第Ⅲ相臨床試験（TULIP-1試験、TULIP-2試験）のデータを主要併合解析データとして、3つの第Ⅲ相臨床試験（TULIP-1試験、TULIP-2試験、09試験）を長期併合解析データとして用いました。なお、「注意すべき事象とその対策」における発現状況は、全て有害事象の記載です。

第Ⅲ相国際共同試験（D3461C00005試験：TULIP-1試験） 主要併合解析 長期併合解析

対　象	18～70歳の標準治療を受けている中等症から重症のSLE患者457例
方　法	多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験 ●プラセボ群（184例）：プラセボを4週に1回静脈内投与 ●サフネロー300mg群（180例）：サフネロー300mgを4週に1回静脈内投与 ●サフネロー150mg群（93例）：サフネロー150mgを4週に1回静脈内投与 治療期間：52週間（最終投与は48週）

※サフネローの150mg投与は国内未承認

第Ⅲ相国際共同試験（D3461C00004試験：TULIP-2試験） 主要併合解析 長期併合解析

対　象	18～70歳の標準治療を受けている中等症から重症の自己抗体陽性のSLE患者362例（日本人43例）
方　法	多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験 ●プラセボ群（182例、日本人19例）：プラセボを4週に1回静脈内投与 ●サフネロー群（180例、日本人24例）：サフネロー300mgを4週に1回静脈内投与 治療期間：52週間（最終投与は48週）

第Ⅲ相国際共同試験（D3461C00009試験〔09試験〕） 長期併合解析

対　象	TULIP-1試験又はTULIP-2試験を完了した患者
方　法	多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験 ●プラセボ群（113例、TULIP-1試験及びTULIP-2試験でプラセボの投与を受けていた患者はサフネロー群又はプラセボ群に1：1の比で無作為割付け）：プラセボを4週に1回静脈内投与 ●サフネロー群（443例、TULIP-1試験及びTULIP-2試験でサフネローの投与を受けていた患者は300mgで投与を継続、TULIP-1試験及びTULIP-2試験でプラセボの投与を受けていた患者はサフネロー群又はプラセボ群に1：1の比で無作為割付け）：サフネロー300mgを4週に1回静脈内投与 治療期間：156週間

※2021年9月時点で継続中/2020年3月19日データカットオフ

重篤な感染症

注意事項

- 本剤は免疫調整作用を有する薬剤であることから、肺炎、敗血症、結核等の重篤な感染症があらわれることがあります。
- 本剤の投与に際しては十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意してください。本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合は、速やかに適切な処置を行い、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止してください。
- 発熱、倦怠感等があらわれた場合には速やかに主治医に相談するよう、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」等を使用してご指導ください。
- 本剤投与中に結核の活動性が確認された場合は本剤の投与を中止してください。
- 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部X線上結核治癒所見のある患者）では、結核を活動化させるおそれがあるので、胸部X線検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意してください。

発現状況

- 重篤な感染症の発現割合は、サフネロー300mg群で16/360例（4.4%）、プラセボ群で22/365例（6.0%）であり、サフネロー300mg群及びプラセボ群で同程度でした（**表2**）。なお、日本人集団ではサフネロー300mg群における重篤な感染症の発現はありませんでした。
- 主要併合解析において非重篤も含めた感染症全般（器官別大分類「感染症および寄生虫症」）の発現割合は、プラセボ群（57.8%）と比較してサフネロー300mg群（71.7%）で高かったものの、発現した感染症の重症度は、いずれの投与群でもほとんどが軽度又は中等度でした（**表1**）。
- サフネロー300mg群における肺炎の死亡例2例の経過を以下に示します。なお、症例1は治験医師により本剤との因果関係ありと報告された症例、症例2は本剤との因果関係は否定されています。

  症例1：53歳女性。メトトレキサートの併用あり。8回目の投与の23日後に重度の肺炎により入院し、その2日後に死亡した。死因は重度の肺炎及びSLEによる敗血症性ショックと報告された。

  症例2：65歳女性。2回目の投与3日後、患者は過去1ヵ月間の進行性の呼吸困難、腹痛、及び便秘を報告した。不完全な腸閉塞が疑われ、外科的介入は拒否された。患者は約1ヵ月間に3つの病院に入院し、肺炎を発症した。挿管による人工呼吸が行われた。2回目の投与の35日後、患者は呼吸状態が悪化し死亡した。
- 長期併合解析での重篤な感染症の曝露期間で補正した有害事象の発現率は、サフネロー300mg群で4.2/100人・年、プラセボ群で6.0/100人・年であり、1年ごとの評価では、いずれの投与群でも経時的な変化は認められませんでした（**表3**）。
- 主要併合解析における日和見感染の報告は1例であり、非重篤なマイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染が報告されました。

重篤な感染症

表1 器官別大分類「感染症および寄生虫症」の重症度別の発現割合（主要併合解析：安全性解析対象集団）

	サフネロー300mg群（N=360）		
	発現例数（%）	総曝露期間（年）	曝露期間で補正した有害事象の発現率（/100人・年）
全有害事象	258（71.7）	170.0	151.8
軽度	148（41.1）	186.4	79.4
中等度	98（27.2）	273.9	35.8
重度	12（3.3）	322.8	3.7

