サフネロー一点滴静注 300mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアストラゼネカ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

アストラゼネカ株式会社

第 1 部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：アニフロルマブ（遺伝子組換え）

版番号：[redacted]

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯
アニフロルマブ（遺伝子組換え）

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次

目次 2
1.5.1　起原又は発見の経緯 3
1.5.2　申請効能について 3
1.5.3　開発の経緯 3
1.5.3.1　原薬及び製剤 3
1.5.3.2　非臨床試験 3
1.5.3.3　臨床試験 3
1.5.4　アニフロルマブの臨床的有用性 3
1.5.5　申請効能以外の開発状況 3

表目次

該当なし

図目次

図 1　本剤の開発の経緯図 4

1.5.1　起原又は発見の経緯

アニフロルマブは、高い特異性及び親和性でI型インターフェロンα受容体（IFNAR）のサブユニット1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ある。本剤の薬理学的作用機序及び開発根拠については第2部 2.5.1項及びその補遺を参照されたい。

1.5.2　申請効能について

今回行う本剤の製造販売承認申請では、既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデスを予定する効能・効果としている。効能・効果（案）については、1.8.2項 添付文書（案）を参照されたい。また今回の申請を行う科学的背景については、第2部 2.5.1.3項及びその補遺を参照されたい。

1.5.3　開発の経緯

本剤の開発の経緯図は本文書の末尾に示した（図 1）。

1.5.3.1　原薬及び製剤

本剤の原薬に関する規格及び試験方法の設定については、第2部 2.3.S.4項に示した。また原薬の安定性試験成績については第2部 2.3.S.7項に示した。

本剤の製剤に関する規格及び試験方法の設定については、第2部 2.3.P.5項に示した。また製剤の安定性試験成績については第2部 2.3.P.8項に示した。

1.5.3.2　非臨床試験

今回の本剤の製造販売承認申請に関連する非臨床試験の概略は第2部 2.4.1項に示した。

1.5.3.3　臨床試験

今回の本剤の製造販売承認申請に関連する臨床試験の概略は第2部 2.5.1.5項及びその補遺を参照されたい。

1.5.4　アニフロルマブの臨床的有用性

今回の本剤の製造販売承認申請に関連するアニフロルマブの臨床的有用性については第2部 2.5.6.4項及びその補遺を参照されたい。

1.5.5　申請効能以外の開発状況

本邦においては、[redacted]である。

図 1　　本剤の開発の経緯図

	試験項目	[redacted]
品質	安定性（原薬）	
	安定性（製剤）	
薬理	効力を裏付ける試験	
	副次的薬理試験	
	安全性薬理試験	
薬物動態	分析法及びバリデーション報告書	
	吸収	
	分布	
	代謝	
	排泄	
毒性	単回投与毒性試験	
	反復投与毒性試験	
	遺伝毒性試験	
	がん原性試験	
	生殖発生毒性試験	
	その他の毒性試験	
臨床	第Ⅱ相試験 CD-IA-MEDI-546-1013	
	第Ⅱ相試験 CD-IA-MEDI-546-1145	
	第Ⅱ相試験 D3461C00002	
	第Ⅲ相試験 D3461C00004	
	第Ⅲ相試験 D3461C00005	
	第Ⅲ相試験 D3461C00009	

本申請パッケージ内で評価資料とした試験のみ

第１部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：アニフロルマブ（遺伝子組換え）

版番号：[redacted]

1.6　外国における使用状況等に関する資料
アニフロルマブ（遺伝子組換え）

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次

目次 2
1.6.1　外国における使用状況 3

1.6.1　外国における使用状況

アニフロルマブ（遺伝子組換え）については、米国で点滴静注用製剤が中等症から重症の標準治療を受けている全身性エリテマトーデス患者における治療薬として 2021 年 7 月 30 日に承認された。また 2021 年 8 月現在、欧州などにおいて全身性エリテマトーデスの治療薬として承認申請中である。

米国における添付文書の和訳を次ページ以降に示す。

米国添付文書の和訳

添付文書の概要

以下の概要には、SAPHNELO™を安全かつ有効に使用するために必要な情報すべてが含まれているわけではない。SAPHNELO の添付文書全文を参照すること。

SAPHNELO（anifrolumab-fnia）点滴静注用
米国での初回承認：2021 年

---------- 効能・効果 ----------
SAPHNELO は、標準療法で治療中の中等症から重症の全身性エリテマトーデス（SLE）の成人患者の治療を適応とする I 型インターフェロン（IFN）受容体拮抗薬である。(1)

使用制限：重症の活動性ループス腎炎又は重症の活動性中枢神経系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されない。(1)

---------- 用法・用量 ----------
本剤の推奨用量は 300 mg であり、4 週ごとに 1 回 30 分以上かけて点滴静注する。希釈及び静脈内投与に関する詳細なガイダンスは、添付文書全文を参照のこと。(2.1)

---------- 剤形及び含量 ----------
注射液：単回使用バイアルに 300 mg/2 mL（150 mg/mL）を含有する。(3)

---------- 禁忌 ----------
本剤は、anifrolumab-fnia によるアナフィラキシーの既往歴のある患者での使用は禁忌である (4)

---------- 警告及び使用上の注意 ----------
- 重篤な感染症：本剤の投与を受けた患者で、重篤（時に致死的）な感染症が認められている。本剤の投与により呼吸器感染症及び帯状疱疹のリスクが増加する。活動性感染がみられる間は、本剤による治療を開始しないこと。重度又は慢性感染症患者に対して使用する場合、個々のベネフィット・リスクを考慮すること。治療中に新たな感染が発生した場合は、本剤の休薬を考慮すること。(5.1)
- アナフィラキシーを含む過敏症反応：アナフィラキシー及び血管浮腫を含む重篤な過敏症反応が報告されている。(5.2)
- 悪性腫瘍：本剤の処方前に悪性腫瘍のリスク因子が判明している患者では、個々のベネフィット・リスクを考慮すること。 (5.3)
- 予防接種：本剤投与中の患者では、生ワクチン又は弱毒生ワクチンの接種は行わないこと。(5.4)
- 他の生物製剤との併用は推奨されない。(5.5)

---------- 副作用 ----------
最も多くみられる副作用（5%以上）は、上咽頭炎、上気道感染、気管支炎、注入に伴う反応、帯状疱疹及び咳嗽である。(6)

副作用の疑いがある場合には、アストラゼネカ社（1-800-236-9933） 又は FDA（ 1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch）まで連絡すること。
17 患者に伝えるべき情報及び FDA が承認した患者用ラベルを参照すること。

改訂日：2021 年 7 月

添付文書全文：目次*

1 効能・効果
2 用量・用法
2.1 用量・用法に関する推奨事項
2.2 調製及び投与に関する指示
3 剤形及び含量
4 禁忌
5 警告及び使用上の注意
5.1 重篤な感染症
5.2 アナフィラキシーを含む過敏症反応
5.3 悪性腫瘍
5.4 予防接種
5.5 他の生物製剤との併用は推奨されない
6 副作用
6.1 臨床試験成績
6.2 免疫原性
7 薬物相互作用
8 特定集団における使用
8.1 妊娠
8.2 授乳
8.4 小児への投与
8.5 高齢者への投与
11 性状
12 臨床薬理
12.1 作用機序
12.2 薬力学
12.3 薬物動態
13 非臨床毒性試験
13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害
14 臨床試験
16 包装／保管及び取り扱い上の注意
17 患者に伝えるべき情報

*添付文書全文から省略された項目又は小項目は記載されていない。

添付文書全文

1 効能・効果

SAPHNELO（anifrolumab-fnia）は、標準療法で治療中の中等症から重症の成人全身性エリテマトーデス患者の治療に使用する［*臨床試験 (14)*参照］。

使用制限

重症の活動性ループス腎炎又は重症の活動性中枢神経系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されない。

2 用量・用法

2.1 用量・用法に関する推奨事項

本剤は、希釈してから点滴静注すること［*用法・用量 (2.2)参照*］。

本剤の推奨用量は 300 mg であり、4 週ごとに 1 回 30 分以上かけて点滴静注する。

投与漏れ

予定していた投与を実施できなかった場合、本剤を可及的速やかに投与すること。投与の間隔は最低 14 日間を維持すること。

2.2 調製及び投与に関する指示

本剤は、単回使用バイアルとして提供される。希釈液は、以下の手順に従い無菌的に調製する。

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廃棄すること。バイアルは振盪しないこと。
2. 0.9%塩化ナトリウム注射液（USP）100 mL を含む点滴バッグから 2 mL の溶液を抜き取り、廃棄する。
3. 本剤 2 mL をバイアルから抜き取り、点滴バッグに注入し、ゆっくり反転させて混和する。振盪はしないこと。
4. 本剤のバイアルは 1 回使い切りである。バイアル中の未使用残液は廃棄すること。
5. 調製後速やかに点滴静注すること。
6. 調整後すぐに使用しない場合、本剤の希釈液は室温（59～77°F、15～25°C）で最大 4 時間、又は冷蔵（36～46°F、2～8°C）で最大 24 時間保存できる。凍結はさせないこと。遮光すること。冷蔵保存する場合は、希釈した本剤を室温に戻してから投与すること。
7. 無菌でタンパク結合性の低い 0.2 µm 又は 0.22 µm のインラインフィルターを備えた輸液ラインを用いて、30 分以上かけて点滴静注する。
8. 点滴終了後、0.9%塩化ナトリウム注射液（USP）25 mL で輸液セットをフラッシュし、点滴溶液すべてを確実に投与する。
9. 同じ点滴ラインで他の薬剤を同時投与してはならない。
10. 未使用の薬剤や廃棄物は、地域の規定に従って廃棄すること。

3 剤形及び含量

注射液：無色～微黄色の澄明～乳白光を呈する液であり、300 mg/2 mL（150 mg/mL）が単回使用バイアルに充填されている。

4 禁忌

本剤は、anifrolumab-fnia によるアナフィラキシーの既往歴のある患者での使用は禁忌である*［警告及び使用上の注意 (5.2)参照］*。

5 警告及び使用上の注意

5.1 重篤な感染症

本剤を含む免疫抑制薬の投与を受けた患者で、重篤（時に致死的）な感染症が認められている。全体としては、対照試験における重篤な感染症の発現割合は、本剤投与例とプラセボ投与例で同程度であったが、致死的な感染症は本剤投与例でより高頻度で認められた*［副作用 (6.1)参照］*。

対照試験において、本剤の投与により呼吸器感染症及び帯状疱疹のリスクが増加した（播種性帯状疱疹の発現が報告されている）*［副作用 (6.1)参照］*。

慢性感染患者、反復性感染の既往がある患者、又は既知の感染リスク因子を有する患者では、本剤の投与によるベネフィット及びリスクを考慮すること。臨床的に重大な活動性感染を有する患者では、感染の消失又は十分な治療が行われるまで、本剤による治療を開始しないこと。臨床的に重大な感染の徴候又は症状が発現した

米国添付文書の和訳

場合は、医師に相談するよう患者に指導すること。感染が発現した場合、又は標準的な抗感染薬治療で効果が得られない場合は、患者を慎重にモニタリングし、感染が消失するまで本剤の休薬を考慮すること。

5.2 アナフィラキシーを含む過敏症反応

本剤の投与後に重篤な過敏症反応（アナフィラキシーを含む）が報告されている*［禁忌 (4)参照］*。また、血管浮腫の事象も報告されている*［副作用 (6.1)参照］*。

本剤投与後にその他の過敏症反応及び注入に伴う反応が認められている*［副作用 (6.1)参照］*。これらの反応の既往歴がある患者では、本剤投与前に前治療を考慮すること。

本剤は、アナフィラキシーを含む過敏反応及び注入に伴う反応を管理できる医療従事者が投与すること。重篤な注入に伴う反応又は過敏反応（アナフィラキシー等）が発現した場合は、直ちに本剤の投与を中断し、適切な治療を開始すること。

5.3 悪性腫瘍

免疫抑制薬を使用すると悪性腫瘍のリスクが増加する。本剤の投与が悪性腫瘍の発現に及ぼす影響は不明である。

本剤の処方前に悪性腫瘍の発現又は再発のリスク因子が判明している患者では、個々のベネフィット・リスクを考慮すること。悪性腫瘍が発現した患者では、本剤の投与を継続するベネフィット・リスクを検討すること。

5.4 予防接種

本剤の投与を開始する前に、現行の予防接種ガイドラインに従って予防接種を受けておくこと。本剤投与中に生ワクチン又は弱毒生ワクチンの接種は行わないこと。

5.5 他の生物製剤との併用は推奨されない

本剤と B 細胞標的療法を含む他の生物製剤との併用は検討されていないため、本剤と生物製剤との併用は推奨されない。

6 副作用

以下の臨床的に重要な副作用についても、添付文書内の他項で考察している。

- 重篤な感染症*［警告及び使用上の注意 (5.1)参照］*
- アナフィラキシーを含む過敏症反応*［警告及び使用上の注意 (5.2)参照］*
- 悪性腫瘍*［警告及び使用上の注意 (5.3)参照］*

6.1 臨床試験成績

臨床試験の実施条件は試験間で大きく異なるため、ある薬剤の臨床試験における副作用発現率は、他の薬剤の臨床試験における発現率と直接比較することはできず、実臨床における発現率を反映していない可能性がある。

対照試験（試験 1、試験 2 及び試験 3）において、中等症から重症の SLE 患者（459 例）に anifrolumab-fnia 300 mg を 4 週ごとに 1 回点滴静注したときの本剤の安全性を、52 週間にわたってプラセボ投与（466 例）と比較検討した*［臨床試験(14)参照］*。対象集団の平均年齢は 41 歳（範囲：18～69 歳）であり、そのうち 93%が女性、60%が白人、13%が黒人/アフリカ系アメリカ人、10%がアジア人であった。

対照試験において、因果関係を問わない副反応（Adverse Reaction）は本剤投与例の 87%、プラセボ投与例の 79%に認められた。

発現割合が 2%以上の副反応を表 1 に示す。

表 1 投与 52 週目に本剤 300 mg 投与例における発現割合が 2%以上であった Adverse Reaction（試験 1、試験 2 及び試験 3）

副反応	本剤 (459 例) %	プラセボ (466 例) %
上気道感染*	34	23
気管支炎†	11	5.2
注入に伴う反応	9.4	7.1
帯状疱疹	6.1	1.3
咳嗽	5.0	3.2
気道感染‡	3.3	1.5
過敏症	2.8	0.6

全例が標準治療を受けた

*:上気道感染（上気道感染、鼻咽頭炎、咽頭炎を含む）

米国添付文書の和訳

†: 気管支炎（気管支炎、ウイルス性気管支炎、気管気管支炎を含む）
ǂ:気道感染（気道感染、ウイルス性気道感染、細菌性気道感染を含む）

特有の副作用

感染症

対照試験において、本剤投与時の感染症の発現割合はプラセボ投与時と比較して高く（69.7%［320/459 例］vs 55.4%［258/466 例］）、曝露量で補正した発現率（EAIR）はそれぞれ 141.8/100 患者・年及び 99.9/100 患者・年であった。

重篤な感染症

対照試験における重篤な感染症の発現割合は、本剤投与例で 4.8%（22/459 例）、プラセボ投与例で 5.6%（26/466 例）であり、EAIR はそれぞれ 5.4/100 患者・年及び 6.6/100 患者・年であった。最も多く認められた重篤な感染症は肺炎であった。

対照臨床試験において、致死的な感染症の発現割合は、本剤投与例で 0.4%、プラセボ投与例で 0.2%であった。

帯状疱疹

対照試験における帯状疱疹の発現割合は、本剤投与例で 6.1%（28/459 例）及びプラセボ投与例で 1.3%（6/466 例）であり、EAIR はそれぞれ 6.9/100 患者・年及び 1.5/100 患者・年であった。多くの皮膚分節にまたがる浸潤及び播種性の症例が報告されている。本剤の投与を受け、帯状疱疹を発現した患者 28 例のうち 2 例に入院を要する播種性病変が認められたが、プラセボ投与例では播種性病変は認められなかった。

アナフィラキシーを含む過敏症反応

本製剤開発プログラムにおいて、anifrolumab-fnia 150 mg 投与例 1 例でアナフィラキシー反応が、300 mg 投与例 2 例で血管浮腫が報告されている。全体として、過敏症反応の程度は主に軽度又は中等度であり、本剤の投与中止に至った過敏症反応はなかった。

対照試験において、過敏症反応が認められた患者の割合は、本剤投与時で 2.8%（13/459 例）、プラセボ投与時で 0.6%（3/466 例）で、EAIR はそれぞれ 3.2/100 患者・年及び 0.7/100 患者・年であった。重篤な過敏症反応の発現割合は、血管浮腫（2 例）も含めると、本剤投与患者で 0.6%（3/459 例）であった。

注入に伴う反応

注入に伴う反応は軽度から中等度であり、最も多くみられた症状は頭痛、悪心、嘔吐、疲労及び浮動性めまいであった。

対照試験において、投与期間中の注入に伴う反応の発現割合は、本剤投与時で 9.4%（43/459 例）、プラセボ投与時で 7.1%（33/466 例）で、EAIR はそれぞれ 11.1/100 患者・年及び 8.7/100 患者・年であった。

悪性腫瘍

対照試験において、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現割合は、本剤群で 0.7%（3/459 例）、プラセボ群で 0.6%（3/466 例）で、EAIR はそれぞれ 0.7/100 患者・年及び 0.7/100 患者・年であった。悪性新生物（非黒色腫皮膚癌を含む）の発現割合は、本剤投与例で 1.3%（6/459 例）（EAIR：1.3/100 患者・年）、プラセボ投与例で 0.6%（3/466 例）（EAIR：0.7/100 患者・年）であった。本剤投与例で 2 例以上に認められた悪性腫瘍は、乳癌及び扁平上皮癌であった。

6.2 免疫原性

すべての治療用タンパク質と同様に、本剤には免疫原性の可能性がある。抗体産生の検出は、アッセイの感度及び特異性に大きく依存する。また、1 つのアッセイで測定する抗体（中和抗体を含む）陽性の発生率は、アッセイ法、検体の取扱い、検体採取のタイミング、併用薬及び基礎疾患等の複数の要因の影響を受ける可能性がある。そのため、以下の試験で確認された anifrolumab-fnia に対する抗体の発生率を他の試験における抗体の発生率や他の製剤に対する抗体の発生率と比較すると、誤解を生じる可能性がある。

試験 2 及び試験 3 において、60 週間の試験期間中に推奨用法・用量で anifrolumab-fnia を投与した 352 例中 6 例（1.7%）に anifrolumab-fnia に対する抗体が検出された。本剤に対する抗体発現の臨床的重要性は不明である。

7 薬物相互作用

正式な薬物相互作用試験は実施していない。

8 特定集団における使用

8.1 妊娠

妊娠中の曝露についてのレジストリ

妊娠曝露レジストリは、妊娠中に本剤の投与を受けた女性の妊娠転帰をモニタリングするものである。レジストリに関する詳細や本剤投与中の妊娠報告については、AstraZeneca（1-877-693-9268）に連絡すること。

米国添付文書の和訳

リスクの概略

妊婦における本剤の使用については、臨床データが限られており、本剤に関連する重大な先天性異常、流産、又は母体や胎児の有害転帰のリスクについて情報を提供するには不十分である。モノクローナル IgG 抗体は、妊娠の進行に伴って、胎盤を介して胎児に能動的に輸送されることが知られており、妊娠第 3 半期には、胎児の anifrolumab-fnia への曝露量が高まる可能性がある。

妊娠カニクイザルに anifrolumab-fnia を静脈内投与した拡充型出生前及び出生後の発生毒性試験では、ヒトでの最高推奨用量（MRHD）での曝露量（曲線下面積：AUC）の約 28 倍の曝露量まで、胚毒性及び胎児奇形の徴候は認められなかった *（データ参照）*。

全ての妊娠には、先天性異常、流産、その他の有害転帰のリスクが伴う。適応となる集団における重大な先天性異常及び流産の推定背景リスクは不明である。米国の一般集団では、臨床的に確認された妊娠における重大な先天性異常及び流産の背景リスクはそれぞれ 2～4%及び 15～20%と推定される。

