第 2 部　CTD の概要

一般名：アニフロルマブ（遺伝子組換え）

版番号：[redacted]

2.5　臨床に関する概括評価
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 5
2.5.1 製品開発の根拠 6
2.5.1.1 薬理学的クラス 6
2.5.1.2 申請効能又は効果、用法及び用量 6
2.5.1.3 科学的背景及びアンメットメディカルニーズ 6
2.5.1.3.1 SLE の概説及び疫学 6
2.5.1.3.2 現在の治療選択肢 7
2.5.1.4 申請効能・効果におけるアニフロルマブの開発根拠 7
2.5.1.5 アニフロルマブの臨床試験計画の概要 8
2.5.1.6 規制当局のガイドライン及び医薬品の臨床試験の実施の基準の遵守 9
2.5.1.6.1 考慮すべき治療ガイダンス及び規制当局のガイダンス 9
2.5.1.6.2 本申請に関連する規制当局からの助言 9
2.5.1.6.3 医薬品の臨床試験の実施に関する基準の遵守 12
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 12
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 13
2.5.3.1 薬物動態 13
2.5.3.2 薬力学 13
2.5.3.3 免疫原性 14
2.5.3.4 曝露量－反応関係 14
2.5.3.5 推奨用法・用量の要約 14
2.5.4 有効性の概括評価 15
2.5.4.1 有効性の評価に寄与する試験のデザイン 15
2.5.4.1.1 選択／除外規準 15
2.5.4.1.2 標準治療 15
2.5.4.1.3 アニフロルマブの投与量 16
2.5.4.1.4 I 型 IFNGS 検査 16
2.5.4.1.5 有効性評価 16
2.5.4.1.5.1 全体的な疾患活動性の評価 18
2.5.4.1.5.2 経口コルチコステロイド使用の評価 20
2.5.4.1.5.3 皮膚 SLE 疾患活動性の評価 21
2.5.4.1.5.4 関節の評価 21
2.5.4.1.5.5 フレアの年間発現率の評価 21
2.5.4.1.5.6 その他の有効性評価 21
2.5.4.1.6 制限薬剤 22
2.5.4.2 有効性の結果 23
2.5.4.2.1 患者の内訳 23
2.5.4.2.2 検討した患者集団 23
2.5.4.2.2.1 人口統計学的データ 23

2.5.4.2.2.2 疾患特性 23
2.5.4.2.2.3 SLE 関連併用薬 24
2.5.4.2.3 SLE におけるアニフロルマブの有効性 24
2.5.4.2.3.1 全体的な疾患活動性 27
2.5.4.2.3.2 経口ステロイド使用 33
2.5.4.2.3.3 臓器特有のエンドポイント（皮膚及び関節数） 34
2.5.4.2.3.4 フレアの発現率 35
2.5.4.2.3.5 その他の有効性評価 36
2.5.4.2.3.6 SLE におけるアニフロルマブ IV Q4W の有効性に関する結論 37
2.5.5 安全性の概括評価 37
2.5.5.1 安全性データの収集及び解析 37
2.5.5.2 曝露及び人口統計学的特性 38
2.5.5.3 有害事象の評価 38
2.5.5.3.1 アニフロルマブ 300 mg IV Q4W の 52 週間の安全性 38
2.5.5.3.1.1 全有害事象 38
2.5.5.3.1.2 死亡 38
2.5.5.3.1.3 重篤な有害事象（死亡を含む） 39
2.5.5.3.1.4 治験薬の投与中止に至った有害事象 39
2.5.5.3.1.5 注目すべき有害事象 39
2.5.5.3.1.6 特定の患者集団及び状況下における安全性 40
2.5.5.3.2 アニフロルマブ 300 mg IV Q4W の長期安全性データ（最長 4 年間曝露） 41
2.5.5.4 臨床検査、バイタルサイン、及び心電図 41
2.5.5.5 免疫原性／安全性 41
2.5.5.6 副作用 41
2.5.5.7 市販後安全性報告 42
2.5.5.8 中等症から重症の SLE 患者におけるアニフロルマブ 300 mg IV Q4W の安全性プロファイルに関する結論 42
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 42
2.5.6.1 医療上のアンメットニーズ 42
2.5.6.2 ベネフィット 42
2.5.6.3 リスク 44
2.5.6.4 ベネフィット-リスク評価 44
2.5.7 参考文献 45

表目次

表 1 アニフロルマブ臨床開発計画に関する FDA からの助言 10
表 2 申請効能又は効果におけるアニフロルマブの有効性の評価及び評価項目（04 試験、05 試験、及び 1013 試験） 17
表 3 アニフロルマブ 300 mg IV Q4W 投与患者の 2%以上に発現した副作用（副次併合解析データ） 41

図目次

図 1　申請効能又は効果におけるアニフロルマブの有効性のフォレストプロット（04 試験、05 試験、及び 1013 試験：最大解析対象集団［FAS］）..... 25
図 2　層別 CMH 法を用いた評価時点別の BICLA 達成例の割合の推定値及び標準誤差（04 試験：FAS）..... 28
図 3　層別 CMH 法を用いた評価時点別の BICLA 達成例の割合の推定値及び標準誤差（05 試験：FAS）..... 28

略語及び専門用語一覧表

本概要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
ADA	Anti-drug antibody(ies) ：抗薬物抗体
BICLA	British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment
BILAG	British Isles Lupus Assessment Group
BILAG-2004	British Isles Lupus Assessment Group 2004
BLA	Biologics License Application：生物製剤認可申請
BMI	Body mass index：ボディ・マス・インデックス
CI	Confidence interval：信頼区間
CL	Clearance：全身クリアランス
CLASI	Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index
EAIR	Exposure-adjusted incidence rate：曝露期間で補正した有害事象の発現率
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁
EULAR	European League Against Rheumatism：欧州リウマチ学会
FACIT-F	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue
FAS	Full analysys set：最大解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
ICH	International Conference on Harmonisation：医薬品規制調和国際会議
IFN	Interferon：インターフェロン
IFNAR	Interferon alpha receptor：I 型インターフェロン α 受容体
IFNAR1	Interferon alpha receptor subunit 1：インターフェロン α 受容体のサブユニット 1
IFNGS	Interferon gene signature：インターフェロン誘導遺伝子発現
IV	Intravenous：静脈内
MCR	Major Clinical Response
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drug：非ステロイド性抗炎症薬
OCS	Oral corticosteroid：経口コルチコステロイド
PCR	Partial Clinical Response
PD	Pharmacodynamic(s)：薬力学
PGA	Physician’s Global Assessment
PK	Pharmacokinetic(s) ：薬物動態
Q4W	Every 4 weeks：4 週ごとに 1 回投与
QoL	Quality of life：生活の質
SF-36	Short Form-36
SLE	Systemic lupus erythematosus：全身性エリテマトーデス
SLEDAI-2K	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000
SRI	Systemic Lupus Erythematosus Responder Index
SRI(4)	Systemic Lupus Erythematosus Responder Index of ≥ 4
vs	versus：対

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的クラス

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。アニフロルマブの結合により、I型IFNの生物活性を阻害し、I型IFNシグナル伝達を遮断する。また、アニフロルマブは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（Riggs et al 2018）。これまで、本薬理学的作用機序を有する薬剤は国内外で承認されていない。

2.5.1.2 申請効能又は効果、用法及び用量

本医薬品製造販売承認申請により、アストラゼネカ社（申請者）は、成人SLE患者におけるアニフロルマブの下記の適応症取得を目指している。

- 効能又は効果：既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデス（SLE）。
- 用法及び用量：アニフロルマブ300 mgを4週ごとに1回（Q4W）静脈内（IV）投与（300 mg IV Q4W）する。

本邦における申請効能又は効果、用法及び用量については、本概括評価の補遺2.5.1.2項の表1を参照されたい。

2.5.1.3 科学的背景及びアンメットメディカルニーズ

2.5.1.3.1 SLEの概説及び疫学

SLEは、多臓器障害を引き起こす慢性自己免疫性リウマチ性疾患であり、あらゆる臓器系に障害を引き起こす。すべての臓器が免疫系による攻撃の標的となりうるため、患者は全身症状、脱毛症、発疹、漿膜炎、炎症性関節炎、腎疾患、全身性血管炎、リンパ節腫脹、脾腫、溶血性貧血、認知機能障害、及びその他の中枢神経症状を含む多岐にわたる臨床症状を呈する。これらの臨床症状は患者にとって深刻であり、身体機能の低下、雇用の喪失、著しい健康関連の生活の質（QoL）の悪化、頻回入院、及び蓄積性で不可逆性の臓器障害につながる可能性がある（Nived et al 2002、Alarcón et al 2004）。