MedDRA ver. 22.1

表2 試験期間中※の重篤な感染症（主要併合解析：安全性解析対象集団）

	サフネロー300mg群（N=360）		
	発現例数（%）	総曝露期間（年）	曝露期間で補正した有害事象の発現率（/100人・年）
死亡を含む全有害事象	16（4.4）	320.6	5.0
治験薬の投与中止に至った有害事象	2（0.6）	326.0	0.6
肺炎	6（1.7）	324.6	1.8
虫垂炎	2（0.6）	325.5	0.6
ウイルス性胃腸炎	2（0.6）	325.1	0.6
四肢膿瘍	1（0.3）	325.5	0.3
気管支炎	1（0.3）	325.7	0.3
蜂巣炎	1（0.3）	325.5	0.3
憩室炎	1（0.3）	326.0	0.3
胃腸炎	1（0.3）	326.0	0.3
陰部ヘルペス	1（0.3）	325.5	0.3
帯状疱疹	1（0.3）	325.2	0.3
ウイルス性髄膜炎	1（0.3）	326.0	0.3
急性腎盂腎炎	1（0.3）	325.3	0.3
尿路感染	1（0.3）	325.8	0.3

MedDRA ver. 22.1
※：治験薬の初回投与日から試験終了日までの間に発現した有害事象

表3 期間別の投与期間中※の重篤な感染症（長期併合解析：安全性解析対象集団）

	サフネロー300mg群（N=360）		
	発現例数／各期間における投与例数（%）	総曝露期間（年）	曝露期間で補正した有害事象の発現率（/100人・年）
全投与期間	35/360（9.7）	831.3	4.2
1年時	16/360（4.4）	320.0	5.0
2年時	10/277（3.6）	243.3	4.1
3年時	10/237（4.2）	204.6	4.9
4年時以降	0/157	91.3	0

MedDRA ver. 22.1
※：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／死亡日のいずれか早い日までの間に発現した有害事象

帯状疱疹

注意事項

- 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」等を使用して患者に帯状疱疹の説明を行い、皮膚に痛みを伴う発疹やしびれなどがあらわれた場合には、次の受診日を待たずに病院に連絡するようご指導ください。
- 帯状疱疹（播種性帯状疱疹を含む）の徴候や症状が認められた場合には、本剤の投与を中断し、できるだけ早期に抗ウイルス薬の投与を開始してください。
- 帯状疱疹の予防や症状軽減のために、ワクチンの活用もご検討ください。ただし、本剤投与中の生ワクチン接種は、感染症の発現リスクを否定できないため、本剤投与前にワクチン接種を完了し、本剤投与中は生ワクチン接種を行わないでください。

発現状況

- 主要併合解析において、帯状疱疹の発現はサフネロー300mg群で23/360例（6.4%）及びプラセボ群で5/365例（1.4%）であり（**表5**）、プラセボ群と比較してサフネロー300mg群で高い結果でした。サフネロー300mg群で帯状疱疹を発現した23例のラインリストを**表4**に示します。23例のうち22例は軽度又は中等度でした。日本人集団ではサフネロー300mg群の3例に帯状疱疹が発現し、そのうち1例（帯状疱疹発現症例ラインリストにおける症例5）は重篤（入院）でした。
- 主要併合解析において、サフネロー300mg群で発現した帯状疱疹は約半数（12/23例）が投与後12週以内に発現しました（**表6**）。また、長期併合解析において、サフネロー300mg群での帯状疱疹の曝露期間で補正した有害事象の発現率は、投与後1年時までで最も高く（7.3/100人・年）、投与後2年時から4年時に減少しました（**表7**）。
- 主要併合解析において、播種性帯状疱疹を発現した2症例（帯状疱疹発現症例ラインリスト〔**表4**〕における症例3及び症例5）の経過は以下のとおりです。いずれの症例も、治験医師により本剤との因果関係ありと報告されました。

  症例3：帯状疱疹の既往あり。ステロイド10mg/日及びヒドロキシクロロキンを併用。播種性帯状疱疹が左側皮膚分節T5及びT6に発現し、抗ウイルス薬の治療により後遺症なく回復。なお、本症例は3つ以下の隣接した神経支配領域における発現のため局所性に分類されるが、治験医師により播種性帯状疱疹と報告されたため、播種性帯状疱疹として分類している。

  症例5：帯状疱疹の既往なし。ステロイド15mg/日及びミコフェノール酸モフェチルを使用していた。播種性帯状疱疹を左側及び中央皮膚分節C2、C4、T2に発現し、抗ウイルス薬の治療にて回復したが、皮膚症状回復30日後も神経痛が残った。
- MUSE試験（第Ⅱ相国際共同試験）のサフネロー300mgの投与を受けた患者において内臓播種性帯状疱疹が1例認められています。