臨床的考察

疾患に関連する母体リスク及び／又は胚/胎児リスク：SLE を有する妊婦では、基礎疾患の悪化、早産、流産、子宮内胎児発育遅延等の有害な妊娠転帰のリスクが高まる。母体のループス腎炎は、高血圧及び子癇前症／子癇のリスクを増加させる。母体の自己抗体が胎盤を介して移行すると、新生児ループス及び先天性心ブロック等の有害な新生児転帰に至る可能性がある。

データ

動物データ：拡充型出生前及び出生後の発生毒性試験において、妊娠カニクイザルに、anifrolumab-fnia 30mg/kg 又は 60 mg/kg を、妊娠 20 日目の妊娠確認から妊娠期間中及び分娩 1 カ月後（概ね授乳期間 28 日目）まで 2 週間に 1 回静脈内投与した。anifrolumab-fnia に関連した母動物毒性、胚・胎児毒性及び出生後の発生に対する影響の徴候は認められなかった。また、生後 180 日まで、乳児における T 細胞依存性抗体産生に対する anifrolumab-fnia に関連する影響は認められなかった。母動物毒性及び発生毒性に対する無毒性量（NOAEL）は 60 mg/kg（AUC に基づく MRHD の約 28 倍）と判断された。出生児では、生後 30 日の血清中 anifrolumab-fnia 濃度の平均値は用量の増加と共に上昇し、母動物での濃度の約 4.2～9.7%であった。また、出生児の血清中 anifrolumab-fnia 濃度は母動物の乳汁中濃度の最大約 22 倍であったことから、胎盤を介して移行したと考えられる。

8.2 授乳

リスクの要約

本剤のヒト乳汁中への移行、母乳を摂取した乳児への影響、及び乳汁産生への影響に関するデータはない。anifrolumab-fnia を投与した雌カニクイザルの乳汁中に anifrolumab-fnia が検出された。授乳生理学には種差があるため、動物データからヒトにおける薬物濃度を確実に予測することはできないと考えられる。ヒトの母乳中には母体 IgG が存在することが知られている。anifrolumab-fnia がヒト乳汁中に移行した場合の、母乳を摂取した乳児における anifrolumab-fnia の局所的な消化管曝露及び限定的な全身曝露の影響は不明である。

母乳による発育及び健康へのベネフィットについては、母親が anifrolumab-fnia を使用する臨床的必要性、及び anifrolumab-fnia の投与又は母体の基礎疾患が授乳中の乳児に及ぼし得る有害作用と併せて検討すること。

8.4 小児への投与

18 歳未満の小児における本剤の安全性及び有効性は確立していない。

8.5 高齢者への投与

臨床試験で anifrolumab-fnia を投与した SLE 患者 664 例のうち、3%（20 例）が 65 歳以上であった。65 歳以上の患者数は少なく、anifrolumab-fnia への応答が若年成人患者と異なるか否かを判断するには十分ではなかった。

11 性状

Anifrolumab-fnia は、I 型インターフェロン（IFN）受容体拮抗薬であり、組換え DNA 技術によりマウス骨髄腫細胞（NS0）において産生される免疫グロブリン G1κ（IgG1κ）のモノクローナル抗体である。分子量は約 148 kDa である。

SAPHNELO（anifrolumab-fnia）注射液は、無菌で、保存剤を含まない、無色～微黄色の澄明～乳白光を呈する液の点滴静注液である。単回使用バイアルに 150 mg/mL の濃度の anifrolumab-fnia を含有する。

1 バイアルあたり 300 mg（150 mg/mL）の anifrolumab-fnia、L-ヒスチジン（3mg）、L-ヒスチジン塩酸塩水和物（6mg）、L-リジン塩酸塩（18 mg）、ポリソルベート 80（1 mg）、トレハロース二水和物（98 mg）及び注射用水（USP）を含有する。pH は 5.9 である。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

米国添付文書の和訳

Anifrolumab-fnia は、I 型インターフェロン受容体（IFNAR）のサブユニット 1 に高い特異性及び親和性で結合するヒト IgG1κモノクローナル抗体である。この結合により I 型 IFN シグナル伝達を遮断し、I 型 IFN の生物活性を阻害する。また、Anifrolumab-fnia は IFNAR1 の細胞内取り込みを誘導し、これにより、受容体会合に利用可能な細胞表面の IFNAR1 の発現レベルも低下させる。受容体を介した I 型 IFN のシグナル伝達を遮断することにより、IFN 応答性の遺伝子発現が抑制され、下流の炎症及び免疫のプロセスや事象も抑制される。I 型 IFN を阻害することで、形質細胞分化が阻害され、末梢 T 細胞サブセットが正常化する。
I 型 IFN は SLE の病態に関与している。活動性 SLE の成人患者の約 60~80%で、I 型 IFN 誘導遺伝子の発現が亢進している。

12.2 薬力学
SLE 患者に anifrolumab-fnia 300 mg を 4 週ごとに 1 回 52 週間点滴静注したとき、投与 4 週目から 52 週目までに I 型 IFN 誘導遺伝子の発現が亢進している患者の血液検体において I 型 IFN 誘導遺伝子の発現の低下（80%以上）が認められ、52 週間の投与期間終了による anifrolumab-fnia の投与中止後 8～12 週間以内にベースライン値への回復が認められた。しかしながら、I 型 IFN 誘導遺伝子発現低下の臨床的重要性は不明である。
また、ベースライン時に抗 dsDNA 抗体が陽性であった SLE 患者（試験 2 及び試験 3）において、anifrolumab-fnia 300 mg 投与後、投与 52 週目まで経時的に抗 dsDNA 抗体の数値的な低下が認められた。
補体（C3 及び C4）濃度が低値であった患者では、投与 52 週目まで anifrolumab-fnia 投与を受けた患者で補体価の上昇が認められた。

12.3 薬物動態
成人 SLE 患者に本薬 100～1000 mg を 4 週ごとに 1 回静脈内投与したとき及び健康被験者に本薬 300 mg を単回静脈内投与したときの anifrolumab-fnia の薬物動態（PK）を検討した。anifrolumab-fnia の PK は、100～1000 mg の用量範囲において非線形性であり、曝露量（AUC）は用量比例を上回る増加を示した。anifrolumab-fnia 300 mg を 4 週ごとに 1 回静脈内投与した場合、投与 85 日目までに定常状態に達した。C_{max} の累積係数は 1.36、C_{trough} の累積係数は 2.49 であった。

<u>分布</u>
母集団 PK 解析に基づくと、標準的な SLE 患者（69.1 kg）の定常状態における分布容積は 6.23 L と推定される。

<u>消失</u>
Anifrolumab-fnia は IFNAR1 を介した消失があるため、母集団 PK 解析において、非線形の薬物動態を示した。Anifrolumab-fnia 300 mg を 4 週ごとに 1 回で点滴静注したときの、anifrolumab-fnia の全身クリアランス（CL）は 0.193L/日と推定された。

<u>特別な患者集団</u>
年齢、人種、民族、地域、性別、IFN の状態又は体重に基づく全身クリアランスに、用量調節を要するような臨床的に意味のある差は認められなかった。
年齢：母集団 PK 解析によると、年齢（範囲 18～69 歳）は、anifrolumab-fnia のクリアランスに影響を及ぼさなかった。高齢患者における薬物動態データは限られている。薬物動態解析に含まれた患者のうち 65 歳以上の割合は 3%（20 例）であった *［特定集団における使用 (8.5)参照］*。
腎機能障害：腎機能障害が anifrolumab-fnia に及ぼす影響を検討する特定の臨床試験は実施してない。母集団 PK 解析に基づくと、eGFR 値の低下が軽度（60～89 mL/min/1.73m^2）及び中等度（30～59 mL/min/1.73m^2）の SLE 患者と腎機能が正常な患者（90 mL/min/1.73m2 以上）において anifrolumab-fnia のクリアランスは同程度であった。eGFR 値の低下が重度（30 mL/min/1.73m2 未満）の SLE 患者及び末期腎不全患者はいなかった。anifrolumab-fnia は腎クリアランスを受けない。
なお、尿蛋白／クレアチニン比（UPCR）が 2 mg/mg を超える患者は臨床試験から除外した。母集団薬物動態解析に基づくと、UPCR の上昇は、anifrolumab-fnia のクリアランスに有意な影響を及ぼさなかった。
肝機能障害：肝機能障害が anifrolumab-fnia のクリアランスに及ぼす影響を検討する特定の臨床試験は実施していない。IgG1 モノクローナル抗体は、主に異化代謝により排泄されるため、肝代謝を受けないと考えられる。また、肝機能の変化は anifrolumab-fnia のクリアランスに影響を及ぼさないと考えられる。母集団 PK 解析に基づくと、ベースライン時の肝機能バイオマーカー（ALT 及び AST が基準値上限の 2.0 倍以下、及び総ビリルビン）は、anifrolumab-fnia のクリアランスに対して臨床的に重要な影響を示さなかった。

<u>薬物相互作用</u>
正式な薬物-薬物相互作用試験は実施していない。
母集団 PK 解析の結果、経口ステロイド、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、ミコフェノール酸及びミゾリビン）、NSAID、ACE 阻害薬及び HMG-CoA 還元酵素阻害薬の併用投与は、anifrolumab-fnia の薬物動態に有意な影響を及ぼさなかった。

米国添付文書の和訳

13 非臨床毒性試験

13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害

Anifrolumab-fnia のがん原性及び遺伝毒性は検討していない。げっ歯類において IFNAR1 遮断による発がん性の増加が示されている。これらの所見の臨床的重要性は不明である。

雌雄の受胎能に対する影響は動物試験で直接評価されていない。カニクイザルを用いた 9 カ月間反復投与毒性試験において、最大 50 mg/kg を週 1 回静脈内投与し（AUC に基づく MRHD の約 58 倍）、精液検査、精子形成ステージ検査、月経周期、器官重量及び生殖器の病理組織学的検査所見に基づく評価を行ったところ、雌雄の受胎能の間接的指標に対して、anifrolumab-fnia に関連する有害作用は認められなかった。

14 臨床試験

治療期間を 52 週間とする多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験 3 試験（試験 1［NCT01438489］、試験 2［NCT02446912］及び試験 3［NCT02446899］）において、本剤の安全性及び有効性を評価した。被験者は American College of Rheumatology（1982 年改訂版）の分類基準に従って SLE と診断された患者であった。すべての被験者が 18 歳以上で、ベースライン時に経口ステロイド（OCS）、抗マラリア薬及び／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標準的な SLE 治療を受けているにもかかわらず、SLE Disease Activity Index 2000（SLEDAI-2K）スコアが 6 点以上、BILAG 評価に基づく臓器病変があり、Physician's Global Assessment（PGA）スコアが 1 以上の中等症から重症の患者であった。被験者は、OCS（プレドニゾロン又は同等薬剤）の用量漸減が治験実施計画書の一環であった場合を除き、既存の SLE 治療を試験期間を通して安定した用量で継続して受けた。重症の活動性ループス腎炎患者及び重症の活動性中枢神経系ループス患者はこれらの試験から除外した。試験期間中、他の生物製剤及びシクロホスファミドの使用は不可とし、他の生物製剤による治療を受けていた患者は、組入れ前に半減期の 5 倍以上の休薬期間を置くこととした。3 試験とも北米、欧州、南米及びアジアで実施された。患者には、anifrolumab-fnia 又はプラセボを 4 週ごとに 1 回点滴静注した。

本剤の有効性は、British Isles Lupus Assessment Group based Composite Lupus Assessment（BICLA）及び SLE Responder Index（SRI(4)）という複合エンドポイントを用いた臨床的効果の評価に基づいて検証した。

投与 52 週目の BICLA 達成は、ベースライン時に活動性が中等度又は重度であった全ての臓器系ドメインにおける改善と定義した。

- すべてのベースラインの BILAG カテゴリーA 項目が B/C/D に、B 項目が C/D に改善し、他の臓器系で悪化がみられない（カテゴリーA の新規臓器病変が 1 つ以上、又はカテゴリーB の新規臓器病変が 2 つ以上を悪化と定義）。
- ベースラインから SLEDAI-2K スコアに悪化が認められない（SLEDAI-2K スコアのベースラインから 0 ポイントを超える増加を悪化と定義）
- ベースラインからループスの疾患活動性に悪化が認められない（PGA 視覚的評価スケール（0～3 の評価）でベースラインから 0.30 点以上の増加を悪化と定義）
- 治験薬の投与を中止していない
- 治験実施計画書で許容された範囲を超えて制限薬剤を使用していない。

SRI(4)達成は、ベースラインと比較して投与 52 週目に以下の各基準を満たすことと定義した。

- ベースラインからの SLEDAI-2K の 4 点以上の改善（減少）
- ベースラインと比較して BILAG カテゴリーA の新規臓器病変が 1 つ以上、又はカテゴリーB の新規臓器病変が 2 つ以上と定義される新たな臓器病変がない
- ベースラインから PGA 視覚的評価スケール（0～3 の評価）で 0.30 点以上の増加と定義するループスの疾患活動性の悪化が認められない
- 治験薬の投与を中止していない
- 治験実施計画書で許容された範囲を超えて制限薬剤を使用していない。

試験 1 では、305 例を anifrolumab-fnia 300 mg、1,000 mg 又はプラセボが（1:1:1）に無作為割付けし、最長 52 週間にわたって投与を行った。主要評価項目は、投与 24 週目の OCS 減量の維持（10 mg/日未満かつ投与 1 週間目の OCS 使用量以下で 12 週間継続）を伴う SRI(4)であった。

試験 2 及び試験 3 は試験デザインが類似していた。試験 2 では、457 例を anifrolumab-fnia 150 mg、300 mg 又はプラセボ（1:2:2）に無作為割付けした。試験 3 では、362 例を anifrolumab-fnia 300 mg 又はプラセボ（1:1）に無作為割付けした。主要評価項目は、投与 52 週目の疾患活動性の改善であるが、試験 2 では SRI(4)で評価し、試験 3 では BICLA で評価した（定義は前述のとおり）。両試験共に評価した有効性の副次的評価項目は、OCS

米国添付文書の和訳

減量の維持、皮膚 SLE 疾患活動性の改善及びフレアの年間発現率であった。ベースライン時の OCS 使用量が 10 mg/日以上であった患者は、投与 8～40 週目の間に、疾患活動性の悪化が認められない限り、OCS 投与量を 7.5 mg/日以下に減量する必要があった。いずれの試験でも、有効性は anifrolumab-fnia 300 mg とプラセボとの比較に基づいて評価し、試験 2 試験では加えて 150 mg の用量反応性も評価した。
患者の人口統計学的特性及び疾患特性は概ね類似しており、治療群間で同様であった（表 2）。

表 2 人口統計学特性及びベースライン特性

	全体		
	試験 1 (305 例)	試験 2 (457 例)	試験 3 (362 例)
平均年齢 (歳)	40	41	42
女性(%)	93	92	93
白人(%)	42	71	60
黒人/アフリカ系アメリカ人(%)	13	14	12
アジア人(%)	7	5	17
ヒスパニック系又はラテン系(%)	42	19	30
ベースライン SLEDAI-2K スコア			
平均 (SD)	10.9 (4.1)	11.3 (3.72)	11.5 (3.76)
≥10 点、例数(%)	182 (60)	328 (72)	260 (72)
BILAG 臓器系スコア (Overall)			
カテゴリーA の病変が 1 つ以上、例数(%)	152 (50)	217 (48)	176 (49)
カテゴリーA の病変がなく、カテゴリーB の新規病変が 2 つ以上、例数(%)	134 (44)	211 (46)	169 (47)
抗 dsDNA 抗体陽性、例数(%)	185 (77)	207 (45)	159 (44)
抗核抗体異常値、例数(%)	299 (98)	412 (90)	325 (90)
補体 C3 濃度の異常値、例数(%)	119 (39)	157 (34)	144 (40)
補体 C4 濃度の異常値、例数(%)	74 (24)	95 (21)	95 (26)
ベースライン時の SLE 治療			
経口ステロイド、例数(%)	258 (85)	381 (83)	292 (81)
抗マラリア薬、例数(%)	219 (72)	334 (73)	252 (70)
免疫抑制薬、例数(%)	150 (49)	214 (47)	174 (48)

無作為割付けにあたり、疾患重症度（ベースライン時の SLEDAI-2K スコアが 10 点未満 vs 10 点以上）、投与 1 日目の OCS 使用量（プレドニゾン換算で 10 mg/日未満 vs 10 mg/日以上）及び IFNGS 検査結果（高値 vs 低値）に基づいて層別化した。
BICLA 及び SRI(4)で評価した疾患活動性の低下は、主に皮膚粘膜系及び筋骨格系組織の改善と関連するものであった。プラセボ投与患者と比較して、本剤投与患者ではフレアの年間発現率が低下したが、その差は統計的に有意ではなかった。
BICLA 達成例の解析：試験 3 では BICLA を主要評価項目としていた。プラセボ群と比較して anifrolumab-fnia 300 mg 群では、全体的な疾患活動性において統計学的有意かつ臨床的に意義のある有効性が認められ、複合評価項目の全構成要素において大きな改善が認められた。試験 1 及び試験 2 では、BICLA 達成率の解析を事前に規定していた。BICLA の評価結果を表 3 に示す。

表 3 投与 52 週目の BICLA 達成率

	試験 1*,†		試験 2*,†		試験 3‡	
	Anifrolumab- fnia 300 mg (99 例)	プラセボ (102 例)	Anifrolumab-fnia 300 mg (180 例)	プラセボ (184 例)	Anifrolumab-fnia 300 mg (180 例)	プラセボ (182 例)
BICLA 達成率§						
達成例、例数(%)	54 (54.6)	27 (25.8)	85 (47.1)	55 (30.2)	86 (47.8)	57 (31.5)

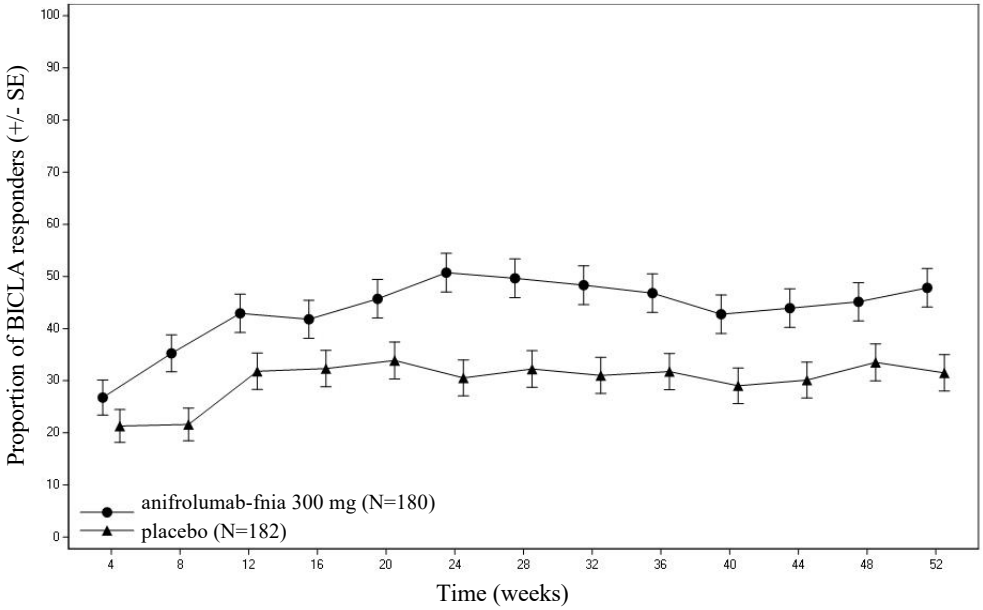
米国添付文書の和訳

達成率の差(95% CI)	28.8 (15.7, 41.9)		17.0 (7.2, 26.8)		16.3 (6.3, 26.3) p-value = 0.001	
BICLA の構成要素§						
BILAG の改善、例数(%)	54 (54.5)	28 (27.5)	85 (47.2)	58 (31.5)	88 (48.9)	59 (32.4)
SLEDAI-2K の悪化なし、例数(%)	73 (73.7)	61 (59.8)	121 (67.2)	104 (56.5)	122 (67.8)	94 (51.6)
PGA の悪化なし、例数(%)	76 (76.8)	62 (60.8)	117 (65.0)	105 (57.1)	122 (67.8)	95 (52.2)