SLEの症状及び進行は予測困難であり、SLEには慢性活動性の期間、臨床的に静止状態の期間、及び疾患活動性が急性増悪（再燃）する期間がある。再燃（フレア）はSLEの予測困難な性質によって引きこされる影響と同様に、臓器障害の発生リスク増大と直接的に関連しており（Ugarte-Gil et al 2015）、また、臓器障害はSLE患者の生存と直接的に関連している（Petri 2001、Ruiz-Arruza et al 2014）。実際に、SLEでは疾患そのものによる症状に加えて、心血管疾患（Bernatsky et al 2006）、脳卒中（Mok et al 2009）、骨粗鬆症（Almehed et al 2007）、感染症（Mosca et al 2010）、及び悪性疾患（Bernatsky et al 2006）などの、重篤な合併症を発症するリスクが増大している。一般集団と比較して、SLEにおける全死亡率は依然として高く、7万人・年以上追跡調査された9457例の患者からなる大規模な国際コホートでの標準化死亡比（観察された死亡数と死亡予測数の比として定義）は2.4であった（Bernatsky et al 2006）。

以上、SLE は重篤な疾患であり、臨床症状及び合併症の重篤化、並びに早期死亡のリスクと関連している。

2.5.1.3.2 現在の治療選択肢

SLE 治療に特化して承認された薬剤は限られており、患者の転帰を改善するためのエビデンスに基づいた、効果的で忍容性が良好な治療に対して、緊急性の高いアンメットニーズが存在している。

更に、現在の SLE 治療のほとんどは疾患非特異的であり、必ずしも SLE の病態生理とは関連しない広範な炎症経路を阻害し、重大な毒性及び臓器障害のリスクにつながる（Lichtman et al 2012）。軽症の場合の第一選択薬には、抗マラリア薬（ヒドロキシクロロキンなど）及び経口コルチコステロイド薬（OCS［prednisone〔日本ではプレドニゾロンを使用。以降プレドニゾロンと示す〕］など）がある。ヒドロキシクロロキンの長期使用は網膜症を引き起こす可能性があり、服薬アドヒアランスの不良はこの薬剤の課題として残っている（Fanouriakis et al 2019）。ステロイドは軽症から重症の SLE 治療の中心であり（Apostolopoulos and Morand 2017）、SLE 患者に対するベネフィットはあるものの、ステロイドの長期使用に伴って臓器障害リスクが増大する。慢性的なステロイド使用は、SLE 患者の長期合併症及び早期の心血管死への影響因子となる（Petri 2001、Ruiz-Arruza et al 2014）。中等症から重症の SLE の治療選択肢として、メトトレキサート、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチルなどの免疫抑制薬がある。免疫抑制薬の使用は、感染症、悪性疾患、心血管疾患、骨髄抑制のリスク増大と関連しており、SLE のすべての症状に対してすべての患者で効果があるわけではない（Campar et al 2011）。

欧米では、過去 60 年間に SLE を適応症として承認されている標的治療薬はベリムマブのみである（Wallace 2015）。ベリムマブは B リンパ球刺激因子（BLyS）を中和するモノクローナル抗体である。ベリムマブは 1 つの経路を標的とするが、SLE では患者によって異なった免疫病理学的経路が症状発現に関与している可能性が高いため（Dörner and Furie 2019）、すべての患者で効果が期待できるわけではない。

以上、SLE に対する既存の治療は次の 2 つに限られている。一つは疾患非特異的であり、SLE の病態生理には必ずしも関連しない広範な炎症経路を阻害し、重大な毒性及び臓器障害につながるリスクがある。もう一つは SLE の病態生理の複数の経路のうちの 1 つを標的とする治療薬である。2000 例を超える SLE 患者を対象とした最近のコホート研究では、SLE 症状をより効果的に治療する薬物療法の開発が急務であると結論付けられている（Lupus: Patient Voices 2017）。実際、SLE では、疾患特異的な作用機序を有し、全体的な疾患活動性を低下させ、OCS の併用量を減量でき、その一方で再燃（フレア）、合併症及び長期的な臓器障害リスクも軽減することができる新規治療薬が依然として求められており、アンメットメディカルニーズが高い疾患である。

2.5.1.4 申請効能・効果におけるアニフロルマブの開発根拠

2.5.1.1 項で述べたように、アニフロルマブは I 型 IFN の生物活性を阻害し、I 型 IFN シグナル伝達を遮断する。

複数のエビデンスにより、I 型 IFN が他の IFN 誘導性自己免疫疾患と同様に SLE において中心的な役割を果たすことが明らかになってきた（Psarras et al 2017、Lichtman et al 2012）。I 型 IFN は樹状細胞成熟、自己抗体産生、免疫複合体の形成、臓器炎症、自己免疫を促す更なる I 型 IFN の産生を促進する。健康者ではウイルス非感染下では I 型 IFN シグナル伝達が抑制されるのに対し、SLE 患者の大部分では IFN シグナル伝達が持続し、I 型 IFN 遺伝子が過剰に発現している。成人 SLE 患者のほとんど（約 60～80%）では、I 型 IFN 誘導遺伝子の発現（IFN gene signature

［IFNGS］）が亢進しており（Yao et al 2010、Kennedy et al 2015、Hoffman et al 2017）、SLE の疾患活動性及び重症度と相関する（Bengtsson et al 2000、Baechler et al 2003、Kirou et al 2005、Postal et al 2012）。SLE の発症機序における IFN 伝達経路の中心的役割を考えると、I 型 IFN シグナル伝達を標的とすることで、SLE 患者に対して治療上のベネフィットをもたらすことが期待される。

アニフロルマブは、SLE 患者の既存の治療法に臨床的に意義のある改善をもたらす可能性が期待される新しい作用機序を備えた新規標的治療薬である。

2.5.1.5 アニフロルマブの臨床試験計画の概要

アニフロルマブの臨床開発プログラムの目的は、全体的な疾患活動性の臨床的に意義のある低下、フレアの発現率の低下、及び長期的な臓器障害を回避するために併用するステロイドの減量を達成することとした。

本申請における主要な有効性データは、British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment（BICLA）に基づいている。BICLA は、SLE の全体的な疾患活動性における臨床的に意義のある改善を評価するための確立された複合エンドポイントである（2.5.4.1.5.1 項参照）。第 III 相試験 D3461C00004/TULIP 2 試験（以下、04 試験）は、投与 52 週目の BICLA による主要目的を達成した。これは、第 III 相試験 D3461C00005/TULIP 1 試験（以下、05 試験）及び第 II 相試験 CD-IA-MEDI-546-1013/MUSE 試験（以下、1013 試験）の BICLA データ（副次的評価項目）によっても裏付けられた。なお、05 試験における有効性の主要評価項目は、SLE の全体的な疾患活動性における臨床的に意義のある改善を評価するための別の確立された複合エンドポイントである Systemic Lupus Erythematosus Responder Index of ≥ 4（SRI(4)）であった。05 試験では、投与 52 週目の SRI(4)による主要目的を達成しなかったが、その他の多くの臨床的に重要な評価項目において臨床的に意義のある改善が示唆された。

BICLA 及び SRI(4)、並びに SLE 治療の他の重要な側面を評価する OCS 使用量の低下、皮膚病変の改善、フレアの発現率の低下などの評価項目に関するデータ全体は、04 試験で検証され、05 試験及び 1013 試験により裏付けられており、アニフロルマブの有効性に関する十分なエビデンスが示されている。

本申請に含めているすべての臨床試験の概要を以下に示す。これらの試験が申請効能又は効果における臨床薬理、有効性及び安全性のエビデンスにどのように寄与しているかの詳細については、それぞれ 2.5.3 項、2.5.4 項及び 2.5.5 項に記載している。04 試験の日本人集団の結果は、「臨床に関する概括評価　補遺」に記載している。各試験の詳細については、第 5 部 2 項、全臨床試験一覧表を参照されたい。