  症例：本剤2回目の投与後に横断性脊髄炎を発現し本剤を中止。皮膚症状はなかったものの脳脊髄液PCRで水痘帯状疱疹ウイルス陽性であり、抗ウイルス薬と高用量ステロイド治療で後遺症なく回復した。

帯状疱疹

表4 主要併合解析のサフネロー300mg群における帯状疱疹発現症例ラインリスト

症例	年齢	発現状態	重篤性	治験薬の投与中止	重症度	経口コルチコステロイドの投与量(mg/日)	免疫抑制薬・抗マラリア薬の併用/(該当する場合は)薬剤名	帯状疱疹の既往歴	抗ウイルス薬の治療	転帰/(該当する場合は)後遺症
1	30代	局所性	非重篤	非該当	軽度	12.5	あり/ミコフェノール酸モフェチル※1、アザチオプリン	なし	あり	回復
2	20代	局所性	非重篤	非該当	中等度	20	あり/アザチオプリン、ヒドロキシクロロキン	なし	あり	回復
3	40代	播種性	非重篤	非該当	中等度	10	あり/ヒドロキシクロロキン	あり	あり	回復
4	30代	局所性	非重篤	非該当	中等度	0	あり/ヒドロキシクロロキン	なし	あり	回復
5	40代	播種性	重篤	非該当	中等度	15	あり/ミコフェノール酸モフェチル※1	なし	あり	回復/皮膚症状回復30日後も持続する神経痛
6	30代	局所性	非重篤	非該当	軽度	8.75	あり/ヒドロキシクロロキン	あり	あり	回復
7	30代	局所性	非重篤	非該当	中等度	0	あり/ヒドロキシクロロキン、メトトレキサート※2	あり	あり	回復/皮膚症状回復30日後も持続する神経痛
8	50代	局所性	非重篤	非該当	中等度	25	あり/ヒドロキシクロロキン、メトトレキサート※2	なし	あり	回復/患部の感覚変化
9	20代	局所性	非重篤	非該当	中等度	0	あり/アザチオプリン、パマキン※3	なし	あり	回復/皮膚症状回復30日後も持続する神経痛、細菌重感染、瘢痕及び色素沈着、患部の感覚変化
10	40代	局所性	非重篤	非該当	軽度	7.5	なし	なし	あり	回復
11	50代	局所性	非重篤	非該当	軽度	3	あり/アザチオプリン、ヒドロキシクロロキン	なし	あり	回復
12	30代	局所性	非重篤	非該当	軽度	12.5	あり/ミコフェノール酸モフェチル※1、トファシチニブ※2、トファシチニブ徐放性製剤※3、ヒドロキシクロロキン	あり	あり	回復

症例	年齢	発現状態	重篤性	治験薬の投与中止	重症度	経口コルチコステロイドの投与量(mg/日)	免疫抑制薬・抗マラリア薬の併用/(該当する場合は)薬剤名	帯状疱疹の既往歴	抗ウイルス薬の治療	転帰/(該当する場合は)後遺症
13	30代	局所性	非重篤	非該当	軽度	2.5	あり/ミコフェノール酸モフェチル※1、ヒドロキシクロロキン	なし	あり	回復
14	40代	局所性	非重篤	非該当	重度	5	あり/メトトレキサート※2、ヒドロキシクロロキン	なし	あり	回復
15	30代	局所性	非重篤	非該当	中等度	7.5	あり/ヒドロキシクロロキン	なし	あり	回復/皮膚症状回復30日後も持続する神経痛
16	40代	局所性	非重篤	非該当	軽度	12.5	あり/メトトレキサート※2	なし	あり	回復/瘢痕及び色素沈着
17	40代	局所性	非重篤	非該当	中等度	20	あり/アザチオプリン、ヒドロキシクロロキン	なし	あり	回復/瘢痕及び色素沈着
18	20代	局所性	非重篤	該当	中等度	30	あり/メトトレキサート※2	なし	あり	回復
19	40代	局所性	非重篤	非該当	中等度	3	なし	なし	あり	回復
20	20代	局所性	非重篤	該当	中等度	5	あり/ミコフェノール酸モフェチル※1、ヒドロキシクロロキン	なし	あり	回復
21	30代	局所性	非重篤	非該当	軽度	2	あり/アザチオプリン、ヒドロキシクロロキン	なし	あり	回復
22	30代	局所性	非重篤	非該当	中等度	0	あり/ミコフェノール酸モフェチル※1	なし	あり	回復/帯状疱疹後神経痛
23	50代	局所性	非重篤	非該当	中等度	2	あり/アザチオプリン、ヒドロキシクロロキン	なし	あり	回復/皮膚症状回復30日後も持続する神経痛、患部の感覚変化、脳神経及び末梢神経麻痺