達成率、群間差及び 95%信頼区間は、層別化因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて算出した。構成要素の報告割合については調整を行っていない。
* 事前に規定された検定法による正式な検定は行っておらず、結果の解釈には注意が必要である。
† 事後解析に基づく結果。
ǂ 主要評価項目。
§ 3 試験すべてにおいて、治験薬の投与を中止した患者又は治験実施計画書で許容された範囲を超えて制限薬剤を使用した患者は非達成例とみなした。一貫性を持たせるため、試験 2 については、試験 3 で定義した制限薬剤の範囲を用いた事後解析の結果を示している。

試験 3 では、年齢、人種、性別、民族、疾患重症度（ベースライン時の SLEDAI-2K）、及びベースライン時の OCS 使用量に基づくサブグループ解析を実施したが、anifrolumab-fnia に対する応答に差はみられなかった。
試験 3 における投与 52 週目までの BICLA 達成例の割合を図 1 に示す。

図 1 試験 3：Visit 別*の BICLA 達成例の割合（%）*



*同一患者でも、測定時点によって達成していなかった可能性がある。

SRI(4)達成例の解析：試験 2 では SRI(4)を主要評価項目とした。プラセボと比較して anifrolumab-fnia で統計学的に有意な改善は認められなかった。試験 1 及び試験 3 では、SRI(4)達成率の解析を事前に規定していた。SRI(4)の評価結果を表 4 に示す。

表 4 投与 52 週目の SRI(4)達成率

	試験 1*		試験 2†		試験 3*	
	Anifrolumab-fnia 300 mg (N=99)	プラセボ (N=102)	Anifrolumab-fnia 300 mg (N=180)	プラセボ (N=184)	Anifrolumab-fnia 300 mg (N=180)	プラセボ (N=182)
SRI(4)達成率ǂ						
達成例、例数(%)	62 (62.8)	41 (38.8)	88 (49.0)	79 (43.0)	100 (55.5)	68 (37.3)
達成率の差(95% CI)	24.0 (10.9, 37.2)		6.0 (-4.2, 16.2)		18.2 (8.1, 28.3)	
SRI(4)の構成要素ǂ						
SLEDAI-2K 改善、例数(%)	62 (62.6)	41 (40.2)	89 (49.4)	80 (43.5)	101 (56.1)	71 (39.0)
BICLA の悪化なし、例数(%)	75 (75.8)	61 (59.8)	119 (66.1)	105 (57.1)	125 (69.4)	94 (51.6)
PGA の悪化なし、例数(%)	76 (76.8)	62 (60.8)	117 (65.0)	105 (57.1)	122 (67.8)	95 (52.2)

達成率、群間差及び 95%信頼区間は、層別化因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて算出した。構成要素の報告割合については調整を行っていない。

* 事前に規定された検定法による正式な検定は行っておらず、結果の解釈には注意が必要である。

† 主要評価項目。

ǂ 3 試験すべてにおいて、治験薬の投与を中止した患者又は治験実施計画書で許容された範囲を超えて制限薬剤を使用した患者は非達成例とみなした。一貫性を持たせるため、試験 2 については、試験 3 で定義した制限薬剤の範囲を用いた事後解析の結果を示している。もっとも病変が多かった SLEDAI-2K 臓器系ドメインは、皮膚粘膜系、筋骨格系及び免疫系であった。

併用ステロイド薬に対する影響：3 試験でベースライン時の OCS 使用量が 10 mg/日以上であった患者は 47%であった。これらの患者において、投与 40 週目までに OCS 使用量を 25%以上減量して 7.5 mg/日以下の目標値を達成し、投与 52 週目まで維持できた患者の割合は、anifrolumab-fnia 群で 52%（45/87 例）、プラセボ群で 30%（25/83 例）であり（群間差：21%[95% CI 6.8～35.7]）、統計学的有意差が認められた（p 値=0.004）。試験 1 及び試験 2 では、OCS 使用の減量効果について、anifrolumab-fnia でプラセボと比較して良好な効果が一貫してみられたが、その差は統計学的有意に至らなかった。

16 包装／保管及び取り扱い上の注意

SAPHNELO（anifrolumab-fnia）注射液は、無菌で、保存剤を含まない、無色～微黄色の澄明～乳白光を呈する液の点滴静注液である。容量 2 mL の透明ガラスバイアルに anifrolumab-fnia 300 mg/2 mL（150 mg/mL）が充填されている。

SAPHNELO は単回使用バイアル 1 本を 1 つの紙函に入れて提供する（NDC-0310-3040-00）。

遮光のため、提供された紙函に入れたまま冷蔵庫で 36～46°F（2°C～8°C）で保管する。

凍結させないこと。振盪しないこと。

17 患者に伝えるべき情報

患者に対し FDA 承認の患者向けラベル（患者向け医薬品情報）を読むよう指導すること。

<u>重篤な感染症</u>

本剤の投与により、感染症に対する抵抗力が低下する可能性があること、及び臨床試験で本剤を投与された患者で、致死的なものも含め重篤な感染症が発生していることを患者に説明すること。また、本剤投与中は、呼吸器感染及び帯状疱疹（herpes zoster）のリスクが高まることも患者に説明すること *[警告及び使用上の注意 (5.1)参照]*。発熱又はインフルエンザ様症状、筋肉痛、咳嗽、息切れ、排尿時の灼熱感又は排尿頻度の増加、下痢又は胃痛、帯状疱疹（shingles: 疼痛及び灼熱感を引き起こすことがある赤色皮疹）等の感染症の症状が現れた場合は、医療従事者に連絡するよう患者に指導すること。

<u>過敏反応/アナフィラキシー</u>

本剤の投与により、アナフィラキシーを含む重篤な過敏症反応が報告されていることを患者に説明すること。また、本剤の投与中又は投与後にアレルギー反応の症状（アナフィラキシー等）が現れた場合は、速やかに医療従事者に連絡するか、最寄りの病院の救急科を受診するよう指導すること *[警告及び使用上の注意 (5.2)参照]*。症状には、顔面、舌、口の腫脹、呼吸困難、及び／又は失神、浮動性めまい、ふらつき（血圧の低下のため）等がある。

<u>予防接種</u>

米国添付文書の和訳
本剤の投与中は、生ワクチン又は弱毒生ワクチンを接種しないよう患者に説明すること。自分自身で予防接種を受ける前に医療従事者に相談するよう患者に指導すること*［警告及び使用上の注意(5.4)参照］*。 **妊娠** 女性患者に対しては、治療中に妊娠する意思がある場合、妊娠していることが疑われる場合、又は本剤投与中に妊娠した場合は、医療従事者にその旨を伝えるよう指導すること*［特定集団における使用(8.1)参照］*。 女性患者には、妊娠中に本剤の投与を受けた女性の妊娠転帰をモニタリングする妊娠曝露レジストリがあり、その情報についてはアストラゼネカ社（1-877-693-9268）に問い合わせするよう説明すること。 製造元：AstraZeneca AB Södertälje, Sweden SE-15185 US License No. 2059 販売元：AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Wilmington, DE 19850 ©AstraZeneca 2021

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use SAPHNELO™ safely and effectively. See full prescribing information for SAPHNELO.

SAPHNELO (anifrolumab-fnia) injection, for intravenous use
Initial U.S. Approval: 2021

---------- INDICATIONS AND USAGE ----------

SAPHNELO is a type I interferon (IFN) receptor antagonist indicated for the treatment of adult patients with moderate to severe systemic lupus erythematosus (SLE), who are receiving standard therapy. (1)

Limitations of Use: The efficacy of SAPHNELO has not been evaluated in patients with severe active lupus nephritis or severe active central nervous system lupus. Use of SAPHNELO is not recommended in these situations. (1)

---------- DOSAGE AND ADMINISTRATION ----------

The recommended dosage is 300 mg as an intravenous infusion over a 30-minute period every 4 weeks. For complete dilution and intravenous administration instructions see Full Prescribing Information. (2.1)

---------- DOSAGE FORMS AND STRENGTHS ----------

Injection: 300 mg/2 mL (150 mg/mL) in a single-dose vial. (3)

---------- CONTRAINDICATIONS ----------

SAPHNELO is contraindicated in patients with a history of anaphylaxis with anifrolumab-fnia. (4)

---------- WARNINGS AND PRECAUTIONS ----------

- Serious Infections: Serious and sometimes fatal infections have occurred in patients receiving SAPHNELO. SAPHNELO increases the risk of respiratory infections and herpes zoster. Avoid initiating treatment during an active infection. Consider the individual benefit-risk if using in patients with severe or chronic infections. Consider interrupting therapy with SAPHNELO if patients develop a new infection during treatment. (5.1)
- Hypersensitivity Reactions Including Anaphylaxis: Serious hypersensitivity reactions including anaphylaxis and angioedema have been reported. (5.2)
- Malignancy: Consider the individual benefit-risk in patients with known risk factors for malignancy prior to prescribing SAPHNELO. (5.3)
- Immunization: Avoid use of live or live-attenuated vaccines in patients receiving SAPHNELO. (5.4)
- Not Recommended for Use with Other Biologic Therapies. (5.5)

---------- ADVERSE REACTIONS ----------

Most common adverse drug reactions (incidence ≥5%) are nasopharyngitis, upper respiratory tract infections, bronchitis, infusion related reactions, herpes zoster and cough. (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact AstraZeneca at 1-800-236-9933 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA approved patient labeling.

Revised: 07/2021

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Dosage Recommendations
2.2 Instructions for Preparation and Administration
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Serious Infections
5.2 Hypersensitivity Reactions Including Anaphylaxis
5.3 Malignancy
5.4 Immunization
5.5 Not Recommended for Concomitant Use with Other Biologic Therapies
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Immunogenicity
7 DRUG INTERACTIONS
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

SAPHNELO (anifrolumab-fnia) is indicated for the treatment of adult patients with moderate to severe systemic lupus erythematosus (SLE), who are receiving standard therapy *[see Clinical Studies (14)]*.

Limitations of Use

The efficacy of SAPHNELO has not been evaluated in patients with severe active lupus nephritis or severe active central nervous system lupus. Use of SAPHNELO is not recommended in these situations.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Dosage Recommendations

SAPHNELO must be diluted prior to intravenous administration *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

The recommended dosage of SAPHNELO is 300 mg, administered as an intravenous infusion over a 30-minute period, every 4 weeks.

Missed dose

If a planned infusion is missed, administer SAPHNELO as soon as possible. Maintain a minimum interval of 14 days between infusions.

2.2 Instructions for Preparation and Administration

SAPHNELO is supplied as a single-dose vial. Prepare the diluted infusion solution using aseptic technique, by the following procedure:

1. Visually inspect the vial for particulate matter and discoloration. SAPHNELO is a clear to opalescent, colorless to slightly yellow, solution. Discard the vial if the solution is cloudy, discolored or visible particles are observed. Do not shake the vial.
2. Withdraw and discard 2 mL of solution from a 100 mL 0.9% Sodium Chloride Injection, USP infusion bag.
3. Withdraw 2 mL of solution from the vial of SAPHNELO and add it to the infusion bag. Mix the solution by gentle inversion. Do not shake.
4. Each vial is intended for one time use only. Discard any unused portion remaining in the vial.
5. Administer the infusion solution immediately after preparation.
6. If the infusion solution is not administered immediately, store the diluted solution of SAPHNELO at room temperature (59°F to 77°F, 15°C to 25°C) for up to 4 hours, or refrigerated (36°F to 46°F, 2°C to 8°C) for up to 24 hours. Do not freeze. Protect from light. If refrigerated, allow the diluted SAPHNELO solution to reach room temperature prior to administration.
7. Administer the infusion solution intravenously over a 30-minute period through an infusion line containing a sterile, low-protein binding 0.2 or 0.22 micron in-line filter.
8. Upon completion of the infusion, flush the infusion set with 25 mL of 0.9% Sodium Chloride Injection, USP to ensure that all of the solution for infusion has been administered.
9. Do not co-administer other medicinal products through the same infusion line.
10. Dispose of any unused medicinal product or waste material in accordance with local requirements.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 300 mg/2 mL (150 mg/mL) as a clear to opalescent, colorless to slightly yellow, solution in a single-dose vial.

4 CONTRAINDICATIONS

SAPHNELO is contraindicated in patients with a history of anaphylaxis with anifrolumab-fnia *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Serious Infections

Serious and sometimes fatal infections have occurred in patients receiving immunosuppressive agents, including SAPHNELO. Overall, the incidence of serious infections in controlled trials was similar in patients receiving SAPHNELO compared with placebo, whereas fatal infections occurred more frequently in patients receiving SAPHNELO *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

In controlled trials, SAPHNELO increased the risk of respiratory infections and herpes zoster (disseminated herpes zoster events have been reported) *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Consider the benefit and risk of administering SAPHNELO in patients with a chronic infection, a history of recurrent infections, or known risk factors for infection. Avoid initiating treatment with SAPHNELO in patients with any clinically significant active infection until the infection resolves or is adequately treated. Instruct patients to seek medical advice if signs or symptoms of clinically significant infection occur. If a patient develops an infection, or is not responding to standard anti-infective therapy, monitor the patient closely and consider interrupting SAPHNELO therapy until the infection resolves.

5.2 Hypersensitivity Reactions Including Anaphylaxis

Serious hypersensitivity reactions (including anaphylaxis) have been reported following SAPHNELO administration *[see Contraindication (4)]*. Events of angioedema have also been reported *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Other hypersensitivity reactions and infusion-related reactions have occurred following administration of SAPHNELO *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Consider pre-medication before infusion of SAPHNELO for patients with a history of these reactions.

SAPHNELO should be administered by healthcare providers prepared to manage hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, and infusion-related reactions. If a serious infusion-related or hypersensitivity reaction (e.g., anaphylaxis) occurs, immediately interrupt the administration of SAPHNELO and initiate appropriate therapy.

5.3 Malignancy

There is an increased risk of malignancies with the use of immunosuppressants. The impact of SAPHNELO treatment on the potential development of malignancies is not known.

Consider the individual benefit-risk in patients with known risk factors for the development or reoccurrence of malignancy prior to prescribing SAPHNELO. In patients who develop malignancies, consider the benefit-risk of continued treatment with SAPHNELO.

5.4 Immunization

Update immunizations, according to current immunization guidelines, prior to initiating SAPHNELO therapy. Avoid concurrent use of live or live-attenuated vaccines in patients treated with SAPHNELO.

5.5 Not Recommended for Concomitant Use with Other Biologic Therapies

SAPHNELO has not been studied in combination with other biologic therapies, including B-cell-targeted therapies. Therefore, use of SAPHNELO is not recommended for use in combination with biologic therapies.

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are also discussed elsewhere in the labeling:

- Serious Infections *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Hypersensitivity Reactions Including Anaphylaxis *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Malignancy *[see Warnings and Precautions (5.3)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The safety of SAPHNELO was assessed through 52 weeks in patients with moderate to severe SLE who received anifrolumab-fnia 300 mg by intravenous infusion every 4 weeks (N=459), compared to placebo (N=466) in controlled clinical trials (Trials 1, 2 and 3) *[see Clinical Studies (14)]*. The population studied had a mean age of 41 years (range: 18 to 69), of which 93% were female, 60% White, 13% Black/African American, and 10% Asian.

In the controlled-clinical trials, adverse reactions, irrespective of causality, were reported in 87% of patients receiving SAPHNELO and 79% of patients receiving placebo.

Adverse reactions that occurred at greater than or equal to 2% incidence are shown in Table 1.

Table 1 Adverse Reactions Occurring in ≥2% of Patients on SAPHNELO 300 mg (Trials 1, 2 and 3) at 52 weeks

Adverse Reaction	SAPHNELO (N=459) %	Placebo (N=466) %
Upper respiratory tract infection*	34	23
Bronchitis†	11	5.2
Infusion-related reactions	9.4	7.1
Herpes Zoster	6.1	1.3
Cough	5.0	3.2
Respiratory tract infection‡	3.3	1.5
Hypersensitivity	2.8	0.6

All patients received standard therapy

* Upper respiratory tract infections (including Upper respiratory tract infections, Nasopharyngitis, Pharyngitis)

† Bronchitis (including Bronchitis, Bronchitis viral, Tracheobronchitis)

‡ Respiratory tract infection (including Respiratory tract infection, Respiratory tract infection viral, Respiratory tract infection bacterial)

Specific Adverse Reactions

Infections

In the controlled-clinical trials, infections were reported in a greater proportion of patients while on treatment with SAPHNELO compared to placebo (69.7% [320/459] versus 55.4% [258/466]), corresponding to exposure-adjusted incidence rates (EAIR) of 141.8 and 99.9 per 100 patient years (PY), respectively.

Serious Infections

In the controlled-clinical trials, the incidence of serious infections while on treatment was 4.8% (22/459) in patients treated with SAPHNELO compared with 5.6% (26/466) in patients receiving placebo, corresponding to EAIR of 5.4 and 6.6 per 100 PY, respectively. The most frequent serious infection was pneumonia.

In the controlled-clinical trials, fatal infections occurred in 0.4% of patients receiving SAPHNELO and 0.2% of the patients receiving placebo.

Herpes Zoster

In the controlled-clinical trials, the incidence of herpes zoster in patients while on treatment with SAPHNELO was 6.1% (28/459) and 1.3% (6/466) in patients on placebo, corresponding to EAIRs of 6.9 and 1.5 per 100 PY, respectively. Cases with multidermatomal involvement and disseminated presentation have been reported. Of the 28 SAPHNELO-treated patients with herpes zoster, 2 experienced disseminated disease requiring hospitalization compared to none among patients who received placebo.

Hypersensitivity Reactions Including Anaphylaxis

During the drug development program, there was one report of an anaphylactic reaction in a patient who received 150 mg anifrolumab-fnia, and 2 reports of angioedema after 300 mg. In general, the hypersensitivity reactions were predominantly mild or moderate in intensity and did not lead to discontinuation of SAPHNELO.

In the controlled-clinical trials, hypersensitivity reactions occurred in 2.8% (13/459) of patients while on treatment with SAPHNELO and 0.6% (3/466) of patients on placebo, corresponding to EAIR of 3.2 and 0.7 per 100 PY, respectively. Serious hypersensitivity reactions were reported for 0.6% (3/459) of patients receiving SAPHNELO, including angioedema (n=2).

Infusion-related Reactions

Infusion-related reactions were mild to moderate in intensity; the most common symptoms were headache, nausea, vomiting, fatigue, and dizziness.

In the controlled-clinical trials, the incidence of infusion-related reactions while on treatment was 9.4% (43/459) in patients while on treatment with SAPHNELO and 7.1% (33/466) in patients on placebo, corresponding to EAIRs of 11.1 and 8.7 per 100 PY, respectively.

Malignancies

In controlled-clinical trials, malignancies (excluding non-melanoma skin cancers) were observed in 0.7% (3/459) and 0.6% (3/466) of patients receiving SAPHNELO and placebo, corresponding to EAIR of 0.7 and 0.7 per 100 PY, respectively. Malignant neoplasm (including non-melanoma skin cancers) was reported for 1.3% (6/459) patients receiving SAPHNELO, compared to 0.6% (3/466) patients receiving placebo (EAIR: 1.3 and 0.7 per 100 PY,

respectively). The malignancies that were reported in more than one patient treated with SAPHNELO included breast cancer and squamous cell carcinoma.

6.2 Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is potential for immunogenicity. The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to anifrolumab-fnia in the trials described below with the incidence of antibodies in other trials or to other products may be misleading.