SLE 患者を対象としたアニフロルマブ IV 投与試験

- 52 週間の無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第 III 相試験 2 試験（04 試験及び 05 試験）（完了）。
- 04 試験及び 05 試験を完了した患者を対象とした 3 年間の二重盲検、プラセボ対照、長期継続投与試験（D3461C00009 試験、以下 09 試験）（実施中）。09 試験は、20[redacted] 年第 [redacted] 四半期に安全性、抗薬物抗体（ADA）、薬力学（PD）、及び薬物動態（PK）データの中間結果が得られ、20[redacted] 年第 [redacted] 四半期に試験が完了する予定である。
- 52 週間の第 II 相試験（1013 試験）（完了）。
- 1013 試験を完了した患者を対象とした 3 年間の非盲検継続投与試験（CD-IA-MEDI-546-1145 試験、以下 1145 試験）（完了）。

- 日本人患者を対象とした非盲検、用量漸増第 II 相試験（D3461C00002 試験、以下 02 試験）（完了）。

他の適応症でのアニフロルマブ IV 投与試験

- 強皮症患者を対象とした非盲検第 I 相試験（MI-CP180 試験）（完了）。

アニフロルマブ皮下投与試験

- 健康被験者を対象とした第 I 相皮下投与／IV 投与バイオアベイラビリティ試験（D3461C00006 試験、以下 06 試験）（完了）。
- 皮下投与量を検討するための SLE 患者を対象とした第 II 相 PK/PD 試験（D3461C00008 試験、以下 08 試験）（完了）。

2.5.1.6 規制当局のガイドライン及び医薬品の臨床試験の実施の基準の遵守

2.5.1.6.1 考慮すべき治療ガイダンス及び規制当局のガイダンス

関連する医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイダンスと併せて、アニフロルマブの臨床試験プログラムのデザイン、実施、報告書作成において以下のガイドラインを考慮した。

治療ガイドライン

- 「欧州リウマチ学会（EULAR）recommendations for the management of systemic lupus erythematosus」（Bertsias et al 2008）、「Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults」（American College of Rheumatology 1999）。

規制ガイドライン

- SLE：欧州医薬品庁（EMA）の「Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis」（EMA lupus guidance 2015）、米国食品医薬品局（FDA）のガイダンス「Systemic lupus erythematosus – developing medical products for treatment」（FDA Lupus Guidance 2010）。
- 免疫原性：EMA の「Guideline on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use」（EMA immunogenicity assessment guideline 2012）、FDA のガイダンス「Immunogenicity assessment for therapeutic protein products」（FDA immunogenicity assessment guidance 2014）。

本申請で述べているアニフロルマブの臨床開発プログラムは、各ガイドラインに示されている基準を満たしている。

2.5.1.6.2 本申請に関連する規制当局からの助言

[redacted] meeting（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日提出 Briefing Document［[redacted]］）及び [redacted] meeting（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日提出 Briefing Document［[redacted]］）を実施して、アニフロルマブの臨床開発計画について規制当局の助言を求めた。規制当局からの主な助言、及びアニフロルマブの臨床開発計画におけるアストラゼネカ社の対応について表 1 に要約する。

表 1　　アニフロルマブ臨床開発計画に関する FDA からの助言

助言	開発プログラムでの対応
[redacted] meeting	
[redacted] • [redacted]し、[redacted]するために、[redacted]すること。	• [redacted]を[redacted]した。ただし[redacted]した。[redacted]は[redacted]する。
[redacted] • [redacted]について FDA と合意した。[redacted]は、[redacted]における[redacted]に関して意見を述べた。	• [redacted]における[redacted]を[redacted]。
[redacted] meeting	
[redacted] • [redacted]するための[redacted]すること。 • [redacted]は[redacted]であるが、[redacted]は[redacted]と指摘した。これに対して、アストラゼネカ社は承諾した。	• [redacted]は[redacted]。更に、[redacted]、[redacted]する。
[redacted] • [redacted]は、[redacted]、[redacted]、[redacted]こと。更に、[redacted]こと。	• [redacted]について、[redacted]、[redacted]を[redacted]。 • [redacted]に関しては、[redacted]する。[redacted]から、[redacted]、[redacted]ない。

表 1　　アニフロルマブ臨床開発計画に関する FDA からの助言

助言	開発プログラムでの対応
• について、、 こと。また、 すること。	• を 。では、 ため、 ない。 • は、 ため、 なかった。ただし、 については、 。
• すること。 • また、 すること。更に、 、、 すること。	• を 。 • は、 し、更に する。 • 前述のように、 は、 。 は している。 については 。

= ；CLASI = ；= ；FDA = 食品医薬品局 (US Department of Health and Human Sciences)；= ；= ；= ；= ；= .

また、アストラゼネカ社は、 Meeting for Written Response for （20 年 月 日提出 Briefing Document［ ］）及び 20 年に改訂した 04 試験の治験実施計画書及び統計解析計画書を提出した。 Meeting Written Responses、04 試験の治験実施計画書改訂に関する当局のコメント、及びこれらのコメントへのアストラゼネカ社の回答は以下の通りである。

- 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に [redacted] を提出し（[redacted]）、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に[redacted]された。[redacted]、[redacted] とされた。
- 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に [redacted] を提出し（[redacted]）、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に[redacted]された。
- 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に[redacted]（[redacted]）を FDA と合意し、これには [redacted] が含まれる。[redacted]及び FDA からの要求などを含めて、[redacted] について合意した。

独立行政法人医薬品医療機器総合機構からの助言については、臨床に関する本概括評価　補遺 2.5.1.6.2 項を参照されたい。

2.5.1.6.3 医薬品の臨床試験の実施に関する基準の遵守

ICH に基づいて、アストラゼネカ社の手順書、内部品質管理及び監査体制は、臨床試験が GCP（医薬品の臨床試験の実施に関する基準）に従って実施されたことを保証するものである。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

アニフロルマブ市販用製剤は、IV 投与用としてバイアルに無菌的に充填した液剤である。各バイアルのアニフロルマブ表示量は 300 mg、表示充填量は 2.0 mL である（150 mg/mL）。

アニフロルマブの製剤開発はアニフロルマブの安定性及び投与の利便性確保のため実施した。製剤処方は、溶解性、構造的保持性及び安定性に基づき開発した。製剤に保存剤は含んでおらず、単回使用を予定している。

第 III 相試験の 04 試験及び 05 試験ではプロセス 2 製剤（臨床試験用製剤）を用い、市販用製剤としてプロセス 3 製剤を製造した。プロセス 2 製剤の原薬とプロセス 3 製剤の原薬の主な変更点は[redacted]及び[redacted]（[redacted]から [redacted] に変更）である。また，プロセス 2 製剤とプロセス 3 製剤の主な変更点は[redacted]及び[redacted]である。プロセス 2 製剤とプロセス 3 製剤の同等性／同質性を検討し、両製剤の同等性／同質性が示された。また、プロセス 3 製剤のプロセスバリデーションを実施し、製造工程が妥当であり、再現性よく実生産が可能であることを確認した。プロセス 2 原薬及びプロセス 3 原薬間の製造工程の変更の詳細は第 3 部 3.2.S.2.6.3.2 項 表 6、プロセス 2 製剤及びプロセス 3 製剤間の製造工程の変更の詳細は第 3 部 3.2.P.2.3.3.2 項 表 1 を参照。

プロセス 3 製剤が最初に使用された 09 試験において、探索的目的としてプロセス 2 製剤及びプロセス 3 製剤の PK を評価した。2 つの製剤間でアニフロルマブの PK に違いは認められず、同等性／同質性の検討結果と一貫した結果であった。アニフロルマブ製剤に関してバイオアベイラビリティ又は生物学的同等性を評価した臨床試験は実施していない。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

アニフロルマブを IV 投与した 9 臨床試験よりアニフロルマブの PK、PD 及び免疫原性について評価した（2.5.1.5 項参照）。また、併合解析より以下の評価を行った。

- 04 試験、05 試験、1013 試験、02 試験及び 06 試験を併合して母集団 PK モデルを構築し、アニフロルマブの PK 特性及び共変量の影響について評価した。
- 04 試験及び 05 試験を併合した曝露量－反応解析より、アニフロルマブの曝露量と有効性及び安全性パラメータの関連性について評価した。
- 第 III 相試験（04 試験及び 05 試験）及び長期安全性試験（04 試験、05 試験及び 09 試験の中間結果）の ADA の結果を併合し、免疫原性及び ADA と PK、PD、有効性及び安全性の関連性について評価した。

2.5.3.1 薬物動態

アニフロルマブの PK は検討した用量範囲で非線形であり、1 次消失及び標的介在性の消失が並立する 2-コンパートメントモデルにより適切に説明できた。300 mg 以上の用量で 4 週間 1 回投与したときにアニフロルマブの曝露量は持続した。母集団 PK 解析の結果、投与開始 1 年後の全身クリアランス（CL）は軽度の低下を示し（8.4%：中央値）、曝露量はわずかに増加するが、CL の低下に臨床的意義はないと考えられた。