※1：本邦における適応はループス腎炎。
※2：本邦においてSLEの適応なし。
※3：国内未承認

帯状疱疹

表5 試験期間中の帯状疱疹（主要併合解析：安全性解析対象集団）

		サフネロー300mg群（N=360）		
		発現例数（%）	総曝露期間（年）	曝露期間で補正した有害事象の発現率（/100人・年）
全有害事象		23（6.4）	314.9	7.3
死亡に至った有害事象		0	326.0	0
死亡を含む重篤な有害事象		1（0.3）	325.2	0.3
治験薬の投与中止に至った有害事象		2（0.6）	325.9	0.6
重症度（最大時）	軽度	8（2.2）	314.9	2.5
	中等度	14（3.9）	318.9	4.4
	重度	1（0.3）	326.0	0.3
局所性で皮膚症状を呈する帯状疱疹※1		18（5.0）	316.6	5.7
皮膚播種性帯状疱疹※2		2（0.6）	324.7	0.6
内臓播種性帯状疱疹※3		0	326.0	0

MedDRA ver. 22.1
※1：3つ以下の隣接した神経支配領域における皮膚病変（片側性）。
※2：4つ以上の隣接した神経支配領域における皮膚病変、又はskip lesions（非隣接性や両側性を含む）。
※3：肺炎、肝炎、髄膜脳炎等の内臓合併症。

表6 期間別の投与期間中の帯状疱疹（主要併合解析：安全性解析対象集団）

	サフネロー300mg群（N=360）
	発現例数/各期間における投与例数（%）
全投与期間	23/360（6.4）
12週以内	12/360（3.3）
12～24週	2/346（0.6）
24～36週	5/325（1.5）
36～48週	3/311（1.0）
48～52週	1/298（0.3）

MedDRA ver. 22.1

表7 期間別の投与期間中の帯状疱疹（長期併合解析：安全性解析対象集団）

	サフネロー300mg群（N=360）		
	発現例数/各期間における投与例数（%）	総曝露期間（年）	曝露期間で補正した有害事象の発現率（/100人・年）
全投与期間	42/360（11.7）	814.1	5.2
1年時	23/360（6.4）	314.1	7.3
2年時	10/277（3.6）	243.5	4.1
3年時	8/237（3.4）	205.5	3.9
4年時以降	2/157（1.3）	90.6	2.2

MedDRA ver. 22.1

アナフィラキシー

注意事項

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないでください。
- 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います。重篤な経過をたどることがあるため、徴候や症状の発現に注意してください。

発現状況

- 主要併合解析のサフネロー300mg群ではアナフィラキシーの報告はないものの、TULIP-1試験のサフネロー150mg群の1例に重篤なアナフィラキシーが発現しました。本症例は治験薬の初回投与時に発疹及びそう痒症を発現し、2回目の投与時に喘鳴、潮紅、及び呼吸困難が発現し、皮膚症状が再発しました。患者はアナフィラキシーの治療を受け、1日後に回復しました。
- 主要併合解析における過敏症の発現は、プラセボ群3/365例(0.8%)、サフネロー300mg群12/360例(3.3%)でした。全て軽度又は中等度であり、サフネロー300mg群で発現した過敏症はいずれも無処置で消失又は対症療法により消失しました。なお、サフネロー300mg群の1例に重篤な過敏症が発現しました。

悪性腫瘍

注意事項

- 本剤との因果関係は明らかではありませんが、悪性腫瘍の発現が報告されていますので、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」等を使用して患者に十分説明した上で本剤を投与してください。

発現状況

- 主要併合解析において、サフネロー300mg群で5/360例（1.4%）及びプラセボ群で3/365例（0.8%）に悪性腫瘍が認められました（**表8**）。なお、EBウイルスに関連する有害事象は報告されていません。日本人集団ではサフネロー300mg群における発現はありませんでした。
- 長期併合解析では、サフネローの長期投与において悪性腫瘍の発現割合に変化は認められず、投与期間中に発現した悪性腫瘍の1年ごとの経時的な評価に傾向は認められませんでした（**表9**）。

表8 試験期間中の悪性腫瘍の種類別の要約（主要併合解析：安全性解析対象集団）

	サフネロー300mg群（N=360）		
	発現例数（%）	総曝露期間（年）	曝露期間で補正した有害事象の発現率（/100人・年）
全悪性腫瘍	5（1.4）	347.6	1.4
非血液学的悪性腫瘍			
浸潤性乳管癌※	1（0.3）	350.1	0.3
口唇扁平上皮癌※	1（0.3）	350.0	0.3
扁平上皮癌	1（0.3）	349.2	0.3
悪性リンパ腫			
B細胞性リンパ腫	1（0.3）	349.8	0.3
悪性皮膚腫瘍			
皮膚有棘細胞癌	1（0.3）	349.1	0.3

MedDRA ver. 22.1
※：最終投与28日より後に発現したため、下表の長期併合解析1年時には含まれない。

表9 期間別の投与期間中の悪性腫瘍（長期併合解析：安全性解析対象集団）

	サフネロー300mg群（N=360）		
	発現例数/各期間における投与例数（%）	総曝露期間（年）	曝露期間で補正した有害事象の発現率（/100人・年）
全投与期間	4/360（1.1）	866.8	0.5
1年時	3/360（0.8）	323.5	0.9
2年時	1/277（0.4）	246.5	0.4
3年時	0/237	209.2	0
4年時以降	0/157	91.3	0