In Trials 2 and 3, anti-anifrolumab-fnia antibodies were detected in 6 of 352 (1.7%) patients who received SAPHNELO at the recommended dosing regimen during the 60-week study period. The clinical relevance of the presence of anti-anifrolumab-fnia antibodies is not known.

7 DRUG INTERACTIONS

No formal drug interaction studies have been conducted.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

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 1-877-693-9268.

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 *(see Data)*.

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.

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.

8.4 Pediatric Use

The safety and efficacy of SAPHNELO in pediatric patients less than 18 years of age have not been established.

8.5 Geriatric Use

Of the 664 patients with SLE exposed to anifrolumab-fnia in clinical trials, 3% (n=20) were 65 and over. The number of patients aged 65 years of age and older was not sufficient to determine whether they respond differently from younger adult patients.

11 DESCRIPTION

Anifrolumab-fnia is a type I interferon (IFN) receptor antagonist, immunoglobulin G1 kappa (IgG1κ) monoclonal antibody that is produced in mouse myeloma cells (NS0) by recombinant DNA technology. The molecular weight is approximately 148 kDa.

SAPHNELO (anifrolumab-fnia) injection is a sterile, preservative-free, clear to opalescent, colorless to slightly yellow, solution for intravenous use. SAPHNELO contains anifrolumab-fnia at a concentration of 150 mg/mL in a single-dose vial.

Each vial contains 300 mg (150 mg/mL) of anifrolumab-fnia, L-histidine (3 mg), L-histidine hydrochloride monohydrate (6 mg), L-lysine hydrochloride (18 mg), polysorbate 80 (1 mg), trehalose dihydrate (98 mg), and Water for Injection, USP. The pH is 5.9.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Anifrolumab-fnia is a human IgG1κ monoclonal antibody that binds to subunit 1 of the type I interferon receptor (IFNAR) with high specificity and affinity. This binding inhibits type I IFN signaling, thereby blocking the biologic activity of type I IFNs. Anifrolumab-fnia also induces the internalization of IFNAR1, thereby reducing the levels of cell surface IFNAR1 available for receptor assembly. Blockade of receptor mediated type I IFN signaling inhibits IFN responsive gene expression as well as downstream inflammatory and immunological processes. Inhibition of type I IFN blocks plasma cell differentiation and normalizes peripheral T-cell subsets.

Type I IFNs play a role in the pathogenesis of SLE. Approximately 60-80% of adult patients with active SLE express elevated levels of type I IFN inducible genes.

12.2 Pharmacodynamics

In patients with SLE, following the administration of anifrolumab-fnia at 300 mg dose, via intravenous infusion every 4 weeks for 52 weeks, neutralization (≥80%) of a type I IFN gene signature was observed from Week 4 to Week 52 in blood samples of patients with elevated levels of type I IFN inducible genes and returned to baseline levels within 8 to 12 weeks following withdrawal of anifrolumab-fnia at the end of the 52-week treatment period. However, the clinical relevance of the type I IFN gene signature neutralization is unclear.

In SLE patients with positive anti-dsDNA antibodies at baseline (Trials 2 and 3), treatment with anifrolumab-fnia 300 mg led to numerical reductions in anti-dsDNA antibodies over time through Week 52.

In patients with low complement levels (C3 and C4), increases in complement levels were observed in patients receiving anifrolumab-fnia through Week 52.

12.3 Pharmacokinetics

The PK of anifrolumab-fnia was studied in adult patients with SLE following intravenous doses ranging from 100 to 1000 mg once every 4 weeks, and healthy volunteers following a single intravenous dose at 300 mg. Anifrolumab-fnia exhibits non-linear PK in the dose range of 100 mg to 1000 mg with more than dose-proportional increases in the exposure as measured by AUC. Following the 300 mg every 4 weeks intravenous administrations of anifrolumab-fnia, steady-state was reached by Day 85. The accumulation ratio was approximately 1.36 for C_{max} and 2.49 for C_{trough}.

Distribution

Based on population PK analysis, the estimated volume of distribution at steady state for a typical patient with SLE (69.1 kg) is 6.23 L.

Elimination

From population PK analysis, anifrolumab-fnia exhibited non-linear PK due to IFNAR1-mediated drug clearance.

Following the administration of anifrolumab-fnia at a dose of 300 mg via intravenous infusion every 4 weeks, the estimated systemic clearance (CL) for anifrolumab-fnia was 0.193 L/day.

Specific Populations

There was no clinically meaningful difference in systemic clearance based on age, race, ethnicity, region, gender, IFN status or body weight, that requires dose adjustment.

Age: Based on population PK analyses, age (range 18 to 69 years) did not affect anifrolumab-fnia clearance. Limited PK data are available for elderly patients; 3% (n=20) of the patients included in the PK analysis were 65 years or older *[see Use in Specific Populations (8.5)]*.

Renal Impairment: No specific clinical studies have been conducted to investigate the effect of renal impairment on anifrolumab-fnia. Based on population PK analyses, anifrolumab-fnia clearance was comparable in SLE patients with mild (60-89 mL/min/1.73 m^2) and moderate (30-59 mL/min/1.73 m^2) decrease in eGFR values and patients with normal renal function (≥90 mL/min/1.73 m^2). There were no SLE patients with a severe decrease in eGFR or end stage renal disease (<30 mL/min/1.73 m^2); anifrolumab-fnia is not cleared renally.

Patients with UPCR >2 mg/mg were excluded from the clinical trials. Based on population PK analyses, increased urine protein/creatinine ratio (UPCR) did not significantly affect anifrolumab-fnia clearance.

Hepatic Impairment: No specific clinical studies have been conducted to investigate the effect of hepatic impairment on anifrolumab-fnia. IgG1 monoclonal antibodies are predominantly eliminated via catabolism and are not expected to undergo hepatic metabolism; changes in hepatic function are not expected to influence anifrolumab-fnia clearance. Based on population PK analyses, baseline hepatic function biomarkers (ALT and AST ≤2.0 × ULN, and total bilirubin) had no clinically relevant effect on anifrolumab-fnia clearance.

Drug Interactions

No formal drug-drug interaction studies have been conducted.

Based on population PK analysis, concomitant use of oral corticosteroids, anti-malarials, immunosuppressants (azathioprine, methotrexate, mycophenolate mofetil, mycophenolic acid, and mizoribine), NSAIDs, ACE inhibitors, and HMG-CoA reductase inhibitors did not significantly affect the PK of anifrolumab-fnia.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

The carcinogenic and genotoxic potential of anifrolumab-fnia have not been evaluated. In rodent models of IFNAR1 blockade, increased carcinogenic potential has been observed. The clinical relevance of these findings is unknown.

Effects on male and female fertility have not been directly evaluated in animal studies. No anifrolumab-fnia-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 were observed in 9-month repeat-dose toxicity studies in cynomolgus monkeys at doses up to 50 mg/kg intravenous once weekly (approximately 58-times the MRHD on an AUC basis).

14 CLINICAL STUDIES

The safety and efficacy of SAPHNELO were evaluated in three 52-week treatment period, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled studies (Trial 1 [NCT01438489], Trial 2 [NCT02446912] and Trial 3 [NCT02446899]). Patients were diagnosed with SLE according to the American College of Rheumatology (1982 revised) classification criteria. All patients were ≥18 years of age and had moderate to severe disease, with a SLE Disease Activity Index 2000

(SLEDAI-2K) score ≥6 points, organ level involvement based on BILAG assessment, and a Physician's Global Assessment [PGA] score ≥1, despite receiving standard SLE therapy consisting of either one or any combination of oral corticosteroids (OCS), antimalarials and/or immunosuppressants at baseline. Patients continued to receive their existing SLE therapy at stable doses during the clinical trials, with the exception of OCS (prednisone or equivalent) where tapering was a component of the protocol. Patients who had severe active lupus nephritis and patients who had severe active central nervous system lupus were excluded. The use of other biologic agents and cyclophosphamide were not permitted during the trials; patients receiving other biologic therapies were required to complete a wash-out period of at least 5 half-lives prior to enrollment. All three studies were conducted in North America, Europe, South America and Asia. Patients received anifrolumab-fnia or placebo, administered by intravenous infusion, every 4 weeks.

Efficacy of SAPHNELO was established based on assessment of clinical response using the composite endpoints, the British Isles Lupus Assessment Group based Composite Lupus Assessment (BICLA) and the SLE Responder Index (SRI-4).

BICLA response at Week 52, was defined as improvement in all organ domains with moderate or severe activity at baseline:

- Reduction of all baseline BILAG A to B/C/D and baseline BILAG B to C/D, and no BILAG worsening in other organ systems, as defined by ≥1 new BILAG A or ≥2 new BILAG B;
- No worsening from baseline in SLEDAI-2K, where worsening is defined as an increase from baseline of >0 points in SLEDAI-2K;
- No worsening from baseline in patients' lupus disease activity, where worsening is defined by an increase ≥0.30 points on a 3-point PGA VAS;
- No discontinuation of treatment;
- No use of restricted medication beyond the protocol-allowed threshold.

SRI-4 response, was defined as meeting each of the following criteria at Week 52 compared with baseline:

- Reduction from baseline of ≥4 points in the SLEDAI-2K;
- No new organ system affected as defined by 1 or more BILAG A or 2 or more BILAG B items compared to baseline;
- No worsening from baseline in the patients' lupus disease activity defined by an increase ≥0.30 points on a 3-point PGA visual analogue scale (VAS);
- No discontinuation of treatment;
- No use of restricted medication beyond the protocol-allowed threshold.

Trial 1 randomized 305 patients (1:1:1) who received anifrolumab-fnia, 300 mg or 1000 mg, or placebo for up to 52 weeks. The primary endpoint was a combined assessment of the SRI-4 and the sustained reduction in OCS (<10 mg/day and ≤OCS dose at week 1, sustained for 12 weeks) measured at Week 24.

Trial 2 and 3 were similar in design. Trial 2 randomized 457 patients who received anifrolumab-fnia 150 mg, 300 mg or placebo (1:2:2). Trial 3 randomized 362 patients (1:1) who received anifrolumab-fnia 300 mg or placebo. The primary endpoints were improvement in disease activity evaluated at 52 weeks, measured by SRI-4 in Trial 2 and BICLA in Trial 3 (defined above). The common secondary efficacy endpoints included in both studies were the maintenance of OCS reduction, improvement in cutaneous SLE activity, and flare rate. During Weeks 8-40, patients with a baseline OCS ≥10 mg/day were required to taper their OCS dose to ≤7.5 mg/day, unless there was worsening of disease activity. Both studies evaluated the efficacy of anifrolumab-fnia 300 mg versus placebo; a dose of 150 mg was also evaluated for dose-response in Trial 2.

Patient demographics and disease characteristics were generally similar and balanced across treatment arms (Table 2).

Table 2 Demographics and Baseline Characteristics

	Total Population		
	Trial 1 (N = 305)	**Trial 2 (N = 457)**	**Trial 3 (N = 362)**
Mean Age (years)	40	41	42
Female (%)	93	92	93
White (%)	42	71	60
Black/African American (%)	13	14	12
Asian (%)	7	5	17
Hispanic or Latino (%)	42	19	30
Baseline SLEDAI-2K score			
Mean (SD)	10.9 (4.1)	11.3 (3.72)	11.5 (3.76)
≥10 points, n (%)	182 (60)	328 (72)	260 (72)
BILAG organ system scoring (Overall)			
At least one A, n (%)	152 (50)	217 (48)	176 (49)
No A and at least 2 Bs, n (%)	134 (44)	211 (46)	169 (47)
Positive Anti-dsDNA levels, n (%)	185 (77)	207 (45)	159 (44)
Abnormal ANA, n (%)	299 (98)	412 (90)	325 (90)
Abnormal Complement C3 level, n (%)	119 (39)	157 (34)	144 (40)
Abnormal Complement C4 level, n (%)	74 (24)	95 (21)	95 (26)
Baseline SLE treatment			
OCS, n (%)	258 (85)	381 (83)	292 (81)
Antimalarials, n (%)	219 (72)	334 (73)	252 (70)
Immunosuppressants, n (%)	150 (49)	214 (47)	174 (48)

Randomization was stratified by disease severity (SLEDAI-2K score at baseline, <10 vs ≥10 points), OCS dose on Day 1 (<10 mg/day vs ≥10 mg/day prednisone or equivalent) and interferon gene signature test results (high vs low).

The reduction in disease activity seen in the BICLA and SRI-4 was related primarily to improvement in the mucocutaneous and musculoskeletal organ systems. Flare rate was reduced in patients receiving SAPHNELO compared to patients who received placebo although the difference was not statistically significant.

BICLA responder analysis: BICLA was the primary endpoint in Trial 3; anifrolumab-fnia 300 mg demonstrated statistically significant and clinically meaningful efficacy in overall disease activity compared with placebo, with greater improvements in all components of the composite endpoint. In Trial 1 and 2 BICLA was a pre-specified analysis. The BICLA results are presented in Table 3.

Table 3 BICLA Response Rate at Week 52

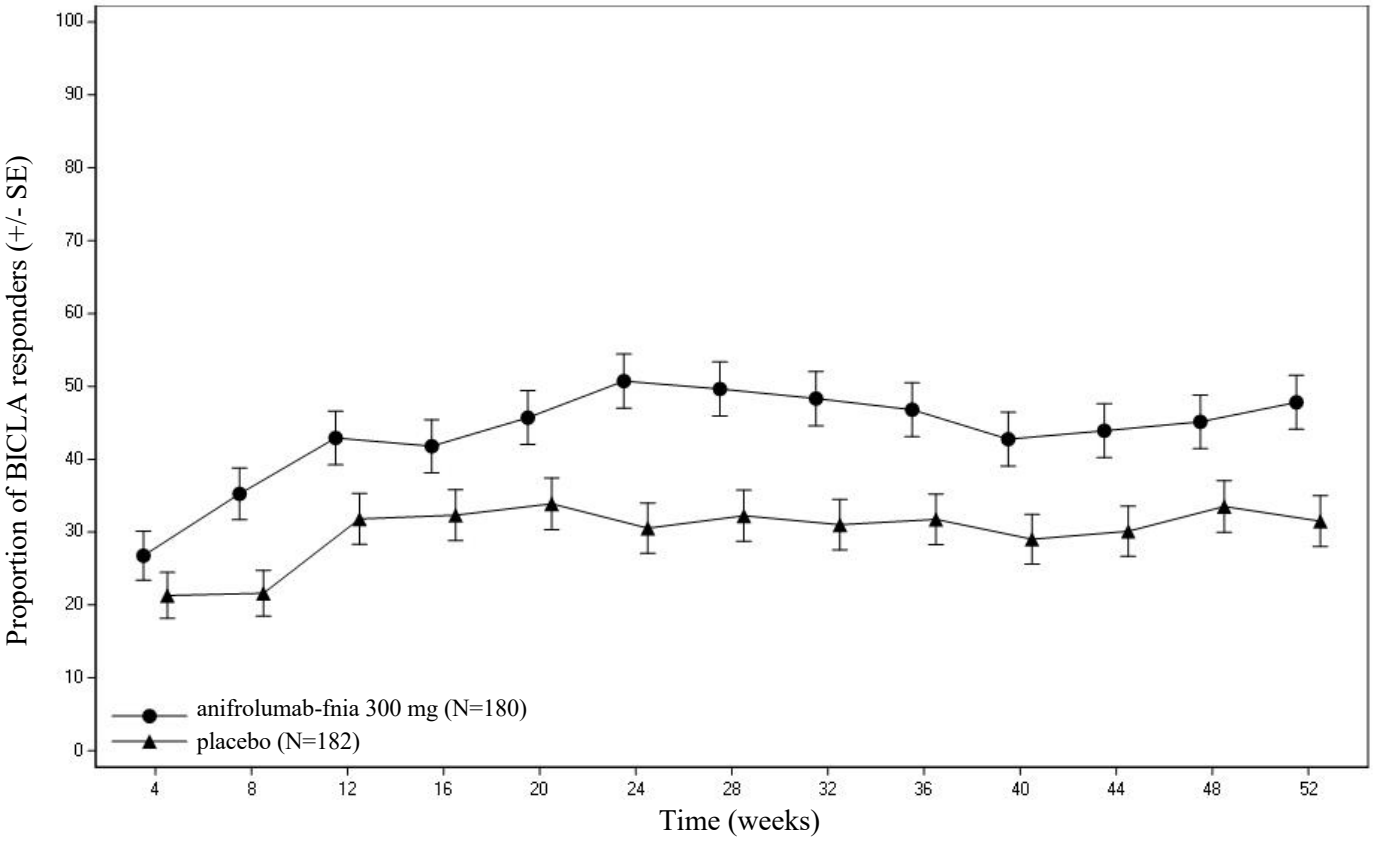
	Trial 1*,†		Trial 2*,†		Trial 3‡	
	Anifrolumab-fnia 300 mg (N=99)	Placebo (N=102)	Anifrolumab-fnia 300 mg (N=180)	Placebo (N=184)	Anifrolumab-fnia 300 mg (N=180)	Placebo (N=182)
BICLA Response Rate§						
Responder, n (%)	54 (54.6)	27 (25.8)	85 (47.1)	55 (30.2)	86 (47.8)	57 (31.5)
Difference in Response Rates (95% CI)	28.8 (15.7, 41.9)		17.0 (7.2, 26.8)		16.3 (6.3, 26.3) p-value = 0.001	
Components of BICLA Response§						
BILAG Improvement, n (%)	54 (54.5)	28 (27.5)	85 (47.2)	58 (31.5)	88 (48.9)	59 (32.4)
No Worsening of SLEDAI-2K, n (%)	73 (73.7)	61 (59.8)	121 (67.2)	104 (56.5)	122 (67.8)	94 (51.6)
No Worsening of PGA, n (%)	76 (76.8)	62 (60.8)	117 (65.0)	105 (57.1)	122 (67.8)	95 (52.2)

The response rates and associated difference and 95% CI are calculated using a Cochran-Mantel-Haenszel approach adjusted for stratification factors. The reported percentages for the components are unadjusted.
* Not formally tested in a pre-specified testing scheme and findings should be interpreted with caution.
† Based on post hoc analysis.
‡ Primary endpoint.
§ In all 3 trials, patients who discontinued investigational product or initiated restricted medications beyond the protocol-specified thresholds are considered non-responders. For consistency, the results presented for Trial 2 represent the post-hoc analysis using the restricted medication thresholds as defined in Trial 3.

In Trial 3, examination of subgroups by age, race, gender, ethnicity, disease severity [SLEDAI-2K at baseline], and baseline OCS use did not identify differences in response to anifrolumab-fnia.

Figure 1 shows the proportion of BICLA responders through the 52-week treatment period in Trial 3.

Figure 1 Trial 3: Proportion (%) of BICLA Responders by Visit*



* The same patients may not have responded at each timepoint.

SRI-4 responder analysis: SRI-4 was the primary endpoint in Trial 2; treatment with anifrolumab-fnia did not result in statistically significant improvements over placebo. In Trials 1 and 3, SRI-4 was a pre-specified analysis. The SRI-4 results are presented in Table 4.