体重はアニフロルマブの PK に有意に影響する共変量であり、患者の体重が重くなるに従い、CL は高く、曝露量は低下する。しかしながら、体重は PD には影響せず、ボディ・マス・インデックス（BMI） 35 kg/m^2 超の患者と BMI 35 kg/m^2 以下の患者の投与 52 週目の BICLA 達成率に有意な違いはなかった。また、I 型 IFNGS スコア高値の患者は、スコア低値の患者より約 30%高い CL を示したが、プラセボ群と比べて BICLA 達成率に意義のあるベネフィットが認められた。人種／民族／地域、年齢、性別、腎／肝機能検査値はアニフロルマブの PK に影響しなかった。

ヒトモノクローナル抗体と他剤の間で相互作用が生じる可能性は低く、アニフロルマブについても薬物相互作用に関する臨床試験は実施しなかった。アニフロルマブは IFNAR1 に結合する IgG1κ のモノクローナル抗体であり、標的介在性の消失及び広範な蛋白分解酵素が発現している細網内皮系により消失し、これらの消失機構は CYP に依存しない。母集団 PK 解析より、標準的な治療薬（OCS、抗マラリア薬、アザチオプリン、メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチル及びミゾリビン）及び SLE 患者が通常使用する薬物（非ステロイド性抗炎症薬［NSAID］、ACE 阻害薬及び HMG-CoA 還元酵素阻害薬）はアニフロルマブの CL に影響しなかった。

2.5.3.2 薬力学

アニフロルマブ 300 mg 以上の用量で、I 型 IFNGS スコア高値の患者における I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーは投与 4 週目以内に速やかに低下し、低下が維持された。05 試験で I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーの低下率中央値は 300 mg 群に比べ 150 mg 群の方が低かった。1013 試験で 300 mg 群及び 1000 mg 群の I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーの低下率中央値は同程度であり、プラトー状態に到達していた。PK/PD 解析において、SLE 患者への推奨用法・用量は 300 mg IV Q4W が適切と考えられた。

2.5.3.3 免疫原性

第 III 相試験において、アニフロルマブ投与患者 352 例中 6 例（1.7%）で投与後に ADA が発生した。アニフロルマブ投与患者の 0.3%（1/351 例）で中和抗体が *in vitro* で検出された。以上のことから、アニフロルマブ投与による ADA の発現はほとんどないと考えられた。ADA 発現患者における ADA 抗体価の中央値はアニフロルマブ 300 mg 群及びプラセボ群で同程度であった。ADA 陽性及び陰性患者における結果の比較から、ADA はアニフロルマブの CL 増加又は PD 活性喪失に関連しないと考えられた。ADA 陽性患者数は少ないため、有効性に関する主な評価項目への ADA の影響については評価できなかった。また。ADA 陽性と有害事象発現の関連性を示唆する明らかな傾向又はパターンは認められず、第 III 相試験を合わせた ADA 陽性患者数も少なく（アニフロルマブ 300 mg 群 25 例、プラセボ群 35 例）、明確な結論は得られていない。第 III 相試験の長期データによる ADA プールの結果において、ADA 発生に関連した新たな知見及び影響の可能性は認められなかった。

2.5.3.4 曝露量－反応関係

アニフロルマブ 300 mg における曝露量－反応関係において、曝露量と主要評価項目及び重要な副次的評価項目に関連性が認められた。投与 52 週目の BICLA 達成率及び SRI(4)達成率に関する曝露量－反応解析でアニフロルマブ 300 mg はプラセボに対し一貫して正の点推定値を示した。また、重要な副次的評価項目である OCS 減量の継続、12 週時点の CLASI スコア減少及び年間フレア発生率に関し、アニフロルマブ 300 mg はプラセボに比べ全般的にベネフィットを示した。

第 III 相試験併合の 150 mg 群及び 300 mg 群において、曝露量と安全性に関する事象に関連性は認められなかった。しかしながら、1013 試験の 1000 mg 群で帯状疱疹の発生率が高かった。

曝露量－有効性及び曝露量－安全性解析より、アニフロルマブ 300 mg 投与時の曝露量は SLE 患者において好ましいベネフィット-リスクプロファイルを示す適切な曝露量であった。

2.5.3.5 推奨用法・用量の要約

有効性、安全性及び曝露量－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 患者に対するアニフロルマブ 300 mg IV Q4W の投与を支持するものであった。

- 1013 試験において、アニフロルマブ投与群（300 mg 群及び 1000 mg 群）で有効性が示され、1000 mg 群で 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。
- アニフロルマブ用量 300 mg 以上の Q4W IV 投与で、アニフロルマブの血清中濃度は維持され、I 型 IFNGS スコア高値患者の I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーは速やかに低下し、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、アニフロルマブ 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。
- 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。患者特性に基づく用量調整は必要ない。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性の評価に寄与する試験のデザイン

アニフロルマブの有効性は、中等症から重症の SLE 患者を対象に疾患活動性の評価を主要目的とした国際共同試験 3 試験（第 II 相試験［1013 試験］及び第 III 相試験［04 試験及び 05 試験］）で評価した。3 試験とも、規制当局の SLE ガイドライン（FDA Lupus Guidance 2010、EMA lupus guidance 2015）で推奨されている、52 週間の無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照試験とした。

2.5.4.1.1 選択／除外規準

04 試験、05 試験、及び 1013 試験では一貫した選択／除外規準を設定した。これらの基準は、実臨床でみられる患者と同様の患者集団を反映し、臨床的に明確に定義される試験集団の無作為割付けを確実にするため、また、治療の恩恵を受けるアンメットメディカルニーズが明らかに高い患者を組み入れるために設定された。

SLE の重症度に関しては、選択基準によりベースライン時の重症度が中等症から重症（Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000［SLEDAI-2K］スコアが 6 点以上、Physician’s Global Assessment［PGA］スコアが 1.0 点以上、少なくとも 1 つの臓器系で活動性が重度［British Isles Lupus Assessment Group〔BILAG〕のカテゴリーA］、又は少なくとも 2 つの臓器系の活動性が中等度［BILAG のカテゴリーB］）であることとした。すべての患者は、試験に組み入れられる前に、EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus（Bertsias et al 2008）に準じて、安定した標準用量での標準治療を受けていることが要件であった。

重症のループス腎炎及び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。選択／除外規準の詳細については、2.7.3.1.2.1.2 項に記載している。

医学的資格を有する委員で構成された独立した中央判定委員会は、試験期間中に盲検下で、スクリーニング時の適格性を確認した。また、中央判定委員会は、後述する試験の主要評価項目の構成要素のスコア算出について治験実施施設に対してトレーニングを実施し、治験責任医師による有効性評価が適切な品質と一貫性を保ったデータであることを担保した。

2.5.4.1.2 標準治療

適切な治療を確保するため、3 試験すべての患者は、標準治療を継続したままアニフロルマブ群又はプラセボ群のいずれかに無作為に割り付けられた。

これら 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（平均 6～8 年間、2.5.4.2.2.2 項を参照）、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、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。

2.5.4.1.3 アニフロルマブの投与量

3 試験のすべてで、アニフロルマブ 300 mg IV Q4W の用法・用量を設定した。更に、1013 試験でアニフロルマブ 1000 mg IV Q4W、05 試験でアニフロルマブ 150 mg IV 4QW の用法・用量を設定し、用量反応性を更に明らかにし、ベネフィット-リスク評価に用いた。

2.5.4.1.4 I 型 IFNGS 検査

I 型 IFN 誘導遺伝子が過剰発現した患者を特定するために、I 型 IFNGS 検査法が開発された。この検査スコアは、投与群間でバランスが取れていることを確保するため、第 II 相及び第 III 相試験での無作為割付け時の層別因子として用いた。第 III 相試験は、全体集団及び IFNGS 検査で定義される I 型 IFNGS の過剰発現が持続している患者の部分集団の両方で、アニフロルマブの効果を評価するよう計画された。

2.5.4.1.5 有効性評価

3 試験における主要目的は、全体的な疾患活動性に対するアニフロルマブの効果をプラセボと比較して評価することであった。副次的目的は、全体的な疾患活動性の低下、特に OCS 使用量の減少、臓器特異的エンドポイント（皮膚活動性及び活動性の関節数）、及びフレアの発現率に対する効果を更に明らかにするために選択した。