B型肝炎ウイルスの再活性化

注意事項

- 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、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してください。

発現状況

- 主要併合解析※において、サフネロー300mg群においてB型肝炎ウイルスの再活性化は認められていません。

※：TULIP-1試験及びTULIP-2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（HBV DNA）が陽性の患者は除外されています。スクリーニング時にHBcAb陽性かつHBV DNAが検出限界以下であった患者については、3ヵ月毎にHBV DNAの定量を実施することとなっており、HBV DNA測定値が検出限界以下に保たれている場合のみ治験継続可能でした。

免疫原性

注意事項

- 本剤はIFNAR1に結合するヒト型IgG1κ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ります。
- 臨床試験ではADA陽性となった患者の例数は少なく、ADA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ありません。

発現状況

- TULIP-1試験及びTULIP-2試験の本剤300mg群のうち、ADAが評価可能な359例中6例（1.7%）は本剤投与後※にADAが発現し、1例（0.3%）に中和抗体が検出されました。

※：ベースライン（BL）で陰性／欠測かつBL後に陽性

安全性情報

第Ⅲ相臨床試験の主要併合解析（TULIP-1試験及びTULIP-2試験）

●主要併合解析においてサフネロー300mg群でみられた副作用（試験期間中）

主要併合解析の安全性解析対象集団におけるサフネロー300mg群の副作用発現率は37.2%（134/360例）であり、主な副作用は注入に伴う反応10.0%、上気道感染5.8%、帯状疱疹5.6%、上咽頭炎4.7%、過敏症3.3%等でした。

副作用	発現例数（%）
全副作用	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）

MedDRA ver. 22.1

副作用	発現例数（%）
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）
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）

副作用	発現例数（%）
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）

安全性情報

●主要併合解析においてサフネロー300mg群で発現割合が2%以上の有害事象（試験期間中）

主要併合解析の安全性解析対象集団におけるサフネロー300mg群で発現割合2%以上の有害事象は以下のとおりでした。

有害事象	サフネロー300mg群 (N=360)			プラセボ群 (N=365)		
	発現例数 (%)	総曝露期間 (年)	曝露期間で補正した有害事象の発現率 (/100人・年)	発現例数 (%)	総曝露期間 (年)	曝露期間で補正した有害事象の発現率 (/100人・年)
上咽頭炎	64 (17.8)	289.7	22.1	41 (11.2)	296.9	13.8
上気道感染	61 (16.9)	293.2	20.8	36 (9.9)	297.8	12.1
尿路感染	42 (11.7)	304.3	13.8	52 (14.2)	291.8	17.8
注入に伴う反応	41 (11.4)	294.2	13.9	27 (7.4)	296.9	9.1
気管支炎	38 (10.6)	307.2	12.4	17 (4.7)	312.2	5.4
頭痛	26 (7.2)	310.9	8.4	32 (8.8)	302.5	10.6
帯状疱疹	23 (6.4)	314.9	7.3	5 (1.4)	316.0	1.6
背部痛	21 (5.8)	315.4	6.7	16 (4.4)	310.0	5.2
咳嗽	21 (5.8)	312.5	6.7	13 (3.6)	312.6	4.2
関節痛	20 (5.6)	312.9	6.4	8 (2.2)	315.6	2.5
副鼻腔炎	20 (5.6)	314.9	6.4	21 (5.8)	311.2	6.7
嘔吐	18 (5.0)	317.6	5.7	10 (2.7)	313.3	3.2
悪心	16 (4.4)	317.6	5.0	22 (6.0)	307.4	7.2
口腔ヘルペス	15 (4.2)	316.9	4.7	10 (2.7)	312.7	3.2
咽頭炎	14 (3.9)	319.0	4.4	16 (4.4)	310.3	5.2
過敏症	13 (3.6)	317.1	4.1	3 (0.8)	317.4	0.9
肺炎	13 (3.6)	321.2	4.0	12 (3.3)	316.2	3.8
気道感染	13 (3.6)	318.4	4.1	2 (0.5)	317.4	0.6
下痢	11 (3.1)	319.8	3.4	21 (5.8)	309.4	6.8
ウイルス性胃腸炎	11 (3.1)	318.9	3.4	5 (1.4)	316.9	1.6
うつ病	10 (2.8)	320.7	3.1	8 (2.2)	314.7	2.5
不安	9 (2.5)	321.4	2.8	7 (1.9)	315.0	2.2
胃腸炎	9 (2.5)	321.4	2.8	10 (2.7)	314.2	3.2
四肢痛	9 (2.5)	322.3	2.8	2 (0.5)	318.6	0.6
節足動物咬傷	8 (2.2)	322.2	2.5	4 (1.1)	316.7	1.3
胃食道逆流性疾患	8 (2.2)	322.1	2.5	11 (3.0)	313.0	3.5
鉄欠乏性貧血	8 (2.2)	323.5	2.5	6 (1.6)	316.0	1.9
末梢性浮腫	8 (2.2)	321.1	2.5	4 (1.1)	317.0	1.3