Table 4 SRI-4 Response Rate at Week 52

	Trial 1*		Trial 2†		Trial 3*	
	Anifrolumab-fnia 300 mg (N=99)	**Placebo (N=102)**	**Anifrolumab-fnia 300 mg (N=180)**	**Placebo (N=184)**	**Anifrolumab-fnia 300 mg (N=180)**	**Placebo (N=182)**
SRI-4 Response Rate‡						
Responder, n (%)	62 (62.8)	41 (38.8)	88 (49.0)	79 (43.0)	100 (55.5)	68 (37.3)
Difference in Response Rates (95% CI)	24.0 (10.9, 37.2)		6.0 (-4.2, 16.2)		18.2 (8.1, 28.3)	
Components of SRI-4 Response‡						
SLEDAI-2K improvement, n (%)	62 (62.6)	41 (40.2)	89 (49.4)	80 (43.5)	101 (56.1)	71 (39.0)
No worsening of BILAG, n (%)	75 (75.8)	61 (59.8)	119 (66.1)	105 (57.1)	125 (69.4)	94 (51.6)

	Trial 1*		Trial 2†		Trial 3*	
	Anifrolumab-fnia 300 mg (N=99)	**Placebo (N=102)**	**Anifrolumab-fnia 300 mg (N=180)**	**Placebo (N=184)**	**Anifrolumab-fnia 300 mg (N=180)**	**Placebo (N=182)**
No worsening of PGA, n (%)	76 (76.8)	62 (60.8)	117 (65.0)	105 (57.1)	122 (67.8)	95 (52.2)

The response rates and associated difference and 95% CI are calculated using a Cochran-Mantel-Haenszel approach adjusted for stratification factors. The reported percentages for the components are unadjusted.
* Not formally tested in a pre-specified testing scheme and findings should be interpreted with caution.
† Primary endpoint.
ǂ In all 3 studies, patients who discontinued investigational product or initiated restricted medications beyond the protocol-specified thresholds are considered non-responders. For consistency, the results presented for Trial 2 represent the post-hoc analysis using the restricted medication thresholds as defined in Trial 3. The most commonly involved SLEDAI-2K organ domains were mucocutaneous, musculoskeletal and immune.

Effect on Concomitant Steroid Treatment: In Trial 3, among the 47% of patients with a baseline OCS use ≥10 mg/day, anifrolumab-fnia demonstrated a statistically significant difference in the proportion of patients able to reduce OCS use by at least 25% to ≤7.5 mg/day at Week 40 and maintain the reduction through Week 52 (p-value = 0.004); 52% (45/87) of patients in the anifrolumab-fnia group versus 30% (25/83) in the placebo achieved this level of steroid reduction (difference 21% [95% CI 6.8, 35.7]). Consistent trends in favor of anifrolumab-fnia compared to placebo, on effect of reduction of OCS use, were observed in Trial 1 and 2, but the difference was not statistically significant.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

SAPHNELO (anifrolumab-fnia) injection is a sterile, preservative-free, clear to opalescent, colorless to slightly yellow solution for intravenous infusion. It is packaged in a 2 mL clear glass vial containing 300 mg/2 mL (150 mg/mL) of anifrolumab-fnia.

SAPHNELO is available in a carton containing one single-dose vial (NDC-0310-3040-00).

Store in a refrigerator at 36°F to 46°F (2°C to 8°C) in the original carton to protect from light.

Do not freeze. Do not shake.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

Serious Infections

Inform patients that SAPHNELO may decrease their ability to fight infections, and that serious infections, including fatal ones, occurred in patients receiving SAPHNELO in clinical trials. Also inform patients that they are at increased risk of respiratory infections and herpes zoster during treatment with SAPHNELO *[see Warnings and Precautions (5.1)]*. Advise patients to contact their healthcare provider if they develop any symptoms of an infection, including fever or flu-like symptoms; muscle aches; cough; shortness of breath; burning when they urinate or urinating more often than usual; diarrhea or stomach pain; shingles (a red skin rash that can cause pain and burning).

Hypersensitivity Reactions/Anaphylaxis

Inform patients that serious hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, have been reported in patients who received SAPHNELO. Instruct patients to immediately tell their healthcare provider or go to the emergency department of their

nearest hospital, if they experience symptoms of an allergic reaction (e.g., anaphylaxis) during or after the administration of SAPHNELO *[see Warnings and Precautions (5.2)]*. Symptoms may include swelling of the face, tongue, or mouth, breathing difficulties, and/or fainting, dizziness, feeling lightheaded (due to a drop in blood pressure).

Immunizations

Inform patients that they should not receive live or live-attenuated vaccines while receiving SAPHNELO. Advise patients to discuss with their healthcare provider before seeking immunizations on their own *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

Pregnancy

Advise female patients to inform their healthcare provider if they intend to become pregnant during therapy, suspect they are pregnant or become pregnant while receiving SAPHNELO *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Inform women that they can find information about a pregnancy exposure registry which monitors pregnancy outcomes in women exposed to SAPHNELO by calling AstraZeneca at 1-877-693-9268.

Manufactured by: AstraZeneca AB Södertälje, Sweden SE-15185
US License No. 2059

Distributed by: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Wilmington, DE 19850

©AstraZeneca 2021

PATIENT INFORMATION
SAPHNELO™ (saf-NEH-low)
(anifrolumab-fnia)
injection, for intravenous use

What is SAPHNELO?

- SAPHNELO is a prescription medicine used to treat adults with moderate to severe systemic lupus erythematosus (SLE or lupus) who are receiving other lupus medicines.
- SAPHNELO contains anifrolumab-fnia which is in a group of medicines called monoclonal antibodies. Lupus is a disease of the immune system (the body system that fights infection). When given together with other medicines for lupus, SAPHNELO may help to reduce your lupus disease activity more than other lupus medicines alone.
- It is not known if SAPHNELO is effective in people with severe active lupus nephritis or central nervous system lupus.
- It is not known if SAPHNELO is safe and effective in children under 18 years of age.

Do not use SAPHNELO if you:

- are allergic to anifrolumab-fnia or any of the ingredients in SAPHNELO. See the end of this Patient Information leaflet for a complete list of ingredients in SAPHNELO.

Before you receive SAPHNELO, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- think you have an infection or have infections that keep coming back. You should not receive SAPHNELO if you have an infection unless your healthcare provider tells you to. See **"What are the possible side effects of SAPHNELO?"**
- are scheduled to receive a vaccination or if you think you may need a vaccination. You should not receive live vaccines during treatment with SAPHNELO.
- have or have had any type of cancer.
- are receiving other biologic medicines or monoclonal antibodies.
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if SAPHNELO will harm your unborn baby. Tell your healthcare provider if you are pregnant, think you might be pregnant, or plan to become pregnant during your treatment with SAPHNELO.
    - **Pregnancy Exposure Registry**. If you become pregnant while receiving SAPHNELO, talk to your healthcare provider. A pregnancy exposure registry monitors pregnancy outcomes in women exposed to SAPHNELO. You can find out more information about the registry by calling AstraZeneca at 1-877-693-9268.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if SAPHNELO passes into your breast milk. Talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby while receiving SAPHNELO.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. SAPHNELO may affect the way other medicines work, and other medicines may affect how SAPHNELO works.

How will I receive SAPHNELO?

- Your healthcare provider will give you SAPHNELO through a needle placed in a vein (IV or intravenous infusion). It takes about 30 minutes to give you the full dose of SAPHNELO.
- SAPHNELO is usually given 1 time every 4 weeks.
- If you miss an appointment, call your healthcare provider as soon as possible to reschedule your appointment.

What are the possible side effects of SAPHNELO?

SAPHNELO may cause serious side effects, including:

- **Serious Infections.** SAPHNELO can lower the ability of your immune system to fight infections. You may be at a higher risk of developing respiratory infections and shingles (herpes zoster) during treatment with SAPHNELO. Infections could be serious, leading to hospitalization or death. Tell your healthcare provider right away if you have any of the following symptoms of an infection:
    - fever, sweating, or chills
    - muscle aches
    - cough
    - shortness of breath
    - burning when urinating
    - urinating more often
    - diarrhea or stomach pain
    - warm, red, or painful skin or sores on your body.
- **Allergic (hypersensitivity) reactions**, including anaphylaxis. Serious allergic reactions can happen during or after you get your SAPHNELO infusion. Tell your healthcare provider or get emergency help right away if you have any of the following symptoms of a serious allergic reaction:
    - swelling of your face, mouth, and tongue
    - fainting or dizziness

- breathing problems
- feeling lightheaded (low blood pressure)

- **Cancer**. SAPHNELO may reduce the activity of your immune system. Medicines that affect the immune system may increase your risk of certain cancers.

The most common side effects of SAPHNELO include:

- upper respiratory infections
- infusion reactions
- cough
- bronchitis
- shingles (herpes zoster)

These are not all of the possible side effects of SAPHNELO.
Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

General information about the safe and effective use of SAPHNELO

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. If you would like more information about SAPHNELO, talk with your healthcare provider. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about SAPHNELO that is written for health professionals.

What are the ingredients in SAPHNELO?

Active ingredient: anifrolumab-fnia

Inactive ingredients: L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, L-lysine hydrochloride, trehalose dihydrate, polysorbate 80 and Water for Injection.

Manufactured by: AstraZeneca AB Södertälje, Sweden SE-15185

Distributed by: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Wilmington, DE 19850

©AstraZeneca 2021

For more information, go to https://www.SAPHNELO.com or call 1-800-236-9933.

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Approved: July 2021

CDS	
Drug Substance	Anifrolumab (MEDI-546)
Doc ID	[redacted]
Date	[redacted] 20[redacted]
Superseded	Version [redacted] / [redacted] 20[redacted]

Core Data Sheet
Anifrolumab 150 mg/mL solution for intravenous infusion

[redacted]

 2～20頁は新薬承認情報提供時に削除とした

第 1 部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：アニフロルマブ（遺伝子組換え）

版番号：[redacted]

1.7　同種同効品一覧表
アニフロルマブ（遺伝子組換え）

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次

目次 2
1.7.1　同種同効品一覧表 3

表目次

表 1　同種同効品一覧 4

1.7.1　同種同効品一覧表

本剤及び本剤の同種同効品として、ベンリスタ点滴静注用の情報を表 1 に示す。

表 1　　同種同効品一覧

販売名	**サフネロー点滴静注 300mg**	**ベンリスタ点滴静注用 120mg** **ベンリスタ点滴静注用 400mg**
一般名	アニフロルマブ（遺伝子組換え）	ベリムマブ（遺伝子組換え）
会社名	アストラゼネカ株式会社	グラクソ・スミスクライン株式会社
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	既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデス
添付文書改訂日	2021 年 8 月（薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会実施時）	2021 年 4 月（第 1 版）

＊2021年4月改訂（第1版）

完全ヒト型抗BLyS モノクローナル抗体製剤
ベリムマブ（遺伝子組換え）製剤

ベンリスタ点滴静注用120mg
ベンリスタ点滴静注用400mg
Benlysta for I.V. infusion

日本標準商品分類番号
87399

貯法：2～8℃で保存
有効期間：60ヵ月

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

	120mg	400mg
承認番号	22900AMX00985	22900AMX00986
販売開始	2017年12月	

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。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。[11.1.2参照]

1.2 重篤な感染症
敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発現に注意し、本剤投与後に感染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。[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。］
2.3 活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある。］[8.3参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ベンリスタ点滴静注用120mg	ベンリスタ点滴静注用400mg
有効成分	1バイアル中 ベリムマブ（遺伝子組換え）136mg[注)] 本剤の調製方法に基づき、日局注射用水1.5mLで溶解した溶液全量のうち、1.5mLに含まれる量は120mgとなる。	1バイアル中 ベリムマブ（遺伝子組換え）432mg[注)] 本剤の調製方法に基づき、日局注射用水4.8mLで溶解した溶液全量のうち、5.0mLに含まれる量は400mgとなる。
添加剤	クエン酸水和物　0.27mg クエン酸ナトリウム水和物　4.6mg 精製白糖　136mg ポリソルベート80　0.7mg	クエン酸水和物　0.86mg クエン酸ナトリウム水和物　14.6mg 精製白糖　432mg ポリソルベート80　2.2mg

本剤はマウスミエローマ細胞を用いて製造される。本剤の製造工程に使用する培地成分の製造にウシの乳由来のペプトン及びカゼイン加水分解物、並びにブタ膵臓由来パンクレアチンを使用している。

注）注射液吸引時の損失を考慮し、1バイアルから120mg又は400mgを注射するに足る量を確保するために過量充てんされている。

3.2 製剤の性状

販売名	ベンリスタ点滴静注用120mg	ベンリスタ点滴静注用400mg
剤形・性状	白色の塊の凍結乾燥注射剤で、溶解後は無色～微黄色の乳白光を呈する液	
pH	6.2～6.8（溶解後）	
浸透圧	299～353mOsm/kg（溶解後）	

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

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、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、重症のループス腎炎又は重症の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。[17.1.1-17.1.4参照]
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。

6. 用法及び用量

通常、成人及び5歳以上の小児にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1回10mg/kgを初回、2週後、4週後に点滴静注し、以後4週間の間隔で投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤による治療反応は、通常投与開始から6ヵ月以内に得られる。6ヵ月以内に治療反応が得られない場合は、本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。
7.2 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静注剤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。[17.1.1-17.1.4参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤に関連した過敏症の発現が報告されており、重篤又は致命的な経過をたどることがある。また、過敏症反応の発現が遅れて認められる場合がある。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。[1.2、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。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。[2.3、9.1.2参照]
8.4 本剤投与中は、生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため、生ワクチン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。[15.1参照]

8.6 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ことがあるので、本剤投与に先立って、肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。[9.1.3参照]

8.7 うつ病、自殺念慮及び自殺企図があらわれることがあるので、これらの事象が発現する可能性について患者及びその家族等に十分説明し、不眠、不安等の精神状態の変化があらわれた場合には速やかに担当医に連絡するよう指導すること。[9.1.4、11.1.5参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。[1.2、8.2、11.1.2参照]

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

(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。[8.3、11.1.2参照]

(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。[8.3、11.1.2参照]

・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]

9.1.4 うつ病、うつ状態又はその既往歴、自殺念慮又は自殺企図の既往歴を有する患者

自殺念慮、自殺企図があらわれるおそれがある。[8.7、11.1.5参照]

9.1.5 間質性肺炎の既往歴のある患者

定期的に問診を行うなど、注意すること。[11.1.4参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠を希望する女性については、治療上の有益性と危険性を十分考慮して、本剤投与の継続の可否を慎重に判断すること。また、本剤を中止する場合は、本剤の投与中止後少なくとも4ヵ月間までは有効な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

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。サルでベリムマブは胎盤を通過することが報告されている。妊娠中のサルに臨床曝露量（AUC）の0.4倍に相当するベリムマブを投与した時に、出生児で末梢血B細胞数の低値が認められたが、91日までに回復した。[9.4参照]

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。サルでベリムマブは乳汁中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

5歳未満の幼児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に、生理機能が低下している。

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。

11.1 重大な副作用

＊**11.1.1 重篤な過敏症**（0.6%）

ショック、アナフィラキシー（血圧低下、蕁麻疹、血管性浮腫、呼吸困難等）等の重篤な過敏症があらわれることがある。また、これらの症状が遅れてあらわれることがあり、この遅発性の反応には、発疹、悪心、疲労、筋肉痛、頭痛及び顔面浮腫等を含むこともある。[8.1参照]

11.1.2 感染症（19.6%）

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る。[1.1、1.2、8.2、9.1.1、9.1.2参照]

11.1.3 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.4 間質性肺炎（0.1%）

発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎との鑑別診断（β-Dグルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。[9.1.5参照]

11.1.5 うつ病（0.1%）**、自殺念慮**（頻度不明）**、自殺企図**（頻度不明）[8.7、9.1.4参照]

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満
＊ 過敏症		血管性浮腫
皮膚	発疹	蕁麻疹
その他	発熱	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は用時溶解及び希釈して使用すること。

14.1.2 本剤は5%ブドウ糖注射液と混合しないこと。

14.1.3 本剤は保存剤を含有していないので、溶解及び希釈は無菌的に操作すること。

14.1.4 溶解方法

(1) 注射用水を1バイアルあたり120mgバイアルには1.5mL、400mgバイアルには4.8mL加えると、濃度80mg/mLの溶解液となる。溶解時には、内容物を泡立てないように注射用水をバイアルの壁面に沿って静かに注入する。

(2) 60秒間バイアルを回転させて、その後5分間バイアルを常温に静置する。粉末が溶解するまで、5分ごとに60秒間バイアルを緩やかに回転させる操作を繰り返す。振り混ぜないこと。通常は注射用水を加えてから10～15分で完全に溶解するが、30分程度かかる場合もある。溶解装置を用いて本剤を溶解する場合は500rpm以下で30分以内の使用にとどめること。

(3) 溶解液は直射日光を避けること。溶解後速やかに使用しない場合は、溶解液は2～8℃で保存する。

14.1.5 希釈方法

(1) 溶解液は250mLの生理食塩液で希釈し、点滴静注用とする。溶解液の必要量と同容量を生理食塩液の250mL点滴バッグ又はボトルからあらかじめ抜き取る。患者の体重が40kg以下の場合には、生理食塩液の100mL点滴バッグ又はボトルを使用することが出来る。溶解液の入ったバイアルから本剤の必要量の溶解液を採取し、生理食塩液のバッグ又はボトルへ加え、穏やかに反転させて混和する。バイアルに残った未使用の溶解液は廃棄すること。

(2) 希釈した溶解液を確認し、粒子又は変色が認められた場合は使用しないこと。

(3) 生理食塩液で希釈した溶解液は2～8℃又は常温で保存してもよい。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は点滴静注にのみ用いること。急速静注で投与しないこと。

14.2.2 本剤は、注射用水で溶解後、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 本剤は1時間以上かけて点滴静注すること。

14.2.4 本剤を溶解してから8時間以内に点滴静注を完了すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

悪性腫瘍（非メラノーマ性皮膚癌を除く）の発現率は、国際共同第Ⅲ相試験のBEL113750試験において、本剤10mg/kg群で0.2/100人年、プラセボ群で0/100人年であった。海外第Ⅲ相試験のBEL110751試験、BEL110752試験を含む併合解析では、本剤10mg/kgを投与された患者において悪性腫瘍（非メラノーマ

性皮膚癌を除く）は報告されなかった。また、皮下注製剤の国際共同第Ⅲ相試験のBEL112341試験における悪性腫瘍（非メラノーマ性皮膚癌を除く）の発現率は、本剤200mg群で0.4/100人年、プラセボ群で0.4/100人年であった。小児SLE患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験のBEL114055試験では悪性腫瘍は報告されなかった。[8.5参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

成人全身性エリテマトーデス（SLE）患者に、本剤10mg/kgを単回静脈内投与した時の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータをそれぞれ図1及び表1に示す[1)]。

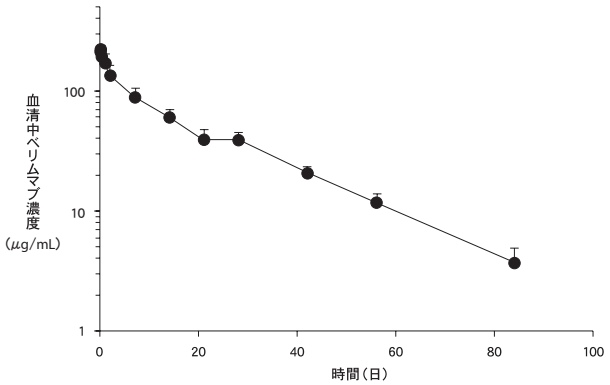


図1　成人SLE患者に本剤10mg/kgを単回静脈内投与した時のベリムマブの血清中濃度推移（平均値＋標準偏差、4例）

表1　成人SLE患者に本剤10mg/kgを単回静脈内投与した時の血清中ベリムマブの薬物動態パラメータ（4例）

薬物動態パラメータ	幾何平均値（95%信頼区間）
Cmax（μg/mL）	223（193,256）
AUC $_{(0\text{-}inf)}$（day・μg/mL）	2814（2104,3763）
分布相の$t_{1/2}$（day）	0.60（0.09,3.98）
消失相の$t_{1/2}$（day）	15.7（9.67,25.5）
CL（mL/day/kg）	3.55（2.66,4.75）
Vss（mL/kg）	76.2（52.4,111）

16.1.2 反復投与

SLE患者に本剤10mg/kgを反復静脈内投与した時の母集団薬物動態解析による血清中ベリムマブの薬物動態パラメータの推定値を表2に示す。

表2　本剤10mg/kgを静脈内投与した時の定常状態の血清中ベリムマブの薬物動態パラメータ（母集団薬物動態解析）

薬物動態パラメータ	日本人成人SLE患者（39例）[注1)]	外国人成人SLE患者（563例）[注2)]	小児SLE患者（53例）[注3)]
Cmax（μg/mL）	275（265-285）	308（303-314）	315（290-342）
AUC $_{(0\text{-}\tau)}$（day・μg/mL）	2660（2495-2835）	2809（2731-2888）	3012（2695-3367）
消失相の$t_{1/2}$（day）	20.3（19.0-21.7）	18.1（17.7-18.5）	16.4（14.9-18）
CL（mL/day）	201（186-218）	232（226-239）	158（143-176）
Vss（mL）	5138（5022-5258）	5241（5186-5296）	3521（3164-3918）