申請効能又は効果におけるアニフロルマブの有効性評価に用いた評価項目の概要を表 2 に示す。

- 「重要な副次的評価項目」は、多重性を考慮した副次的評価項目である。
  - 「主要評価項目」において統計学的に有意な差が確認された場合には、5 つの重要な副次的評価項目について検定を実施し、事前に規定した重み付けによる手法（Holm procedure など）を用いて、強い意味で FWER（Family-Wise Error Rate）を両側 5%に制御した。1013 試験の副次的評価項目については、多重性の調整は行っていない。
- 「副次的評価項目」は、治験実施計画書で事前に規定した評価項目であるが、多重性を調整していない。
- 「探索的評価項目」は、治験実施計画書では事前に規定していない評価項目である。

各評価項目の定義については、以下の項で概説する。

表 2　　申請効能又は効果におけるアニフロルマブの有効性の評価及び評価項目（04 試験、05 試験、及び 1013 試験）

評価	エンドポイント	04 試験	05 試験	1013 試験
• 全体的な疾患活動性	投与 52 週目の BICLA	主要評価項目	副次的評価項目	副次的評価項目
	I 型 IFNGS 検査スコアが高い部分集団における投与 52 週目の BICLA	重要な副次的評価項目	探索的評価項目	探索的評価項目
	投与 52 週目の SRI(4)	副次的評価項目	主要評価項目	副次的評価項目
• 経口コルチコステロイド使用	投与 52 週目に OCS 減量を維持	重要な副次的評価項目	重要な副次的評価項目	副次的評価項目
• 皮膚 SLE 疾患活動性	投与 12 週目の CLASI	重要な副次的評価項目	重要な副次的評価項目	副次的評価項目
• 関節	投与 52 週目の関節	重要な副次的評価項目	副次的評価項目 [a]	探索的評価項目 [a]
• フレア	フレアの年間発現率	重要な副次的評価項目	重要な副次的評価項目	探索的評価項目 [b]

[a]　05 試験の関節に関する評価項目の定義は、04 試験及び 1013 試験と若干異なっていた。詳細については、2.5.4.1.5.4 項を参照されたい。

[b]　1013 試験のフレアに関する評価項目の定義は、04 試験及び 05 試験の定義と異なっていた。詳細については、2.5.4.1.5.5 項を参照されたい。

「重要な副次的評価項目」は、多重性を調整している。

「副次的評価項目」は治験実施計画書に事前に規定しているが、多重性を調整していない。

「探索的評価項目」は治験実施計画書では事前に規定していない。

BICLA = British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment；CLASI Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index；IFNGS = Interferon gene signature；OCS = 経口コルチコステロイド；SLE = 全身性エリテマトーデス；SLEDAI-2K = Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000；SRI = Systemic Lupus Erythematosus Responder Index；SRI(4) = SRI における SLEDAI-2K スコアの 4 点以上の改善（減少）。

2.5.4.1.5.1 全体的な疾患活動性の評価

投与 52 週目の BICLA

BICLA は、SLE の全体的な疾患活動性の改善を評価する厳格で高感度な指標である。BICLA 達成例の定義は、すべてのベースラインの British Isles Lupus Assessment Group 2004（BILAG-2004）カテゴリーA 及び B 項目で改善がみられ、他の臓器系で悪化がみられないこと、ベースラインからの SLEDAI-2K スコア及び PGA 視覚的評価スケール（0～3 の評価）にベースラインから悪化がみられないこと、更に治験薬の投与を中止せず、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ことを要件とした。投与 52 週目の BICLA は、04 試験の主要評価項目、05 試験の副次的評価項目（多重性の調整は行っていない）及び 1013 試験の副次的評価項目（多重性の調整は行っていない）であった（表 2 参照）。本申請に含まれる BICLA に関連するその他の重要な解析には、BICLA の経時的変化（効果がどれだけ早く認められ、それが持続したか）及び複合エンドポイントである BICLA の個々の構成要素での効果が含まれる。

04 試験及び 05 試験の最初の主要評価項目は、投与 52 週目の SRI(4)であった。以下の理由から全体的な疾患活動性の評価のために BICLA に着目し、04 試験の主要評価項目は、試験の盲検解除前に投与 52 週目の BICLA に変更した。

2015 年に 04 試験及び 05 試験の第 III 相試験を開始した時点では、第 II 相試験（1013 試験）において SRI(4)で良好な結果が得られていたこと、かつ SLE を適応症としたベリムマブの承認の根拠として規制当局により SRI(4)による評価が既に受け入れられていたことに基づいて、全体的な疾患活動性の変化を評価するため、投与 52 週目の SRI(4)を主要評価項目として設定した。SRI(4)達成例の定義は、ベースラインからの SLEDAI-2K の 4 点以上の改善（減少）が要件であり、ベースラインと比較して BILAG-2004 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く、ベースラインからの PGA 視覚的評価スケール（0～3 の評価）で 0.3 点以上の増加が認められず、更に治験薬の投与中止がなく、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ことが要件であった。

SLE のような不均一な疾患における全体的な疾患活動性の評価が難しいことがわかっていたため、第 III 相試験（04 試験及び 05 試験）及び第 II 相試験（1013 試験）では、BICLA も用いて疾患活動性を評価することとした（2.7.3.1.2.1.7 項を参照）。多重性調整の対象には含めなかったが、3 試験すべてにおいて投与 52 週目の BICLA を副次的評価項目として事前に設定した。

最初の第 III 相試験（05 試験）では、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にデータの盲検解除を行い、事前に規定した解析はすべて 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に完了した。05 試験では、投与 52 週目の SRI(4)で評価した全体的な疾患活動性を統計学的に有意に改善するという主要目的を達成できなかった。一方、BICLA で評価した全体的な疾患活動性では改善が認められた。更に、05 試験の解析から、臨床的に意義のある OCS 減量、皮膚活動性（CLASI で評価）の低下、関節病変の改善、フレアの発現率低下、及び血清学的活動性マーカーの改善傾向が示唆された。

05 試験の結果が得られた時点では、04 試験の全例で治験薬の投与が完了していたが、04 試験の盲検解除をすぐに行わなかった。05 試験の全体的な結果から、アニフロルマブに対する臨床的に意義のある効果がみられていること、SLE に緊急を要するアンメットニーズが存在すること、並びに SLE ではどの化合物の評価にも適する万能な評価項目は確立されていないことを考慮して、アストラゼネカ社は 04 試験において SRI(4)に代わるより適切な主要評価項目を検討した。

検討の結果、SRI(4)に代わり BICLA を用いて SLE 患者の全体的な疾患活動性を評価する利点が複数確認できた。

- BICLA では疾患活動性の改善を BILAG-2004 で評価するが、この指標は、SRI(4)において疾患活動性を評価する SLEDAI-2K スコアよりも、疾患に関連する要素をより多く検出できる。すなわち、BICLA は SRI(4)よりも SLE 疾患活動性の臨床的多様性についてより多くの情報を得ることが可能である。
- SLEDAI-2K スコアの減少は、疾患の症状の完全な消失のみを反映するのに対して、BILAG-2004 は、臓器病変ごとの段階的な改善又は悪化を検出できるため、BILAG-2004 は臓器病変の重症度の変化をより高感度に評価できる。
- BICLA では、BILAG-2004 でベースラインで疾患活動性のあるすべての臓器において疾患活動性が改善し、かつ、疾患活動性のない臓器に新たなフレアの出現がないことを条件とする厳格さも兼ね備えている。
- BILAG-2004 では、治療企図に従って各臓器系が等しく重み付けされる。試験対象となる一般的な SLE 患者集団に認められる皮膚及び関節病変は互いに等しく重み付けされ、他のすべての臓器に対しても等しく重み付けされていることは重要な点である。

上述の BICLA の使用根拠に加え、第 II 相試験（1013 試験）及び 05 試験の検討結果から、BICLA がアニフロルマブに対する臨床的に意義のある評価項目であることが示唆された。BICLA の結果は、両試験で概ね同様であり、試験期間を通して維持された。これらを鑑み、04 試験では、主要評価項目を投与 52 週目の SRI(4)から BICLA に変更することにした。したがって、BICLA は、アニフロルマブの有効性評価の共通基盤である。変更が行われた時点で 04 試験は依然として盲検状態であったことから、04 試験の結果の信頼性は維持されたと考えている。