MedDRA ver. 22.1

●第Ⅲ相臨床試験の日本人集団におけるサフネロー300mg群の副作用（試験期間中）

TULIP-2試験の日本人集団（Full analysis set）におけるサフネロー300mg群の副作用発現率は54.2%（13/24例）であり、主な事象は上咽頭炎25.0%、帯状疱疹12.5%、上気道感染12.5%等でした。
なお、TULIP-1試験には日本人症例は含まれていません。

サフネロー300mg群（N=24）	
副作用	発現例数（%）
全副作用	13（54.2）
感染症および寄生虫症	
上咽頭炎	6（25.0）
帯状疱疹	3（12.5）
上気道感染	3（12.5）
体部白癬	1（4.2）
胃腸炎	1（4.2）
単純ヘルペス	1（4.2）
咽頭炎	1（4.2）
足部白癬	1（4.2）
免疫系障害	
造影剤反応	1（4.2）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
上気道の炎症	1（4.2）
生殖系および乳房障害	
無月経	1（4.2）
子宮頚部上皮異形成	1（4.2）
傷害、中毒および処置合併症	
注入に伴う反応	1（4.2）

MedDRA ver. 21.0

その他参考情報

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いました。

●使用制限薬剤の規定の変更

TULIP-1試験及びTULIP-2試験においては、ステロイド、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ました。しかし、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ました。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、変更を行いました。主な変更点は**表10**のとおりです。

表10 使用制限薬剤に関する規定の主な変更点

使用制限薬剤	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週目の評価の前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週目の評価の前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週目の経口GC用量と比較して、投与40週目以降に経口GCが増量された場合は非達成例と定義していた。 **(解析)** 投与1日目の経口GC用量と比較して、投与40週目以降に経口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週目以降は、投与40週目の経口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週目の経口GC用量と比較して、投与40週目以降に経口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

使用制限薬剤	TULIP-1試験		TULIP-2試験	
	変更前	変更後	変更前	変更後
グルココルチコイド（GC）	（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、以降全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週目の前に短期間の経口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全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週目の前に短期間の経口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、以降の全ての有効性評価で非達成例と判定する。	（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、以降の全ての有効性評価で非達成例と判定する。	（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週目以降に投与1日目を上回る経口GCの増量が必要となった患者は、以降の全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：短期間の経口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5mg/日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

その他参考情報

●主要評価項目を含む有効性評価項目の変更

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ましたが、プラセボ群とサフネロー300mg群の間に統計的に有意な差は認められませんでした。しかし、他の有効性評価指標（グルココルチコイド〔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ました。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、**表11**のように、TULIP-2試験において主要評価項目をSRI (4) よりBICLAに変更しました。SRI (4) とBICLAの基準の比較を**表12**に示します。

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**表13**に示します。

表11 主な有効性評価項目と変更点

評価項目	TULIP-1試験	TULIP-2試験	
		変更前	変更後
主要評価項目	SRI (4) 達成率 (投与52週時)	SRI (4) 達成率 (投与52週時)	BICLA達成率 (投与52週時)
重要な副次的評価項目 (多重性を調整)	GCの減量達成例の割合※1 (投与52週時)		
	CLASI達成率※2 (投与12週時)		

SRI (4)：SLE Responder Index-4
CLASI：Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index
※1：ベースラインのGC使用量が10mg/日以上の患者において投与40～52週時のGC使用量が7.5mg/日以下に減量できた患者
※2：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

表12 SRI (4) とBICLAの基準の比較

評価指標	SRI (4) (SLE Responder Index-4)	BICLA (BILAG based Composite Lupus Assessment)
以下を全て満たす場合に達成例と判断		
SLEDAI-2Kスコア	ベースラインから4点以上改善（減少）する	悪化（0点を超えるベースラインからの増加）がない
BILAG-2004	●新たなAスコア又は新たな2つ以上のBスコアの発生が認められない	●AスコアがB/C/Dへ、BスコアがC/Dへそれぞれ減少し、他の臓器において悪化が認められない ●新たなAスコア又は新たな2つ以上のBスコアの発生が認められない
PGAスコア	3ポイントPGA VASスコアの0.3以上の増加が認められない	
治験薬	治験薬を中止していない	
使用制限薬剤	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	

PGA：Physician's Global Assessment
VAS: Visual Analogue Scale

Morand EF, et al. N Engl J Med. 2020; 382: 211-221

表13 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	サフネロー300mg	プラセボ	サフネロー300mg	プラセボ	サフネロー300mg	プラセボ	サフネロー300mg	プラセボ
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%信頼区間	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%信頼区間	−14.2, 5.8		−4.2, 16.2		1.9, 22.0		8.1, 28.3	
p値[a)]	0.4118		—		—		—	
投与52週時の経口コルチコステロイド減量達成率	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)
日本人部分集団								
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週時の経口コルチコステロイド減量達成率	—	—	—	—	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、表10の使用制限薬剤の「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使用制限薬剤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。
%（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検定