幾何平均値（95%信頼区間）

注1）BEL113750試験の薬物動態解析対象の日本人症例

注2）BEL110751試験及びBEL110752試験の薬物動態解析対象例（本剤10mg/kg群）

注3）BEL114055試験（日本人2例を含む）

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（BEL113750試験）

既存のSLE治療[注1)]（単剤又は併用）を受けている抗核抗体陽性又は抗dsDNA抗体陽性で、スクリーニング時のSELENA SLEDAIスコア8以上の疾患活動性を有するSLE患者（重症のループス腎炎及び重症の中枢神経ループスは除外[注2)]）705例（日本で参加した患者60例を含む）を対象とした二重盲検プラセボ対照比較試験（52週間）を実施した。既存のSLE治療薬との併用下で本剤10mg/kg又はプラセボを初回、2週間後、4週間後、以降は4週間ごとに静脈内投与した。なお、投与期間中、他の生物製剤又はシクロホスファミド静注剤の使用は禁止した。SLE responder index（SRI）[2)]のレスポンダー[注3)]率について、52週時では本剤10mg/kg群において53.8%、プラセボ群において40.1%であり、本剤10mg/kg群ではプラセボ群に比べて統計学的に有意にSRIレスポンダー率が高かった（調整済みオッズ比1.99、95%信頼区間：1.40-2.82、p=0.0001）（表1）。日本人集団（プラセボ群21例、本剤10mg/kg群39例）の52週時のSRIレスポンダー率は、プラセボ群で25.0%、本剤10mg/kg群で46.2%であった（未調整オッズ比2.57、95%信頼区間：0.78-8.47）[3)]。

副作用発現頻度は、本剤10mg/kg群で28.9%（136/470例）であった。主な副作用は、上気道感染4.0%（19/470例）、帯状疱疹2.3%（11/470例）、鼻咽頭炎、細菌性尿路感染、咳嗽各2.1%（各10/470例）であった。[5.3、7.2参照]

表1　52週時のSRIレスポンダー率

全体集団		
	プラセボ群 226例	本剤10mg/kg群 451例
52週時の評価例数[注a)]	217	446
SRIレスポンダー、例数（%）	87（40.1）	240（53.8）
プラセボ群との差、%	－	13.72
プラセボ群との調整済みオッズ比（95%CI）[注b)]	－	1.99（1.40,2.82）
p値[注b)]	－	0.0001
日本人集団		
	プラセボ群 21例	本剤10mg/kg群 39例
52週時の評価例数[注a)]	20	39
SRIレスポンダー、例数（%）	5（25.0）	18（46.2）
プラセボ群との差、%	－	21.15
プラセボ群とのオッズ比（95%CI）[注c)]	－	2.57（0.78,8.47）

注a）Modified intention-to-treat集団のうち、14例（日本人集団は1例）がベースラインのSELENA SLEDAIスコア4点未満、又はPGAの評価がなかったためSRIの評価に含めなかった。

注b）投与群、ベースラインのSELENA SLEDAIスコア（9点以下vs.10点以上）、国、ベースラインの補体（C3及び/又はC4の低値vs.それ以外）を共変量として、本剤10mg/kg群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析。

注c）投与群のみを独立変数とした（オッズ比は未調整）。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験（BEL110751試験）

既存のSLE治療[注1)]（単剤又は併用）を受けている抗核抗体陽性又は抗dsDNA抗体陽性で、スクリーニング時のSELENA SLEDAIスコア6以上の疾患活動性を有するSLE患者（重症のループス腎炎及び重症の中枢神経ループスは除外[注2)]）819例を対象とした二重盲検プラセボ対照比較試験（76週間）を実施した。既存のSLE治療薬との併用下で本剤1mg/kg[注4)]、10mg/kg又はプラセボを初回、2週間後、4週間後、以降は4週間ごとに静脈内投与した。なお、投与期間中、他の生物製剤又はシクロホスファミド静注剤の使用は禁止した。SLE responder index（SRI）[2)]のレスポンダー[注3)]率について、52週時では本剤1mg/kg群において40.6%、本剤10mg/kg群において43.2%、プラセボ群において33.5%であり、本剤10mg/kg群ではプラセボ群に比べて統計学的に有意にSRIレスポンダー率が高かった（調整済みオッズ比1.54、95%信頼区間：1.08-2.19、p=0.0167）（表2）[4)]。副作用発現頻度は、本剤10mg/kg群で38.1%（104/273例）、本剤1mg/kg群で44.3%（120/271例）であった。主な副作用は、本剤10mg/kg群で上気道感染7.0%（19/273例）、悪心4.8%（13/273例）、副鼻腔炎3.7%（10/273例）、本剤1mg/kg群で尿路感染8.1%（22/271例）、上気道感染7.7%（21/271例）、気管支炎3.7%（10/271例）であった。[5.3、7.2参照]

表2　52週時のSRIレスポンダー率

	プラセボ群 275例	本剤1mg/kg群 271例	本剤10mg/kg群 273例
SRIレスポンダー、例数（%）	92（33.5）	110（40.6）	118（43.2）
プラセボ群との差、%	－	7.14	9.77
プラセボ群との調整済みオッズ比（95%CI）[注a)]	－	1.36（0.95,1.94）	1.54（1.08,2.19）
p値[注a)]	－	0.0889	0.0167

注a）ベースラインのSELENA SLEDAIスコア（9点以下vs.10点以上）、ベースラインの尿蛋白（2g/24hr未満vs.2g/24hr以上）及び人種（アフリカ系の子孫又はアメリカ先住民の子孫vs.その他）を共変量として、本剤の各用量群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験（BEL110752試験）

既存のSLE治療[注1)]（単剤又は併用）を受けている抗核抗体陽性又は抗dsDNA抗体陽性で、スクリーニング時のSELENA SLEDAIスコア6以上の疾患活動性を有するSLE患者（重症のループス腎炎及び重症の中枢神経ループスは除外[注2)]）865例を対象とした二重盲検プラセボ対照比較試験（52週間）を実施した。既存のSLE治療薬との併用下で本剤1mg/kg[注4)]、10mg/kg又はプラセボを初回、2週間後、4週間後、以降は4週間ごとに静脈内投与した。なお、投与期間中、他の生物製剤又はシクロホスファミド静注剤の使用は禁止した。SLE responder index（SRI）[2)]のレスポンダー[注3)]率について、52週時では本剤1mg/kg群において51.4%、本剤10mg/kg群において57.6%、プラセボ群において43.6%であり、本剤10mg/kg群ではプラセボ群に比べて統計学的に有意にSRIレスポンダー率が高かった（調整済みオッズ比1.83、95%信頼区間：1.30-2.59、p=0.0006）（表3）[5)]。

副作用発現頻度は、本剤10mg/kg群で36.2%（105/290例）、本剤1mg/kg群で31.6%（91/288例）であった。主な副作用は、本剤10mg/kg群で頭痛4.1%（12/290例）、尿路感染2.8%（8/290例）、咽頭炎2.4%（7/290例）、本剤1mg/kg群で頭痛4.5%（12/288例）、帯状疱疹、気管支炎各2.4%（各7/288例）であった。
[5.3、7.2参照]

表3　52週時のSRIレスポンダー率

	プラセボ群 287例	本剤1mg/kg群 288例	本剤10mg/kg群 290例
SRIレスポンダー、例数（%）	125（43.6）	148（51.4）	167（57.6）
プラセボ群との差、%	−	7.83	14.03
プラセボ群との調整済みオッズ比（95%CI）[注a)]	−	1.55 (1.10,2.19)	1.83 (1.30,2.59)
p値[注a)]	−	0.0129	0.0006

注a）ベースラインのSELENA SLEDAI スコア（9点以下vs.10点以上）、ベースラインの尿蛋白（2g/24hr未満vs.2g/24hr以上）及び人種（アフリカ系の子孫又はアメリカ先住民の子孫vs.その他）を共変量として、本剤の各用量群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析。

17.1.4 国際共同第Ⅱ相試験（BEL114055試験）

既存のSLE治療[注1)]（単剤又は併用）を受けている抗核抗体陽性又は抗dsDNA抗体陽性で、スクリーニング時のSELENA SLEDAIスコア6以上の疾患活動性を有する5～17歳のSLE患者（重症のループス腎炎及び重症の中枢神経ループスは除外[注2)]）93例（日本で参加した患者6例を含む）を対象とした二重盲検プラセボ対照比較試験（52週間）を実施した。既存のSLE治療薬との併用下で本剤10mg/kg又はプラセボを初回、2週間後、4週間後、以降は4週間ごとに静脈内投与した。なお、投与期間中、他の生物製剤又はシクロホスファミド静注剤の使用は禁止した。SLE responder index（SRI）[2)]のレスポンダー[注3)]率について、52週時では本剤10mg/kg群において52.8%、プラセボ群において43.6%であり、本剤10mg/kg群ではプラセボ群に比べてSRIレスポンダー率が高かった（調整済みオッズ比1.49、95%信頼区間：0.64-3.46）（表4）[6)]。
副作用発現頻度は、本剤10mg/kg群で35.8%（19/53例）であった。主な副作用は、帯状疱疹、膿痂疹、トランスアミナーゼ上昇、頭痛、好中球減少症各3.8%（各2/53例）であった。
[5.3、7.2参照]

表4　52週時のSRIレスポンダー率

	プラセボ群 40例	本剤10mg/kg群 53例
52週時の評価例数[注a)]	39	53
SRIレスポンダー、例数（%）	17（43.6）	28（52.8）
プラセボ群との差、%	−	9.24
プラセボ群との調整済みオッズ比（95%CI）[注b)]	−	1.49 (0.64, 3.46)

注a）Intention-to-treat集団のうち、1例はベースラインのSELENA SLEDAIが未評価のためSRIの評価に含めなかった。

注b）ベースラインのSELENA SLEDAIスコア（12点以下vs.13点以上）、ベースラインの年齢（5-11歳vs.12-17歳）を共変量として、本剤10mg/kg群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析。

注1）既存のSLE治療とは、BEL113750試験、BEL110751試験、BEL110752試験及びBEL114055試験では、ステロイド、ヒドロキシクロロキン、NSAID又は免疫抑制薬（アザチオプリン等）等による治療とした。なお、ステロイドの投与量は、BEL113750試験、BEL110751試験及びBEL110752試験ではプレドニゾロン換算で、単独の場合は7.5-40mg/日、他のSLE治療薬との併用の場合は0-40mg/日とした。BEL114055試験では、プレドニゾロン換算で、単独の場合は0.1-0.5mg/kg/日、他のSLE治療薬との併用の場合は0-0.5mg/kg/日とした。

注2）重症のループス腎炎として、BEL113750試験、BEL110751試験及びBEL110752試験では、24時間尿蛋白又は随時尿の蛋白/クレアチニン比が6g超、又は血清クレアチニンが2.5mg/dL超の腎炎を有する患者、急性期治療（シクロホスファミド静注療法等）、血液透析又は大量ステロイド（プレドニゾロン換算で100mg/日超）を必要とする活動期腎炎を有する患者を除外した。BEL114055試験では、腎代替療法（血液透析、腹膜透析等）が必要な腎炎、Schwartzの式を用いて算出された推定糸球体濾過量が30mL/min未満の患者を除外した。また、シクロホスファミド静注療法、ミコフェノール酸モフェチル又は大量ステロイド療法の導入が必要と考えられる急性かつ重症の腎炎を有する患者を除外したが、高度の蛋白尿が認められる場合でも、治療により管理可能で臨床的に安定している場合は除外しなかった。
重症の中枢神経ループスとして、BEL113750試験、BEL110751試験、BEL110752試験及びBEL114055試験では、治療介入を必要とする活動性の中枢神経ループス（痙攣発作、精神病、器質的脳症候群、脳血管発作、脳炎又は中枢神経血管炎）を有する患者を除外した。

注3）SRIレスポンダーは、以下の疾患活動性を評価する複数の指標を用いて定義される。
- SELENA SLEDAIスコアが4点以上改善（減少）
- PGAの悪化なし（スコアの増加が0.3点未満）
- BILAGでカテゴリーAに悪化した臓器系がない、かつカテゴリーBに悪化した臓器系が2つ以上ない

注4）本剤の承認用量は1回10mg/kgである。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

Bリンパ球刺激因子（BLyS）はB細胞のアポトーシスを抑制し、形質細胞への分化を促進させる蛋白質である[7)]。血漿中BLyS濃度は健康成人と比較してSLE患者で高く[8)]、SLE患者ではBLyS濃度と疾患活動性スコアとの間に関連性が認められる[8),9)]。ベリムマブは可溶型BLyS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、可溶型BLySに結合し、その活性を阻害する。

18.2 B細胞に対する作用

18.2.1 ベリムマブは*in vitro*において、可溶型BLySに結合することによりヒト及びカニクイザルBLyS誘発B細胞増殖を抑制した[10)]。

18.2.2 ベリムマブは、ヒトBLyS投与マウスに誘発される脾臓重量、脾臓B細胞数及び血清中IgA濃度の増加を抑制した[10)]。また、カニクイザルへの反復静脈内[10)]及び皮下投与により持続的なB細胞数減少作用を示した。

18.2.3 ベリムマブは、SLE患者を対象とした国際共同及び海外第Ⅲ相試験[3),4)]において、静脈内投与又は皮下投与によりプラセボと比較してB細胞サブセットの細胞数を減少させた。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般名称：ベリムマブ（遺伝子組換え）
Belimumab（Genetical Recombination）
本　　質：ベリムマブは、可溶型Bリンパ球刺激因子（BLyS）に対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体である。ベリムマブは、マウスミエローマ（NS0）細胞により産生される。ベリムマブは、453個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2分子及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖（λ1鎖）2分子で構成される糖タンパク質（分子量：約147,000）である。
分 子 式：$C_{6358}H_{9868}N_{1728}O_{2008}S_{44}$（糖鎖部分を含まない）
分 子 量：約147,000

20．取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 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。

22．包装

〈ベンリスタ点滴静注用120mg〉
1バイアル
〈ベンリスタ点滴静注用400mg〉
1バイアル

23．主要文献

1）Yamada M, et al.：J Drug Assess. 2013；2：40-48
2）Furie RA, et al.：Arthritis Rheum. 2009；61：1143-1151
3）社内資料：SLE患者を対象とした国際共同第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験（点滴静注用製剤、BEL113750試験）（2017年9月27日承認、CTD2.7.6）
4）社内資料：SLE患者を対象とした海外第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験（点滴静注用製剤、BEL110751試験）（2017年9月27日承認、CTD2.7.6）
5）社内資料：SLE患者を対象とした海外第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験（点滴静注用製剤、BEL110752試験）（2017年9月27日承認、CTD2.7.6）
6）社内資料：5～17歳の小児のSLE患者を対象とした国際共同第Ⅱ相二重盲検並行群間比較試験（点滴静注用製剤、BEL114055試験）（2019年9月20日承認、CTD2.7.6）
7）La Cava A.：Clin Immunol. 2013；148：322-327
8）Zhao LD, et al.：Lupus. 2010；19：1534-1549
9）Petri M, et al.：Arthritis Rheum. 2008；58：2453-2459
10）Baker KP, et al.：Arthritis Rheum. 2003；48：3253-3265

24．文献請求先及び問い合わせ先

グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂1-8-1
カスタマー・ケア・センター
TEL：0120-561-007（9：00 ～ 17：45/ 土日祝日及び当社休業日を除く）
FAX：0120-561-047（24時間受付）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

グラクソ･スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂１－８－１
http://jp.gsk.com

第 1 部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：アニフロルマブ（遺伝子組換え）

版番号：[redacted]

1.8　添付文書（案）
アニフロルマブ（遺伝子組換え）

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次

目次 2
略語及び専門用語一覧表 3
1.8.1　効能又は効果（案）及びその設定根拠 4
1.8.1.1　効能又は効果（案） 4
1.8.1.2　効能又は効果（案）の設定根拠 4
1.8.1.3　効能又は効果に関連する注意の設定根拠 4
1.8.2　用法及び用量（案）及びその設定根拠 5
1.8.2.1　用法及び用量（案） 5
1.8.2.2　用法及び用量の設定根拠 5
1.8.2.3　用法及び用量に関連する注意の設定根拠 6
1.8.3　使用上の注意（案）及びその設定根拠 7
1.8.4　添付文書（案） 12

略語及び専門用語一覧表

本項で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
AUC	Area under the concentration-time curve：血清中濃度－時間曲線下面積
BICLA	British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment
IFN	Interferon：インターフェロン
IFNGS	Interferon gene signature：インターフェロン誘導遺伝子発現
IV	Intravenous：静脈内
OCS	Oral corticosteroids：経口コルチコステロイド
PD	Pharmacodynamic(s)：薬力学
Q4W	Every 4 weeks：4 週ごとに 1 回投与
SLE	Systemic lupus erythematosus：全身性エリテマトーデス

1.8.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能又は効果（案）

効能又は効果（案）並びに効能又は効果に関連する注意は以下のとおり設定した。

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

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、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］

5.4「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。

1.8.1.2 効能又は効果（案）の設定根拠

既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデス（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（D3461C00004 試験［以下、04 試験］及び D3461C00005 試験［以下、05 試験］）及び第 II 相試験 1 試験（CD-IA-MEDI-546-1013［以下、1013 試験］）により、申請効能・効果におけるアニフロルマブ（以降、本剤）静脈内（IV）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 04 試験で検証された本剤の有効性に関する結果、及びそれを裏付ける 1013 試験及び 05 試験の結果は、本剤の有効性に関する十分な根拠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（第 2 部 2.5.4.2 項参照）。

以上を踏まえ、類薬を参照し、効能又は効果（案）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。

1.8.1.3 効能又は効果に関連する注意の設定根拠

- 適切な治療を確保するため、第 III 相試験 2 試験（04 試験及び 05 試験）及び第 II 相試験 1 試験（1013 試験）の 3 試験に参加した患者は、それまでに多くの様々な 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、経口コルチコステロイド薬（OCS）、抗マラリア薬、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、5.1 項「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」を設定した。

- 04 試験、05 試験、及び 1013 試験では自己抗体について一貫した選択／除外規準を設定しており、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、5.2 項「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」を設定した。

  また、これらの試験では、活動性かつ重症のループス腎炎及び活動性かつ重症の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、5.3 項「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」を設定した。

- 「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ことから 5.4 項を設定した。

1.8.2 用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 用法及び用量（案）

用法及び用量（案）並びに用法及び用量に関連する注意は以下のとおり設定した。

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、300mg を 4 週間ごとに 30 分以上かけて点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤と他の生物製剤との併用は避けることが望ましい。

7.2 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。［17.1.1-17.1.2 参照］

1.8.2.2 用法及び用量の設定根拠

第 III 相試験（04 試験及び 05 試験）における有効性、安全性及び 04 試験及び 05 試験を併合した曝露量－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 患者に対する本剤 300 mg IV 4 週ごとに 1 回（Q4W）の投与を支持するものであった。

- 1013 試験において、本剤投与群（300 mg 群及び 1000 mg 群）で有効性が示され、1000 mg 群で 300mg 群に比べて有効性の増加はないことが示された。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。
- 本剤用量 300 mg 以上の Q4W IV 投与で、本剤の血清中濃度は維持され、I 型 IFN 誘導遺伝子の発現（IFNGS）スコア高値患者の I 型 IFN 誘導遺伝子薬力学（PD）マーカーは速やかに正常域に低下し、低下が維持された。