I 型 IFNGS 検査スコア高値の部分集団における投与 52 週目の BICLA

第 III 相試験は、全体集団と、I 型 IFNGS の過剰発現が持続している患者の部分集団（IFNGS 検査スコアで定義）の両方でアニフロルマブの効果を評価するために計画された。I 型 IFNGS 検査スコアが高値の部分集団における投与 52 週目の BICLA 達成率は、04 試験の重要な（多重性の調整に含める）副次的評価項目であり、05 試験及び 1013 試験の探索的評価項目であった（表 2 参照）。

投与 52 週目の SRI

BICLA と SRI はどちらも、SLE 疾患活動性の臨床的に意義のある改善を評価するための確立された最善の複合エンドポイントである。上述のように BICLA は、アニフロルマブの全体的な疾患活動性の評価の中心であるが、上記で定義した投与 52 週目の SRI(4)も 05 試験の主要評価項目、04 試験の副次的評価項目（多重性を調整していない）、及び 1013 試験の副次的評価項目（多重性を調整していない）として評価に含められていた（表 2 参照）。

なお、1013 試験における主要評価項目は、投与 24 週目の OCS 減量を伴う SRI(4)であった。本申請では第 52 週目までの全体的な疾患活動性に対するアニフロルマブの効果を評価しているため、また、04 試験及び 05 試験で疾患活動性を評価するために用いた評価項目と整合性を取るために、1013 試験についても副次的評価項目であった第 52 週の SRI(4)に関するデータを示す。1013 試験の主要評価項目の結果については、2.7.3.2.2.3 項を参照されたい。

全体的な疾患活動性のその他の評価

SLEDAI-2K 及び BILAG-2004 のドメイン

SLEDAI-2K 及び特に BILAG-2004 はいずれも、SLE により障害が生じる様々な臓器系及びドメインを評価する複雑な疾患活動性指標であり、個々の臓器系に対するアニフロルマブの効果が評価できる。BILAG-2004 の改善は、ベースラインにおける BILAG-2004 カテゴリーA 又はカテゴリーB から投与 52 週目におけるより重症度の低いカテゴリーへの変化と定義される。SLEDAI-2K の改善は、ベースラインにおける臓器系スコアの投与 52 週目での改善（減少）と定義される。治験実施計画書で許容された範囲を超えて制限薬剤を治療された患者、及び治験薬の投与を中止した患者は、非達成例として取り扱った。3 試験ともに、個々の臓器系及びドメインの達成率を評価するとともに、BILAG-2004 及び SLEDAI-2K スコアのベースラインからの平均変化量を、治験薬投与の中止及び治験実施計画書で許容された範囲を超える制限薬剤の使用を考慮せずに、52 週間を通してアニフロルマブ 300 mg 群とプラセボ群を比較した。

PGA の経時的変化

PGA は、患者の SLE 疾患活動性のあらゆる側面を考慮に入れた評価法である。04 試験、05 試験、及び 1013 試験において、アニフロルマブ 300 mg 群とプラセボ群の 52 週間を通した PGA スコアのベースラインからの平均変化量を比較するため、探索的な解析を行った。

MCR（Major Clinical Response）及び PCR（Partial Clinical Response）達成率

SLE の慢性疾患としての性質を考慮すると、治療の目標は、疾患活動性を低下させるだけでなく、治療効果を長期間持続させることである。MCR（投与 24 週目で BILAG-2004 のカテゴリーC［又はより軽度］で、カテゴリーA 又はカテゴリーB の新規病変が認められない患者で、その状態を維持［投与 24 週目～52 週目で BILAG-2004 のカテゴリー A 又は B の新規病変が認められない］）及び PCR（投与 24 週目で BILAG-2004 のカテゴリーB［又はより軽度］の病変が最大 1 つで、投与 52 週目までフレア［BILAG-2004 のカテゴリーA の新規病変又はカテゴリーB の新規病変が 2 つ以上と定義］が認められない状態の維持）を、04 試験、05 試験、及び 1013 試験で評価した。

免疫学／血清学

52 週間を通して炎症／疾患活動性の潜在的なマーカー（抗 dsDNA 抗体及び補体成分［補体 C3 及び C4］及び IFN レベル）に対するアニフロルマブの効果は、事前に規定された副次的評価項目であり、本申請に含めた。

2.5.4.1.5.2 経口コルチコステロイド使用の評価

各患者における疾患活動性を低下させたうえで、コルチコステロイド（以下、ステロイド）の使用量を一般的にステロイド毒性に関連する用量（プレドニゾロン換算で 10 mg/日以上）から関連しない用量（7.5 mg/日以下）に減量できたとすれば、それは SLE に対する長期的なベネフィットとなる（2.7.3.3.2.2 項を参照）。ベースラインの OCS がプレドニゾロン換算で 10 mg/日以上で、投与 40 週目までに 7.5 mg/日以下の目標値への OCS 減量を達成し、これを投与 52 週目まで

維持し、治験実施計画書の許容範囲を超えて制限薬剤を使用せず、治験薬の投与を中止しなかった患者の割合は、04 試験及び 05 試験の重要な副次的評価項目（多重性の調整に含める）であり、1013 試験では副次的評価項目（多重性の調整に含めない）であった（表 2 参照）。

2.5.4.1.5.3 皮膚 SLE 疾患活動性の評価

CLASI は、SLE 患者の皮膚活動性を評価するために確立された信頼性の高い指標である（Merrill et al 2018）。ベースラインの CLASI 活動性スコアが 10 点以上と定義される中等度から重度の皮膚活動性を示す患者における皮膚病変の 50%の改善は、臨床的に意義があると考えられている（Klein et al 2011）。皮膚症状は顔面、頸部、又は頭皮によく発現することから、早期の治療効果は患者にとって特に重要である。ベースラインの CLASI 活動性スコアが 10 点以上の患者の部分集団において、投与 12 週目に CLASI スコアが 50%以上減少し、治験薬の投与を中止せず、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なかった患者の割合は、04 試験及び 05 試験の重要な副次的評価項目（多重性の調整に含める）であり、1013 試験の副次的評価項目（多重性の調整に含めない）であった（表 2 参照）。

2.5.4.1.5.4 関節の評価

活動性関節数の評価は SLE の臨床試験で用いられているが、独立した検証は限られている。SLE 患者における臨床的に意義のある関節症状の改善に関する評価、特にステロイドの減量と関連付けた評価について、広く受け入れられている定義は今のところない。ベースラインで腫脹関節数及び圧痛関節数が各 6 カ所以上の患者は、中等度から重度の関節病変を反映しており、それらの患者において投与 52 週目に腫脹関節数及び圧痛関節数がベースラインから 50%減少することは（かつ治験薬の投与を中止せず、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なかった場合において）、臨床的に意義のある改善と考えられた。これは、04 試験の重要な副次的評価項目（多重性の調整に含める）、05 試験の副次的評価項目（多重性の調整に含めない）、及び 1013 試験の探索的評価項目であった（表 2 参照）。なお、05 試験及び 1013 試験で事前に定義した関節エンドポイントは、前述のエンドポイントと若干異なっていた（第 5 部 3.5.1 項、05 試験の治験総括報告書、及び 1013 試験の治験総括報告書を参照）。

2.5.4.1.5.5 フレアの年間発現率の評価

04 試験及び 05 試験では、フレアは、前回の来院と比較して、BILAG-2004 のカテゴリーA の新規病変が 1 つ以上又はカテゴリーB の新規病変が 2 つ以上（すなわち、カテゴリーE、D、又は C からカテゴリーB へ悪化した臓器系が 2 つ以上、又は前回の来院と比較してカテゴリーE、D、C、又は B からカテゴリーA へ悪化した臓器系が 1 つ以上）のいずれかと定義した（Isenberg et al 2011）。投与 52 週目でのフレアの年間発現率に対するアニフロルマブの効果は、04 試験及び 05 試験では重要な副次的評価項目（多重性の調整に含める）であり、1013 試験では探索的評価項目であった（表 2 参照）。なお、1013 試験で事前に規定したフレアのエンドポイントは、上記とは異なっていた（第 5 部 3.5.1 項、1013 試験の治験総括報告書を参照）。

2.5.4.1.5.6 その他の有効性評価

部分集団における効果

事前に規定した部分集団ごとにアニフロルマブの治療効果を検討するために、04 試験及び 05 試験の併合データ（第 III 相試験併合解析データ）を用いて、主要評価項目（投与 52 週目の BICLA）について部分集団解析を実施した。