第Ⅲ相臨床試験の主な選択・除外基準

主な選択基準

- 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抗体検査陽性または抗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全て満たす患者。
  - 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）、または少なくとも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（ステロイド、抗マラリア薬及び免疫抑制薬等）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日目に中等度または重度の疾患活動性を有していた患者。

主な除外基準

- 活動性かつ重症のループス腎炎※1また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/または高用量グルココルチコイドの静脈内投与によるパルス療法、また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、活動性の重症または不安定な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、急性脳卒中または卒中症候群、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と筋炎また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、また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炎症性関節また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また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）、または、入院また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型または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、または試験登録前の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または基底細胞癌または投与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。
- 妊娠中または授乳中の女性。

第Ⅲ相臨床試験の主な患者背景

第Ⅲ相臨床試験の主要併合解析（TULIP-1試験及びTULIP-2試験）の主な患者背景は以下の表に示すとおりでした。試験前に多く使用されていたSLE疾患修飾治療薬は、合成疾患修飾性抗リウマチ薬（アザチオプリン32.4%、メトトレキサート32.1%、ミコフェノール酸モフェチル20.5%、及びシクロホスファミド12.3%など）及び生物学的製剤（ベリムマブ9.6%及びリツキシマブ1.9%など）でした。

		TULIP-1試験		TULIP-2試験	
		サフネロー300mg群 (N=180)	プラセボ群 (N=184)	サフネロー300mg群 (N=180)	プラセボ群 (N=182)
年齢（歳）	平均値（SD）	42.0 (11.99)	41.0 (12.30)	43.1 (11.95)	41.1 (11.47)
	中央値	40.5	41.0	44.0	42.0
	最小値	18	18	18	19
	最大値	68	69	69	66
性別 例数（%）	女性	165（91.7）	171（92.9）	168（93.3）	170（93.4）
	男性	15（8.3）	13（7.1）	12（6.7）	12（6.6）
BMI 例数（%）	28kg/m^{2}以下	98（54.4）	109（59.2）	107（59.4）	114（62.6）
	28kg/m^{2}超	82（45.6）	75（40.8）	73（40.6）	68（37.4）
人種 例数（%）	白人	125（69.4）	137（74.5）	110（61.1）	107（58.8）
	黒人または アフリカ系アメリカ人	29（16.1）	23（12.5）	17（9.4）	25（13.7）
	アジア人	11（6.1）	5（2.7）	30（16.7）	30（16.5）
	ハワイ先住民または 他の太平洋諸島民	0	0	0	0
	アメリカンインディアン またはアラスカ先住民	0	1（0.5）	4（2.2）	1（0.5）
	その他	15（8.3）	18（9.8）	11（6.1）	11（6.0）
	不明または複数の カテゴリに該当	0	0	8（4.4）	8（4.4）
SLEDAI-2K	スコア10点未満、 例数（%）	55（30.6）	49（26.6）	51（28.3）	51（28.0）
	スコア10点以上、 例数（%）	125（69.4）	135（73.4）	129（71.7）	131（72.0）
	平均値（SD）	11.3（4.04）	11.5（3.50）	11.4（3.64）	11.5（3.88）
	中央値	10.0	10.5	11.0	10.0
	最小値	4	6	6	4
	最大値	32	24	25	26
SLEと診断されてから ランダム化までの 期間（月）	平均値（SD）	116.2 (97.00)	103.4 (90.29)	130.2 (109.28)	107.7 (99.16)
	中央値	88.0	79.5	94.5	78.0
	最小値	0	4	6	6
	最大値	450	503	555	494

			TULIP-1試験		TULIP-2試験	
			サフネロー300mg群 (N=180)	プラセボ群 (N=184)	サフネロー300mg群 (N=180)	プラセボ群 (N=182)
ベースライン時のSLE関連併用薬としての経口コルチコステロイド	投与量※1	10mg/日未満、例数(%)	47(26.1)	51(27.7)	54(30.0)	68(37.4)
		10mg/日以上、例数(%)	103(57.2)	102(55.4)	87(48.3)	83(45.6)
		平均値(mg/日)(SD)	12.83(11.950)	11.89(7.712)	10.62(6.384)	10.73(7.633)
		中央値(mg/日)	10.00	10.00	10.00	10.00
		最小値(mg/日)	2.0	2.5	1.0	1.0
		最大値(mg/日)	99.0	40.0	40.0	40.0
	グルココルチコイド単独使用、例数(%)		25(13.9)	21(11.4)	31(17.2)	17(9.3)
ベースライン時の抗マラリア薬の使用	例数(%)		124(68.9)	134(72.8)	119(66.1)	133(73.1)
ベースライン時の合成疾患修飾治療薬の使用 例数(%)	アザチオプリン		32(17.8)	34(18.5)	30(16.7)	27(14.8)
	メトトレキサート※2		22(12.2)	38(20.7)	34(18.9)	35(19.2)
	ミコフェノール酸モフェチル		31(17.2)	22(12.0)	23(12.8)	23(12.6)
	ミゾリビン		0	0	4(2.2)	3(1.6)