- 全体的な疾患活動性、重要な副次的評価項目である OCS 減量、皮膚 SLE 疾患活動性の改善、フレアの年間発現率の低下及び良好な安全性プロファイルより、本剤 300 mg IV Q4W 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 04 試験において本剤 300 mg は、投与 52 週目の British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment（BICLA）でみ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 週目の BICLA 達成率は、プラセボ群と比較して本剤 300 mg 群で高く、04 試験の全体集団の結果と同様であった。また、重要な副次評価項目では、投与 52 週目の OCS 減量及び圧痛・腫脹関節数の減少を除き、本剤 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 05 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 IV Q4W を推奨用法・用量として支持す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（04 試験、05 試験）において、治験薬（本剤 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、注入ポンプを用いて 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（1013 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%）と 1000 mg 群（3.8%）とで大きな違いはなく、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（04 試験、05 試験）では治験薬投与時間を最低 30 分と変更した。04 試験、05 試験を併合して本剤 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本剤 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、重篤な事象はなかった。

これらを踏まえて、本剤の用法及び用量は「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。

1.8.2.3 用法及び用量に関連する注意の設定根拠

本剤と同じ生物製剤の併用について、7.1 項「本剤と他の生物製剤との併用は避けることが望ましい。」を設定した。またタクロリムス又はシクロホスファミドの併用について、7.2 項「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。」を設定した。

設定理由は、試験期間中、患者は本剤又はプラセボのいずれかに無作為に割り付けられると共に、OCS、抗マラリア薬、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、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ためである。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
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。	1.1～1.2 免疫抑制作用を有する生物製剤の添付文書を参考にして設定した。 1.3 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、疾患活動性がある SLE 患者を対象に本剤を投与し、有効性が認められているため設定した。
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］	2.1 医薬品の一般的注意事項として設定した。 2.2 重篤な感染症の患者では、本剤投与後に感染症の症状が悪化する可能性があることから設定した。 2.3 活動性結核の患者では、本剤投与後に結核の症状が悪化する可能性があることから設定した。
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］	8.1 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、過敏症の発現について十分注意喚起することが重要であることから、本項を設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
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、9.1.1、11.1.2 参照］	8.2 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り、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ことが重要であることから、本項を設定した。
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、9.1.2 参照］	8.3 免疫抑制作用を有する生物製剤の添付文書を参考にして設定した。
8.4 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。	8.4 免疫抑制作用を有する生物製剤の添付文書を参考にして設定した。
8.5 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］	8.5 免疫調節作用を持つ製剤において悪性腫瘍は潜在的リスクとして考えられるため設定した。
8.6 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］	8.6 免疫抑制作用を有する生物製剤の添付文書を参考にして設定した。
9.特定の背景を有する患者に関する注意 **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、8.2、11.1.2 参照］	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とから設定した。
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、8.3 参照］ （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、8.3 参照］ ・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	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、本剤投与前の処置等を含め結核の診療経験がある医師に相談が必要であるため、設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>・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］
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。
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。</td><td>9.1.3 免疫抑制作用を有する生物製剤の添付文書を参考にして設定した。
9.5 臨床試験で妊娠中の曝露のデータが少ないため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性における安全性は確立していないことから設定した。
9.6 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ことから設定した。
9.7 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ことから設定した。</td></tr>
<tr><td>10. 相互作用
10.2 併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>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</td><td>併用により両剤の効果が減弱するおそれがある。</td><td>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。</td></tr>
</table></td><td>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、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。</td></tr>
<tr><td>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。
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］</td><td>11.1.1 本剤はモノクローナル抗体を含む蛋白質製剤であり、本剤の臨床試験においてアナフィラキシーが発現している事から、臨床上注意が必要な事象として設定した。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>

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、8.2 参照］

11.2 その他の副作用

<table>
<tr><th></th><th>10%以上</th><th>1～10%未満</th><th>1%未満</th></tr>
<tr><td>感染症</td><td>上気道感染（上気道感染、上咽頭炎、咽頭炎）</td><td>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</td><td>気道感染（気道感染、ウイルス性気道感染、細菌性気道感染）</td></tr>
<tr><td>過敏症</td><td></td><td>過敏症</td><td></td></tr>
<tr><td>その他</td><td>注入に伴う反応</td><td></td><td></td></tr>
</table>

</td><td>

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。

11.2 本剤と合理的な因果関係があると考えられる事象（副作用）をCDS の記載を元に設定した。

副作用の発現頻度は04試験及び05試験から算出し、両試験における本剤300mgの4週間毎投与群で認められなかった副作用については頻度不明とした。

</td></tr>
<tr><td>

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 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。

</td><td>

実施された臨床試験、CDS を参考に薬剤投与時の注意事項を設定した。

</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
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 本剤投与後、点滴ラインから生理食塩液 25mL を投与すること。 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。	
15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 15.1.1 悪性腫瘍の発現率は、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。［1.1、8.5 参照］ 15.1.2 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。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。	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。 15.1.2 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）に結合するヒト免疫グロブリンG1κモノクローナル抗体であることから、抗薬物抗体（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。

1.8.4　　添付文書（案）

SPN-1.0

2021年8月作成(第1版)

最新の添付文書を参照すること

日本標準商品分類番号
87399

貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：2年

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
アニフロルマブ(遺伝子組換え)製剤

サフネロー™点滴静注 300mg

Saphnelo for I.V. infusion 300mg

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注)

承認番号	
許可番号	
販売開始	yyyy-mm

注)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 2.2 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]

3. 組成・性状

3.1 組成

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

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。

3.2 製剤の性状

販売名	サフネロー点滴静注300mg
性状	無色～微黄色の澄明～乳白光を呈する液
pH	5.4～6.4
浸透圧	252～378mOsm/kg

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

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、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]

5.4 「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。

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、300mgを4週間ごとに30分以上かけて点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤と他の生物製剤との併用は避けることが望ましい。

7.2 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。[17.1.1、17.1.2参照]

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、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、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]

8.6 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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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、8.2、11.1.2参照]

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

(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、8.3参照]

(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、8.3参照]

・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]

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。

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。

10. 相互作用

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。

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。

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、8.2参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満
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	
その他	注入に伴う反応		

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 本剤投与後、点滴ラインから生理食塩液25mLを投与すること。

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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

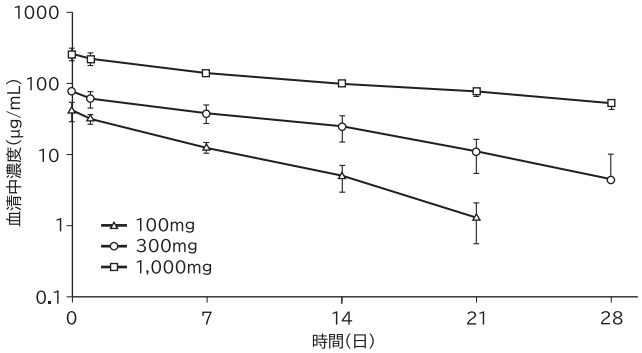
15.1.1 悪性腫瘍の発現率は、第Ⅲ相国際共同試験のD3461C00004試験及びD3461C00005試験の併合解析では、本剤300mg群で1.4/100人・年、プラセボ群では0.9/100人・年であった。[1.1、8.5参照]

15.1.2 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。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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

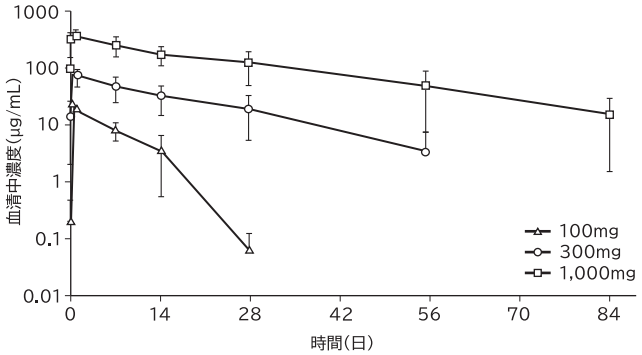
日本人全身性エリテマトーデス(SLE)患者に本剤100、300及び1000mgを静脈内単回投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりである。投与量100～1000mgの範囲で、本剤の薬物動態は非線形性を示した[1)]。



投与量(例数)	100mg(6)	300mg(5)	1000mg(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

日本人SLE患者に本剤100、300及び1000mg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薬物動態パラメータは下記のとおりである。投与量100～1000mgの範囲で、本剤の薬物動態は非線形性を示した[1)]。



投与量(例数)	100mg(2)	300mg(5)	1000mg(3)
$C_{ss,\ max}$ (μg/mL)	25.0±2.2	95.7±24.6	414.3±82.1
AUC_t (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

16.4 代謝

本剤は標的部位であるI型インターフェロンα受容体(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。

16.5 排泄

本剤はIFNARを介した消失があるため、用量比以上の曝露量の減少を示す。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 第III相国際共同試験(D3461C00004試験)[2)]

安定した用量のSLE標準治療にもかかわらず中等度から重度(SLEDAI-2Kスコアが6点以上、かつBILAG-2004カテゴリーAの臓器系が1つ又はカテゴリーBの臓器系が2つ以上、かつPGAが1以上)の症状を有し、米国リウマチ学会のSLE分類基準を満たす抗核抗体、抗dsDNA抗体、又は抗Sm抗体陽性の成人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[注)])362例(うち日本人43例)に対して、本剤300mg又はプラセボ(1:1)を4週間ごとに静脈内投与した。試験期間中は他の生物製剤、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。主要評価項目である投与52週時のBICLA達成例の割合は、プラセボ群と比較して本剤300mg群で統計学的に有意に高かった(本剤300mg群86/180例[47.8%]、プラセボ群57/182例[31.5%]、群間差16.3%、95%信頼区間6.3~26.3%、p=0.0013)。副次的評価項目である投与52週時のSRI(4)達成例の割合は、プラセボ群と比較して本剤300mg群で数値的に高かった(本剤300mg群100/180例[55.5%]、プラセボ群68/182例[37.3%]、群間差18.2%、95%信頼区間8.1~28.3%)。

	本剤300mg群(180例)	プラセボ群(182例)
52週時のBICLA		
達成例(%)	86例(47.8%)	57例(31.5%)
割合の群間差(95% CI)	16.3%(6.3~26.3%)	
p値	0.0013	

CI:信頼区間

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型インターフェロンgene signatureテストの結果、並びに投与開始時の経口コルチコステロイド用量による層別Cochran Mantel Haenszel法を用いて算出

本試験において有害事象を発現した患者の割合は、本剤300mg群88.3%(159/180例)及びプラセボ群84.1%(153/182例)であった。本剤300mg群でみられた主な有害事象は、上気道感染(本剤300mg群21.7%及びプラセボ群9.9%)、上咽頭炎(同15.6%及び11.0%)、注入に伴う反応(同13.9%及び7.7%)であった。

17.1.2 第III相国際共同試験(D3461C00005試験)[3)]

D3461C00004試験と同じ基準のSLE患者457例に、本剤150mg、300mg又はプラセボ(1:2:2)を4週間ごとに静脈内投与した。試験期間中は他の生物製剤、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。本剤300mg群とプラセボ群との比較において、主要評価項目である投与52週時のSRI(4)達成例の割合に差はみられなかった(本剤300mg群65/180例[36.2%]、プラセボ群74/184例[40.4%]、群間差-4.2%、95%信頼区間-14.2~5.8%、p=0.412)。副次的評価項目である投与52週時のBICLA達成例の割合は、プラセボ群と比較して本剤300mg群で数値的に高かった(本剤300mg群67/180例[37.1%]、プラセボ群49/184例[27.0%]、群間差10.1%、95%信頼区間0.6~19.7%)。上記の主解析結果を受けて、有効性評価における併用薬の取り扱い基準を精査した。精査後の事後解析では、主要評価項目である投与52週時のSRI(4)達成例の割合は、プラセボ群と比較して本剤300mg群で数値的に高かった(本剤300mg群88/180例[49.0%]、プラセボ群79/184例[43.0%]、群間差6.0%、95%信頼区間-4.2~16.2%)。副次的評価項目である投与52週時のBICLA達成例の割合は、プラセボ群と比較して本剤300mg群で数値的に高かった(本剤300mg群85/180例[47.1%]、プラセボ群55/184例[30.2%]、群間差17.0%、95%信頼区間7.2~26.8%)。なお、併用薬の取り扱い基準の精査はD3461C00004試験の盲検解除前に行われ、精査後の基準はD3461C00004試験の主解析にも用いられた。

本試験において有害事象を発現した患者の割合は、本剤300mg群89.4%(161/180例)及びプラセボ群78.3%(144/184例)であった。本剤300mg群でみられた主な有害事象は、上咽頭炎(本剤300mg群20.0%及びプラセボ群12.0%)、上気道感染(同12.2%及び9.8%)、尿路感染(同12.2%及び14.7%)であった。

[BICLA達成例の定義]

- 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

[SRI(4)達成例の定義]

- 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

注)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/又は高用量コルチコステロイド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。

活動性かつ重症の中枢神経ループスとして、各試験におい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。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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）に結合するヒト免疫グロブリンG1κモノクローナル抗体である。I型IFNはSLEの発症機序に重要な役割を果たす。I型IFN誘導性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[4)]。

18.2 効能又は効果を裏付ける薬理作用

18.2.1 IFNAR1への結合

In vitro において、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±0.29nM及び0.65±0.74nMであった[5)]。

18.2.2 IFNAR発現細胞に対するIFN-α2aの結合の阻害

In vitro において、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0.14nMであった[6]。

18.2.3 リガンド誘導性のIFNAR1/2によるシグナル伝達の阻害

In vitro の単球において、アニフロルマブは形質細胞様樹状細胞由来I型IFN刺激によるSTAT1リン酸化を完全に阻害した[7)]。

18.2.4 I型IFN誘導性のISRE活性の阻害

In vitro において、アニフロルマブは、試験した全14種の組換えヒトI型IFNに誘導されるIFN-stimulated response element（ISRE）の活性化を強力に阻害し、IC_{50}値は0.004～0.3nMの範囲であった。アニフロルマブは、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[7)]。

18.2.5 *In vivo* 試験

ループス腎炎の加速発症モデルであるNZB/W F1マウスにおいて、サロゲート抗体である抗マウスIFNAR抗体5A3の投与によりI型IFN誘導性遺伝子発現の誘導が抑制され、腎障害の発症が低減され、重症度が低下した[8)]。移植片対宿主誘発強皮症（GVH-SSc）モデルにおいて、抗マウスIFNAR抗体の投与により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[9)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

アニフロルマブ（遺伝子組換え）（JAN）

Anifrolumab (Genetical Recombination)

本質

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。

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。

22. 包装

2mL［1バイアル］

23. 主要文献

1）社内資料：02試験：日本人SLE患者における第II相試験（2021年X月X日承認、CTD2.7.2.2）

2）Morand EF, et al. N Engl J Med. 2020;382(3):211-21.

3）Furie RA, et al. Lancet Rheumatol. 2019;1:208-19.

4）社内資料：申請する効能・効果における開発の根拠（2021年X月X日承認、CTD2.5.1.4）

5）社内資料：*In vitro* 結合試験（2021年X月X日承認、CTD2.6.2.2.1.2）

6）Peng L, et al. MAbs. 2015;7(2):428-39.

7）Riggs JM, et al. Lupus Science & Medicine 2018;5:1-11.

8）社内資料：*In vivo* マウス試験（2021年X月X日承認、CTD2.6.2.2.2.1）

9）Delaney TA, et al. J Immunol. 2016;197(1):42-50.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

〒530-0011　大阪市北区大深町3番1号

TEL 0120-189-115

https://www.astrazeneca.co.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アストラゼネカ株式会社

大阪市北区大深町3番1号

Ⓡ：アストラゼネカグループの登録商標です。

Ⓒ AstraZeneca 2021

第 1 部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：アニフロルマブ（遺伝子組換え）

版番号：[redacted]

1.9　一般的名称に係る文書
アニフロルマブ（遺伝子組換え）

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

1.9.1　JAN

平成 30 年 7 月 3 日付　薬生薬審発 0703 第 4 号により以下の通り通知された。

JAN

［日本名］アニフロルマブ（遺伝子組換え）

［英　名］Anifrolumab (Genetical Recombination)

本質

［日本名］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 及び 331 番目のアミノ酸残基がそれぞれ Phe，Glu 及び 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．

［英　名］Anifrolumab is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody against type I interferon receptor 1 (interferon alpha, beta and omega receptor 1), whose amino acid residues at position 234, 235 and 331 are substituted by Phe, Glu and Ser, respectively, in the H-chain. Anifrolumab is produced in mouse myeloma (NS0) cells. Anifrolumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 447 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 215 amino acid residues each.

1.9.2　INN

「Recommended INN: List 71. WHO Drug Information, Vol. 28, No. 1, 2014」に r-INN が掲載されている。

r-INN

anifrolumab

第 1 部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：アニフロルマブ（遺伝子組換え）

版番号：[redacted]

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
アニフロルマブ（遺伝子組換え）

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

1.10.1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

表 1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>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．</td></tr>
<tr><td>構　造　式</td><td>アミノ酸配列は別紙のとおり</td></tr>
<tr><td>効 能 ・ 効 果</td><td>既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデス</td></tr>
<tr><td>用 法 ・ 用 量</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市 販 名 及 び 有効成分・分量</td><td>サフネロー点滴静注 300mg
（1 バイアル中アニフロルマブ（遺伝子組換え）300mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒　　性</td><td>単回投与（急性）毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>性別</th><th>投与経路</th><th>投与量 (mg/kg)</th><th>概略の致死量 (mg/kg)</th></tr>
<tr><td rowspan="4">カニクイザル</td><td>雄雌</td><td>静脈内 [a]</td><td>0, 5, 30, 100</td><td>100 を超える</td></tr>
<tr><td rowspan="2">雄</td><td>静脈内 [a]</td><td>5</td><td>5 を超える</td></tr>
<tr><td>皮下 [a]</td><td>5</td><td>5 を超える</td></tr>
<tr><td>雄雌</td><td>静脈内 [b]</td><td>0, 0.003, 0.03, 0.3, 1</td><td>1 を超える</td></tr>
</table>
[a]: GLP 非適用、[b]: GLP 適用

反復投与毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間
(投与頻度)</th><th>性別</th><th>投与
経路</th><th>投与量
(mg/kg)</th><th>無毒性量
(mg/kg)</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td rowspan="2">カニクイザル</td><td>4 週間 [a]
(1 回/週)</td><td>雄雌</td><td>静脈内</td><td>0, 0.5, 5, 30</td><td>30</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>39 週間 [a]
(1 回/週)</td><td>雄雌</td><td>静脈内
皮下</td><td>0, 5, 50
0, 15, 60</td><td>静脈内: 50
皮下: 60</td><td>雄にのみ、中小動脈に局所性炎症 (動脈炎)</td></tr>
</table>
[a]: GLP 適用</td></tr>
</table>

表 1　　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

副　作　用	有害事象発現率（臨床検査異常を含む） 国際共同第 III 相試験（D3461C00004）本剤群 180 例（うち日本人患者 24 例）中 159 例（88.3%） 有害事象の種類　　例数 上気道感染　　39 例 上咽頭炎　　28 例 注入に伴う反応　　25 例 気管支炎　　22 例 尿路感染　　20 例 帯状疱疹　　13 例　　等
会　　社	アストラゼネカ株式会社　　製剤：輸入

別紙

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

L 鎖

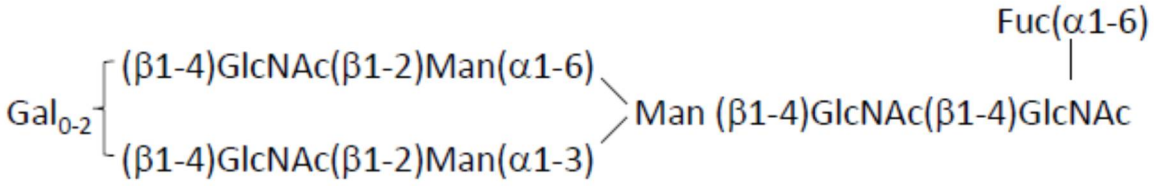
EIVLTQSPGT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SSFFAWYQQK PGQAPRLLIY
GASSRATGIP DRLSGSGSGT DFTLTITRLE PEDFAVYYCQ QYDSSAITFG
QGTRLEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPREAKVQWK
VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYSLSSTL TLSKADYEKH KVYACEVTHQ
GLSSPVTKSF NRGEC