患者の自己評価による医療効果

SLE における疾患管理の重要な側面を扱った 2 つの尺度（疲労［Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-fatigue〔FACIT-F〕］及び QoL［Short Form-36〔SF-36〕］）を含めて、患者の自己評価による医療効果指標を、3 試験の副次的評価項目とした。両評価尺度とも、SLE 患者の臨床試験での使用が確立されている（Strand et al 2020）。FACIT-F は、ベースラインから 52 週目までのスコア 3 点（患者自身の評価に基づく臨床的に意義のある最小差［Cella et al 2002］）を超える改善として定義し、3 試験すべてで副次的評価項目とした（多重性を調整していない）。SF-36 は、機能的な健康及び幸福に関する 8 つの概念が含まれており、それらを更に組み合わせて、2 つのサマリースコアである a) 身体的健康サマリースコア及び b）精神的サマリースコアが得られる。それぞれのドメインについて、04 試験及び 05 試験で使用されたベースラインからの意義のある変化（達成基準）は、Fleming の 2011 年の報告に基づくものである。投与 52 週目のこれらのサマリースコアのベースラインからの変化量は、3 試験すべてで副次的評価項目（多重性を調整していない）とした。

2.5.4.1.6 制限薬剤

2 値エンドポイント（binary endpoint）では、治験薬の投与を中止した患者、又は評価前に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、評価項目の一部で非達成例として取り扱った。制限薬剤を評価項目に組み込む目的は、薬剤、特にステロイド及び免疫抑制薬の過剰使用など、有効性評価に影響を及ぼす可能性のある交絡因子を制御することであった。

04 試験の盲検解除前に、05 試験データを確認した結果、05 試験における制限薬剤規則の詳細な規定（解析プログラムの仕様）の不備により、NSAID 使用例を誤って非達成例として取り扱っていたことが明らかとなった。これには、NSAID の使用が一過性の患者、及び 1 年間の試験期間の早期に NSAID を新たに使用又は用量を増加していた患者が含まれていた。免疫抑制薬や抗マラリア薬とは対照的に、NSAID は疾患修飾薬ではなく、症状緩和のための一時的な使用に限られる。1 年間にわたる SLE 患者を対象とした試験において、NSAID 使用の一時的な変更は、評価項目への大きな臨床的影響はなく、免疫抑制薬、抗マラリア薬、又はステロイドの変更ほど重要でないと考えられる。したがって、NSAID を新たに使用した患者又は用量を増加した患者を一律に非達成例として取り扱ったことは臨床的に適切でないと考えられた。更に、投与 40 週目以降の OCS の増量は、事前に定めた規則に従った投与 40 週目ではなく、投与 1 日目の OCS 用量と比較していたため、投与 40 週目から投与 52 週目までに OCS を増量した患者を非達成例として取り扱っていなかったことが明らかとなった。これらの誤分類は、治験実施計画書及び治験責任医師に配布したガイダンスの意図と合致していなかった。

これらの誤分類が判明したことを契機に、治験実施計画書の意図との整合性並びに臨床的妥当性を確保するため、すべての制限薬剤の使用規則の見直しを行った。この見直しに基づき、非達成例に分類される制限薬剤の使用規則に対して追加の調整を行った。すべての変更の詳細及びその根拠については、2.7.3.1.2.1.7 項を参照されたい。改訂された制限薬剤の規則は、TULIP プログラムの外部運営委員会と共同で作成した。外部運営委員会は 04 試験及び 05 試験のデザインに最も適切な規則を構築し、それによりアニフロルマブの有効性をより臨床的意義に即して明らかにすることを目的とした。

本概括評価に示す 04 試験及び 05 試験の結果は、アストラゼネカ社が定義した最新の制限薬剤の規則に基づいている。異なる制限薬剤の規則を用いた試験の結果は、2.7.3.3.2.1.12 項に記載している。1013 試験については、試験デザインに重要な違いがあるため、04 試験で用いられた規則を 1013 試験に当てはめることは適切ではなく、解釈可能な結果が得られないことから、1013 試験で事前に定義した制限薬剤の規則に基づいた結果を示す。

2.5.4.2 有効性の結果

2.5.4.2.1 患者の内訳

治験薬投与を完了した被験者の割合は、04 試験（78.2%）、05 試験（80.1%）、1013 試験（80.1%）で同程度であった（「臨床的有効性 2.7.3 項」表 10 及び表 11 を参照）。04 試験及び 1013 試験では、治験薬投与の中止例は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で少なかった（04 試験アニフロルマブ 300 mg 群 15.0%、プラセボ群 28.6%、1013 試験アニフロルマブ 300 mg 群 16.0%、プラセボ群 25.2%）。05 試験では、治験薬投与の中止例は投与群間で同程度であった（アニフロルマブ 300 mg 群 19.4%、プラセボ群 20.7%）。04 試験及び 05 試験における治験薬の投与中止の主な理由は、「患者の希望」及び「有害事象」であった。1013 試験では、治験薬の投与中止の理由は収集しなかった。

04 試験及び 05 試験のいずれにおいても、「有効性の欠如」のために治験薬投与を早期に中止した患者は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で少なかった（04 試験アニフロルマブ 300 mg 群 1.1%、プラセボ群 6.6%、05 試験アニフロルマブ 300 mg 群 1.7%、プラセボ群 4.9%）。同様に、「試験中の状態悪化」のために治験薬の投与を早期に中止した患者は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で少なかった（04 試験アニフロルマブ 300 mg 群 1.1%、プラセボ群 2.2%、05 試験アニフロルマブ 300 mg 群 0.6%、プラセボ群 2.2%）。

2.5.4.2.2 検討した患者集団

04 試験、05 試験、及び 1013 試験で検討された患者集団は、そのベースラインの人口統計学的データ、疾患特性、及び SLE 関連治療から、標準治療を受けているにもかかわらず、中等症から重症の重症度を示す対象とした SLE 患者集団を代表していると考えられた。

2.5.4.2.2.1 人口統計学的データ

平均年齢は 39.1～43.1 歳で、ほぼすべての患者が女性（91.2～93.9%）であった（「臨床的有効性 2.7.3 項」表 12 を参照）。患者の多く（35.4～74.5%）は白人であった。患者の 9.4～19.2%は黒人又はアフリカ系アメリカ人、2.7～16.7%はアジア人であった。北アメリカ、ラテンアメリカ、欧州、及びアジア太平洋地域（日本を含む）に在住の患者が 3 試験に参加していた。

2.5.4.2.2.2 疾患特性

SLE の診断から無作為割付けまでの期間（罹病期間）の中央値は 65.75～94.5 カ月であった（「臨床的有効性 2.7.3 項」表 13 を参照）。3 試験すべてにおいて、平均 SLEDAI-2K スコアは 10.7～11.5 点、SLEDAI-2K スコアが 10 点以上の患者の割合は 59.6～73.4%、平均 BILAG-2004 スコアは 18.6～19.8 点、及び PGA スコアの中央値は 1.68～1.87 点であり、ベースラインで患者は中等度から重度の疾患活動性を有していた。全体では、全患者の 45.0～52.5%で BILAG-2004 のカテゴリーA の重度な臓器系が 1 つ以上認められ、41.4～50.6%の患者でカテゴリーB の中等度の臓器系が 2 つ以上認められた。

患者は多臓器病変を有し、ベースラインで最も多かった臓器系症状は筋骨格系及び皮膚粘膜系の症状であった（「臨床的有効性 2.7.3 項」表 14 を参照）。ほぼすべての患者が活動性の皮膚病変（CLASI 活動性スコアが 0 点を超える）を有し、平均 CLASI 活動性スコアは 6.7～8.5 点であり、患者の 22.0～32.2%に中等度から重度の皮膚病変（CLASI 活動性スコアが 10 点以上）が認められた。試験を通して、患者の大多数は活動性の関節症状を有し、88.9～92.4%に関節の腫脹（腫脹関節数の中央値は 5.0～7.0 カ所）、93.3～100%に関節の圧痛（圧痛関節数の中央値は 7.0～11.0 カ所）が認められた。

ベースラインにおける免疫学／血清学的特性は試験間で類似していた。患者の大多数は、I 型 IFNGS 検査スコアが高く（74.5～83.3%）、抗核抗体陽性（88.9～99.0%）であった（「臨床的有効性 2.7.3 項」表 13 を参照）。04 試験及び 05 試験（マルチプレックスアッセイを使用）の 40.1～47.8%の患者、1013 試験（dsDNA 抗体を検出するのに最も特異性の高い Farr アッセイを使用）の 72.2～80.5%の患者で抗 dsDNA 抗体陽性であった。なお、1013 試験ではマルチプレックスアッセイも用いたが、04 試験及び 05 試験で用いたマルチプレックスアッセイとはカットオフ値が異なる別のタイプのアッセイ系であった。補体 C3 濃度の低値は 28.3～42.2%、補体 C4 濃度の低値は 19.4～27.2%の患者に認められた。