※1：経口コルチコステロイド使用なしの患者を除外。
※2：本邦においてSLEの適応なし。

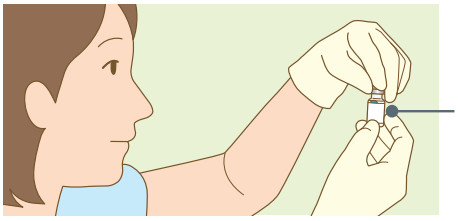
サフネローの調製及び点滴方法

〈用意するもの〉
- サフネローのバイアル（1本）
- 注射筒　●注射針　●無菌の蛋白結合性の低い0.2μmまたは0.22μmインラインフィルター
- 生理食塩液50mLまたは100mLを含む点滴バッグ
- 生理食塩液（投与終了時）

1 調製前の確認

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

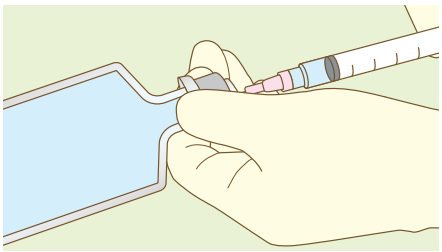
濁り、変色または不溶性異物が認められる場合は使用しないでください



バイアルを振盪しないでください

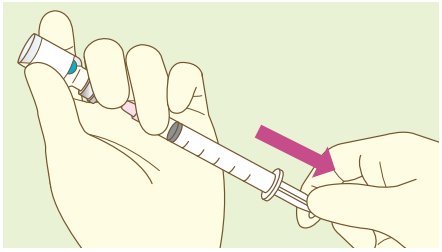
2 薬剤の調製

①生理食塩液50mLまたは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り、廃棄する

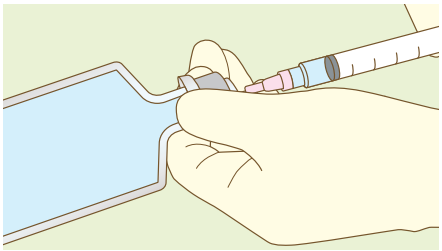


②サフネロー2mLをバイアルから抜き取る

本剤のバイアルは1回使い切りであり、保存剤を含みません
バイアル中の残液は廃棄してください

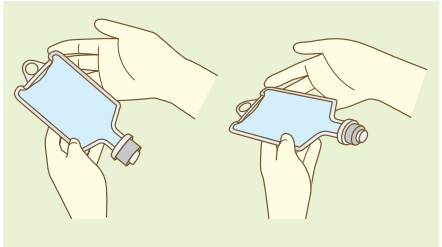


③抜き取ったサフネロー2mLを生理食塩液の点滴バッグに注入する



④ゆっくり反転させて混和する

点滴バッグを振盪しないでください



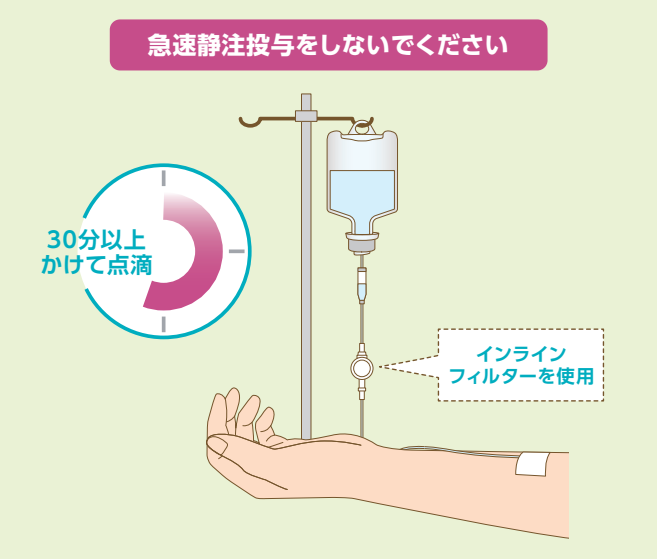
調製後の注意点

- 調製後は、速やかに使用してください。
- 希釈液をすぐに使用せず保存する場合は、以下の対応をお願いします。
  ①室温保存の場合、4時間以内に投与を開始。
  ②2～8℃で保存した場合は、24時間以内に投与を開始。室温に戻してから投与。

3 点滴

- 無菌の蛋白結合性の低い0.2μmまたは0.22μmインラインフィルターを使用する
- 他の注射剤・輸液等と混合せず、独立したラインにより、30分以上かけて点滴静注する
- 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

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ます



製造販売元［資料請求先］
アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号
TEL 0120-189-115
（問い合わせフリーダイヤル　メディカルインフォメーションセンター）

SPN_TSD@D
2025年5月作成