H 鎖

EVQLVQSGAE VKKPGESLKI SCKGSGYIFT NYWIAWVRQM PGKGLESMGI
IYPGDSDIRY SPSFQGQVTI SADKSITTAY LQWSSLKASD TAMYYCARHD
IEGFDYWGRG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF
PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTQTYIC
NVNHKPSNTK VDKRVEPKSC DKTHTCPPCP APEFEGGPSV FLFPPKPKDT
LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY
RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA SIEKTISKAK GQPREPQVYT
LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS
DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK

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：



別紙様式 1

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

一般名：	アニフロルマブ（遺伝子組換え）
販売名：	サフネロー点滴静注 300 mg
申請者：	アストラゼネカ株式会社
効能・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・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。
生物由来原料等の使用の有無	■使用→使用している場合は以下の欄を記入 □不使用
使用した生物由来原料等	□ヒト由来細胞・組織、□ヒト由来成分（血液、尿、その他）、■動物由来細胞・組織、■動物由来成分（血液、その他） 原材料名；マウスミエローマ（NS0）細胞、カゼイン由来ペプトン、ブタ膵臓酵素
生物由来原料等の使用目的	■宿主細胞、□培地添加物、□その他の製造原材料、□製剤添加物、■その他（MCB 及び WCB の調製に使用された CD ハイブリドーマ培地の製造に使用）
原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：	別紙様式 2 参照
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	別紙様式 2 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	別紙 2 参照
製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	別紙 1 参照

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称[注 1)、注 2)]	マウスミエローマ（NS0）細胞
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、■動物細胞組織、□動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、■宿主細胞、□培地添加物、□その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容[注 3)]	アニフロルマブ（遺伝子組換え）の製造に使用する MCB 及び WCB の宿主細胞はマウスミエローマ（NS0）細胞より樹立し、動物由来タンパク質不含培地に順化させたものである。 MCB 及び WCB は、無菌性に問題はなく、ICH Q5A ガイドラインに基づきマイコプラズマ及びウイルスに汚染されていないことを確認したものである。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容[注 4)]	該当しない
製造工程の概要（フローチャート）[注 5)、注 6)] （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要[注 7)]	別紙 2 参照

注 1）複数の生物由来原料等を使用している場合、別紙様式 2 は当該原料等ごとに作成する。
注 2）動物種及び使用部位も記載する。
注 3）合致する告示・通知等がある場合は引用する。
注 4）生物由来原料等の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。
注 5）滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料等を使用している場合には本欄は共通となるので、「〇〇（共通となる原材料名）と同じ」と記載してもよい。
注 6）生物由来原料等の製造工程については、記載する必要はない。
注 7）ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料等の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称[注 1)、注 2)]	カゼイン由来ペプトン
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、■反芻動物由来成分、□動物細胞組織、□動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、□宿主細胞、□培地添加物、□その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、■その他（MCB 及び WCB の調製に使用された CD ハイブリドーマ培地の成分）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容[注 3)]	カゼイン由来ペプトンは、ヒトの食用に適したウシの乳に由来し、ブタ膵臓酵素を用いた加水分解より得られたもので，生物由来原料基準反芻動物由来原料基準に基づく低リスク原料に該当するものである。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容[注 4)]	カゼイン由来ペプトンは、加水分解後 [redacted]°C で [redacted] 分間高圧蒸気滅菌されたものである。
製造工程の概要（フローチャート）[注 5)、注 6)] （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要[注 7)]	別添 2 参照

注 1）複数の生物由来原料等を使用している場合、別紙様式 2 は当該原料等ごとに作成する。
注 2）動物種及び使用部位も記載する。
注 3）合致する告示・通知等がある場合は引用する。
注 4）生物由来原料等の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。
注 5）滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料等を使用している場合には本欄は共通となるので、「○○（共通となる原材料名）と同じ」と記載してもよい。
注 6）生物由来原料等の製造工程については、記載する必要はない。
注 7）ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料等の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称[注 1)、注 2)]	ブタ膵臓酵素
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、□動物細胞組織、■動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、□宿主細胞、□培地添加物、□その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、■その他（MCB 及び WCB の調製に使用された CD ハイブリドーマ培地成分のカゼイン由来ペプトンの製造に使用）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容[注 3)]	ブタ膵臓酵素は、健康でヒトの食用に適したブタの膵臓に由来し、生物由来原料基準に適合するものである。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容[注 4)]	ブタ膵臓酵素は、熱処理されたものである。
製造工程の概要（フローチャート）注 5）注 6） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要[注 7)]	別添 2 参照

注 1）複数の生物由来原料等を使用している場合、別紙様式 2 は当該原料等ごとに作成する。
注 2）動物種及び使用部位も記載する。
注 3）合致する告示・通知等がある場合は引用する。
注 4）生物由来原料等の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。
注 5）滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料等を使用している場合には本欄は共通となるので、「○○（共通となる原材料名）と同じ」と記載してもよい。
注 6）生物由来原料等の製造工程については、記載する必要はない。
注 7）ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料等の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別紙 1：原薬の製造工程の概要

原薬の製造工程の概要を以下に示す。ウイルスの不活化及び除去処理には下線を付す。

細胞融解、接種拡大培養
↓
種培養
↓
本培養
↓
ハーベスト
↓
[redacted]クロマトグラフィー
↓
[redacted]ウイルス不活化（[redacted]によるウイルスの不活化）
[操作条件]
・[redacted]：[redacted]～[redacted]
・保持温度：[redacted]～[redacted]℃
・保持時間：[redacted]～[redacted]分間
↓
[redacted]クロマトグラフィー
↓
[redacted]クロマトグラフィー
↓
ウイルス除去ろ過（ウイルス除去膜によるろ過）
[操作条件]
・膜差圧：[redacted]psid
・負荷量：[redacted] L/m^2 以下
[工程内管理試験]
・使用前及び使用後のウイルス除去膜のフィルター完全性試験：適合
↓
[redacted]
↓
[redacted]
↓
[redacted]
↓
[redacted]
↓
試験、保管

別紙 2：ウイルスクリアランス試験

アニフロルマブ（遺伝子組換え）原薬の精製工程について、4 種類のモデルウイルス：異種指向性マウス白血病ウイルス（XMuLV）、仮性狂犬病ウイルス（PRV）、レオウイルス 3 型（Reo-3）及びマウス微小ウイルス（MVM）を用いてウイルスクリアランス試験を実施した。各工程のクリアランス対数値（LRV）と累積値を下表に示す。

表　　アニフロルマブ製造工程のウイルスクリアランス

Purification Step	XMuLV	PRV	Reo-3	MVM
[redacted] Chromatography	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted] Treatment [b]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted] Chromatography	> [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted] Chromatography	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] [c]
Virus Filtration [d]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Cumulative LRV	> 19.20 [d]	> 16.23 [d]	10.95 [d]	11.12

LRV = $\log_{10}$ reduction value; [redacted]

a [redacted] による測定

b [redacted], [redacted]°C で [redacted] 分の保持時間のワーストケースの条件の結果

c [redacted]。

d ウイルス除去ろ過工程について、[redacted]が、[redacted]は、[redacted] となる。

1.12　添付資料一覧

一般名：アニフロルマブ（遺伝子組換え）

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子 データの 提出有無
第3部（モジュール3）品質に関する文書							
3.2 データ又は報告書							
3.2.S 原薬							
3.2.S.1 一般情報							
3.2.S.1.1	名称	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.1.2	構造	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.1.3	一般特性	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.2 製造							
3.2.S.2.1	製造業者	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.2.3	原材料の管理	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.3　特性							
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.3.2	不純物	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.4　原薬の管理							
3.2.S.4.1	規格及び試験方法	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無

1.12　添付資料一覧

一般名：アニフロルマブ（遺伝子組換え）

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌･その他	評価/参考 の別	電子 データの 提出有無
3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.4.4	ロット分析	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.5　標準品又は標準物質							
3.2.S.5	標準品又は標準物質	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.6　容器及び施栓系							
3.2.S.6	容器及び施栓系	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.7　安定性							
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.S.7.3	安定性データ	AstraZeneca	20[redacted]- 継続中	海外	社内資料	評価	無
3.2.P　製剤							
3.2.P.1　製剤及び処方							
3.2.P.1	製剤及び処方	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.2　製剤開発の経緯							
3.2.P.2.1	製剤成分	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.2.2	製剤	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.2.3	製造工程の開発の経緯	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.2.4	容器及び施栓系	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.2.5	微生物学的観点からみた特徴	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無

1.12　添付資料一覧

一般名：アニフロルマブ（遺伝子組換え）

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子 データの 提出有無
3.2.P.2.6	溶解液や使用時の容器／用具との適合性	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.3　製造							
3.2.P.3.1	製造者	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.3.2	製造処方	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.4　添加剤の管理							
3.2.P.4.1	規格及び試験方法	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）	該当なし					
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	該当なし					
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性	該当なし					
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤	該当なし					
3.2.P.4.6	新規添加剤	該当なし					
3.2.P.5　製剤の管理							
3.2.P.5.1	規格及び試験方法	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.4	ロット分析	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無

1.12　添付資料一覧

一般名：アニフロルマブ（遺伝子組換え）

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌･その他	評価/参考 の別	電子 データの 提出有無
3.2.P.5.5	不純物の特性	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.6　標準品又は標準物質							
3.2.P.6	標準品又は標準物質	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.7　容器及び施栓系							
3.2.P.7	容器及び施栓系	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.8　安定性							
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.P.8.3	安定性データ	AstraZeneca	20[redacted]- 継続中	海外	社内資料	評価	無
3.2.A.1　製造施設及び設備							
3.2.A.1	製造施設及び設備 - [redacted]	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
	製造施設及び設備 - [redacted]	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.A.2　外来性感染性物質の安全性評価							
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価	AstraZeneca	―	海外	社内資料	評価	無
3.2.A.3　新規添加剤							
3.2.A.3	新規添加剤	該当なし					
3.2.R 各極の要求資料							
該当なし							
3.3 参考文献							
M3で引用した文献を添付した							

1.12　添付資料一覧

一般名：アニフロルマブ（遺伝子組換え）

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子 データの 提出有無
第4部（モジュール4）非臨床試験報告書							
4.2 試験報告書							
4.2.1 薬理試験							
4.2.1.1 効力を裏付ける試験							
4.2.2.1.1	RIA546-0001: Absence of Binding of MEDI-546 to Fc Gamma Receptors I and IIIA	AstraZeneca	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.2.1.2	RIA546-0002: Determination of the Equilibrium Dissociation Constants (KD) of MEDI-546 in Human and Cynomolgus Monkey PBMCs	AstraZeneca	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.2.1.3	RIA546-0004: Mapping of the MEDI-546 Binding Epitope	AstraZeneca	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.2.1.4	RIA546-0003: MEDI-546 Antagonizes the Binding of IFN-a2a to IFNAR Expressing Cells and Induces the Internalization of IFNAR1	AstraZeneca	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.2.1.5	RIA546-0006: Inhibition of Type-1 IFN Induced Activation of the Interferon Stimulated Response Element by MEDI-546	AstraZeneca	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.2.1.6	RIA546-0008: Effect of Immobilized MEDI-546 on Activation of the Interferon Stimulated Response Element	AstraZeneca	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.2.1.7	RIA546-0010: Anti-IFNARI Monoclonal Antibody (MEDI-546) Binds Fc Gamma Neonatal Receptor (FcRn) but not Fc Gamma Receptors IIA and IIB	AstraZeneca	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.2.1.8	RIA546-0012: Antibody-dependent Cellular Cytotoxicity Assays with MEDI-546	AstraZeneca	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.2.1.9	RIA546-0009: MEDI-546 Does Not Exhibit Complement-Dependent Cytoxicity In Vitro	AstraZeneca	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.2.1.10	RIA546-0011: Protection by Anti-Mouse IFNAR1 mAb 5A3 in an Accelerated NZB/W F1 Mouse Model of Lupus	AstraZeneca	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無

1.12　添付資料一覧

一般名：アニフロルマブ（遺伝子組換え）

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子 データの 提出有無
4.2.2.1.11	RIA546-0007: Efficacy of a Mouse Surrogate Anti-Interferon Alpha Receptor 1 Monoclonal Antibody in a Murine Model of Systemic Sclerosis	AstraZeneca	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.1.2 副次的薬理試験							
該当なし							
4.2.1.3 安全性薬理試験							
該当なし							
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験							
該当なし							
4.2.2 薬物動態試験							
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書							
該当なし							
4.2.2.2 吸収							
該当なし							
4.2.2.3 分布							
該当なし							
4.2.2.4 代謝							
該当なし							
4.2.2.5 排泄							
該当なし							
4.2.2.6 薬物動態的薬物相互作用（非臨床）							
該当なし							
4.2.2.7 その他の薬物動態試験							
該当なし							
4.2.3 毒性試験							
4.2.3.1 単回投与毒性試験							
4.2.3.1.1	7140-123: Non-GLP Single-Dose Intravenous Infusion Toxicity, Toxicokinetic, and Immunogenicity Study with MEDI-546 in Cynomolgus Monkeys	AstraZeneca	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無

1.12　添付資料一覧

一般名：アニフロルマブ（遺伝子組換え）

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子 データの 提出有無
4.2.3.1.2	7140-142: Non-GLP Study to Evaluate the Toxicity, Toxicokinetics, Pharmacodynamics, and Immunogenicity of MEDI-546 in Male Cynomolgus Monkeys Following Single Intravenous or Subcutaneous Administration	AstraZeneca	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
4.2.3.1.3	7140-131: GLP Single IV Dose Toxicity Study of MEDI-546 in Cynomolgus Monkeys with Toxicokinetics and Immunogenicity Evaluation	AstraZeneca	20[redacted] -20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.2 反復投与毒性試験							
4.2.3.2.1	[redacted].263.01: A 4-Week Repeat Intravenous Dose Toxicity Study of MEDI-546 in Cynomolgus Monkeys, with TK and Immunogenicity Evaluation, Followed by a 7-Week Recovery Period	AstraZeneca	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.2.2	7140-129: 39-Week Repeat Subcutaneous Injection and Intravenous Infusion Toxicity, Toxicokinetic, and Immunogenicity Study with MEDI-546 in Cynomolgus Monkeys with a 12-Week Recovery Period	AstraZeneca	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.3 遺伝毒性試験							
該当なし							
4.2.3.4 がん原性試験							
該当なし							
4.2.3.5 生殖発生毒性試験							
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験							
該当なし							
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験							
該当なし							
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験							

1.12　添付資料一覧

一般名：アニフロルマブ（遺伝子組換え）

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子 データの 提出有無
4.2.3.5.3	[redacted]263.11: Assessment of Effects of MEDI-546 on Pre- and Postnatal Development When Administered by Intravenous Infusion Once Every Two Weeks to Pregnant Cynomolgus Monkeys Starting on Gestation Day 20 to Early Lactation Period	AstraZeneca	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.6 局所刺激性試験							
該当なし							
4.2.3.7 その他の試験							
4.2.3.7.1 抗原性試験							
該当なし							
4.2.3.7.2 免疫毒性試験							
該当なし							
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験							
該当なし							
4.2.3.7.4 依存性試験							
該当なし							
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験							
該当なし							
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験							
該当なし							
4.2.3.7.7 その他の試験							
4.2.3.7.7.1	IM1596: Cross-Reactivity Study of MEDI-546-Alexa Fluor 488 with Normal Cynomolgus Monkey Tissues	AstraZeneca	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.2.3.7.7.2	IM1595: Cross-Reactivity of MEDI-546-Alexa Fluor488 with Normal Human Tissues	AstraZeneca	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	評価	無
4.3 参考文献							
M2.4及びM2.6で引用した文献を添付した							

1.12　添付資料一覧

一般名：アニフロルマブ（遺伝子組換え）

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子 データの 提出有無
第5部（モジュール5）臨床試験報告書							
5.2 全臨床試験一覧表							
5.2	全臨床試験一覧表	－	－	－	－	－	－
5.3 臨床試験報告書							
5.3.1 生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書							
該当なし							
5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書							
該当なし							
5.3.1.3　In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書							
該当なし							
5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4.1	CTVR-0059試験報告書	AstraZeneca	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.2	REWL2試験報告書	AstraZeneca	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.3	REWL5試験報告書	AstraZeneca	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.4	140029試験報告書	AstraZeneca	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.5	DHF-11-1023-DOU-050-01試験報告書	AstraZeneca	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.6	DHF-150-DOU-060-01試験報告書	AstraZeneca	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.7	JA01693試験報告書	AstraZeneca	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.8	1080805試験報告書	AstraZeneca	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.9	CTVR-0060試験報告書	AstraZeneca	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4.10	CTVR-0123試験報告書	AstraZeneca	20[redacted]- 20[redacted]	海外	社内資料	参考	無
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							

1.12　添付資料一覧

一般名：アニフロルマブ（遺伝子組換え）

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子 データの 提出有無
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書							
該当なし							
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書							
該当なし							
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書							
該当なし							
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書							
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.1.1	D3461C00006試験 治験総括報告書	AstraZeneca	2015.11- 2016.05	海外	社内資料	参考	無
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.2.1	MI-CP180試験　治験総括報告書	AstraZeneca	2009.08- 2011.07	海外	社内資料	参考	無
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書							
該当なし							
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書							
該当なし							
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書							
5.3.3.5.1	PPK report	AstraZeneca	―	海外	社内資料	参考	有
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書							
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
該当なし							
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
5.3.4.2.1	D3461C00008試験　治験総括報告書	AstraZeneca	2017.02- 2018.12	海外	社内資料	参考	無
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
5.3.5.1.1	CD-IA-MEDI-546-1013試験 治験総括報告書	AstraZeneca	2012.01- 2015.04	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.1.2	D3461C00004試験 治験総括報告書	AstraZeneca	2015.07- 2018.[redacted]	海外	社内資料	評価	有

1.12　添付資料一覧

一般名：アニフロルマブ（遺伝子組換え）

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌･その他	評価/参考 の別	電子 データの 提出有無
5.3.5.1.3	D3461C00005試験 治験総括報告書	AstraZeneca	2015.06- 2018.07	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.1.4	D3461C00009試験 治験総括報告書	AstraZeneca	2016.06- 継続中	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.2　非対照試験報告書							
5.3.5.2.1	CD-IA-MEDI-546-1145試験 治験総括報告書	AstraZeneca	2013.03- 2018.07	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.2.2	D3461C00002試験 治験総括報告書	AstraZeneca	2012.04- 2017.02	国内	社内資料	評価	有
5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3.5.3.1	Integrated Summary of Immunogenicity	AstraZeneca	―	―	社内資料	参考	無
5.3.5.3.2	Integrated Summary of Efficacy	AstraZeneca	―	―	社内資料	参考	無
5.3.5.3.3	Integrated Summary of Safety	AstraZeneca	―	―	社内資料	参考	有
5.3.5.3.4	4 Month Safety Update	AstraZeneca	―	―	社内資料	参考	無
5.3.5.3.5	Exposure Response Efficacy Summary Report	AstraZeneca	―	―	社内資料	参考	有
5.3.5.4　その他の試験報告書							
5.3.5.4.1	Additional analysis results	AstraZeneca	―	―	社内資料	参考	無
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書							
該当なし							
5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7.1	症例一覧表	AstraZeneca	―	―	社内資料	―	無
5.3.7.2	有害事象一覧表	AstraZeneca	―	―	社内資料	―	無
5.3.7.3	重篤な有害事象一覧表	AstraZeneca	―	―	社内資料	―	無
5.3.7.4	臨床検査異常値一覧表	AstraZeneca	―	―	社内資料	―	無

1.12　添付資料一覧

一般名：アニフロルマブ（遺伝子組換え）

CTD No 資料番号	標題	著者	実施期間	実施場所 報種類 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考 の別	電子 データの 提出有無
5.4　参考文献							
M2.5及びM2.7で引用した文献を添付した							