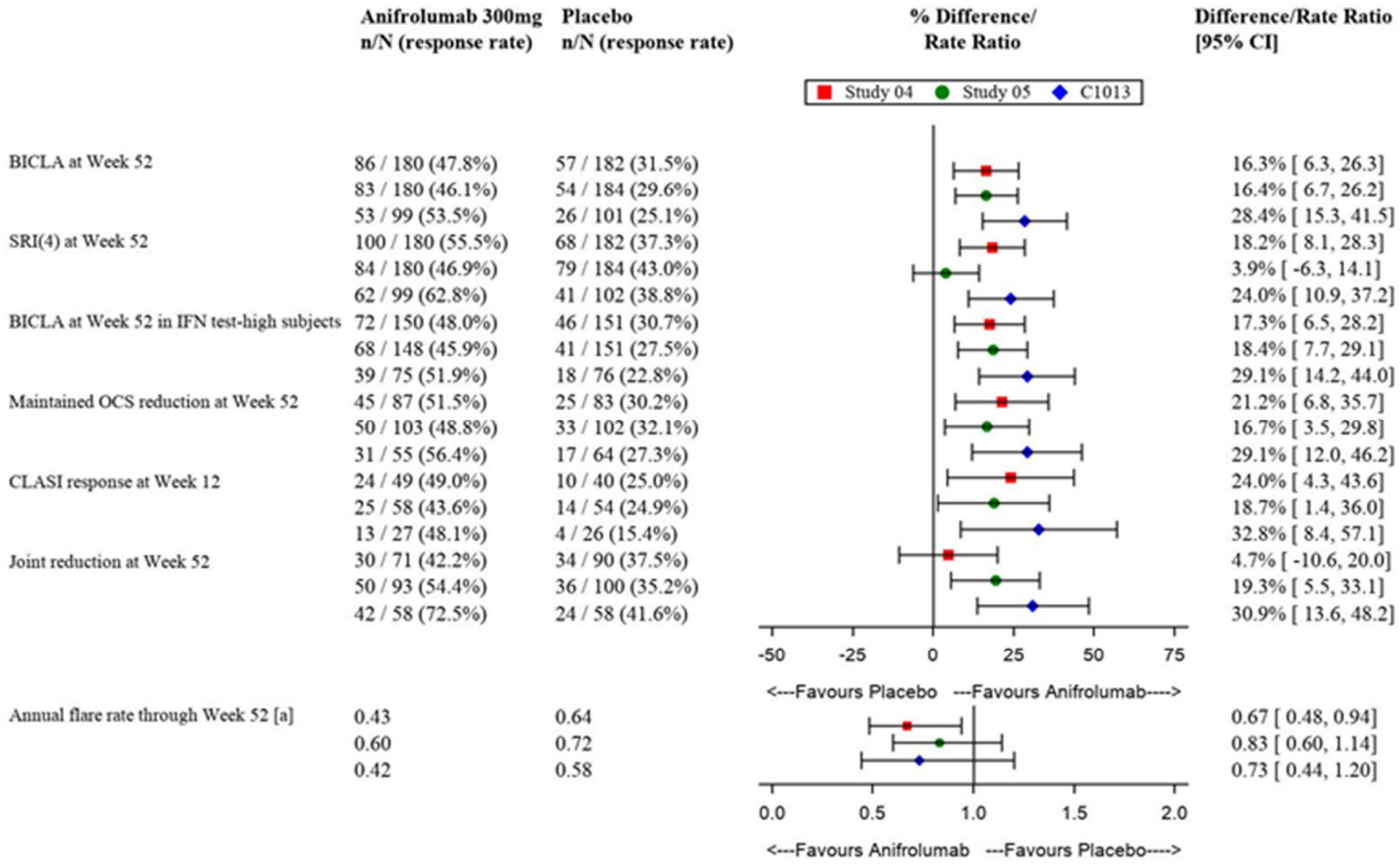
2.5.4.2.2.3　SLE 関連併用薬

標準治療を受けているにもかかわらず、ベースラインで中等症又は重症（SLEDAI-2K スコアが 6 点以上、BILAG-2004 カテゴリーA の病変が 1 つ以上又はカテゴリーB の病変が 2 つ以上、及び PGA スコアが 1 点以上）の SLE 患者の 45.6～62.7%が 10 mg/日以上の OCS を、45.1～51.5%が免疫抑制薬を、66.1～76.8%が抗マラリア薬を使用していた（「臨床的有効性 2.7.3 項」表 15 及び表 16 を参照）。

2.5.4.2.3　SLE におけるアニフロルマブの有効性

アニフロルマブの臨床開発プログラムから、申請効能又は効果におけるアニフロルマブ 300 mg IV Q4W の有効性に関する十分な根拠データが 04 試験で検証されており、05 試験及び 1013 試験によって裏付けられている。有効性の結果の要約を図 1 に示す。

図 1　　申請効能又は効果におけるアニフロルマブの有効性のフォレストプロット（04 試験、05 試験、及び 1013 試験：最大解析対象集団［FAS］）



Source: Module 5.3.5.3, Appendix 2.7.3.6.8 Figure 0000.175.1.

[a] Note that this is a rate ratio rather than a rate difference as with all other endpoints. This is calculated as annualized rate of anifrolumab over placebo.

- For the definition of each endpoint, see Table 1.
- The upper scale is related to the difference in response rates, the lower scale is related to the rate ratio of flares.
- Full analysis set include all patients randomized who received at least one dose of IP, analyzed according to randomized treatment. Note that this was referred to as a 'modified Intent-to-treat' population in study 1013 CSR.
- One patient in the placebo group is excluded from the analysis of BICLA response in study 1013 due to not having an 'A' or 'B' BILAG-2004 item at baseline.
- Study 04 restricted medication rules are applied to studies 04 and 05.
- Responder rates were analyzed using the Cochran-Mantel-Haenszel approach and flare rates were analyzed using a regression model.

BICLA, British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment; CI, Confidence interval; CLASI, Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index; IFN, Interferon; N, Number of patients in treatment group; n, Number of patients with response; OCS, Oral corticosteroids; SLEDAI-2K, Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; SRI, Systemic lupus erythematosus Responder Index; SRI(4), Systemic Lupus Erythematosus Responder Index of ≥ 4.

2.5.4.2.3.1 全体的な疾患活動性

SLE の疾患活動性を低下させることは、フレアの発現率低下、OCS 使用量の減少、及び障害集積リスクの軽減につながることが示唆されている（Tsang-A-Sjoe et al 2017、Polachek et al 2017、Franklyn et al 2016）。SLE の既存治療のいくつかは、効果の発現が遅く、多くの患者では、薬物療法の効果は時間の経過に伴って低下する。全体的な疾患活動に対する速やかかつ持続的な効果は、障害にいたる症状を軽減し、OCS 使用量をできるだけ早く最小限に抑える必要のある SLE 患者にとって重要な治療目標である。

投与 52 週目の BICLA

04 試験において、投与 52 週目の BICLA 達成率は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で統計学的有意に高く、全体的な疾患活動性において臨床的意義のあるベネフィットが認められた（アニフロルマブ 300 mg 群 47.8% vs プラセボ群 31.5%、差 16.3%、95%信頼区間（CI）6.3, 26.3、p=0.001）（「臨床的有効性 2.7.3 項」表 17 を参照）。05 試験及び 1013 試験においても、プラセボ群と比較して 16%を超える BICLA 達成率の群間差が一貫して認められた（05 試験：同 47.1% vs 30.2%、差 17.0%、95% CI 7.2, 26.8、名目上 P<0.001）（1013 試験：同 53.3% vs 25.1%、差 28.4%、95% CI 15.3, 41.5）。BICLA 達成率に関して、臨床的に意義のあるプラセボとの最小差に関するデータは限られているが、10%の群間差は、SLE 専門家コミュニティによる疾患活動性評価では臨床的に意義があると考えられている。

治験薬の投与中止及び欠測データの影響を検討した主要評価項目 BICLA に対する感度分析（tipping point analysis）の結果、BICLA 達成率でみたアニフロルマブのベネフィットは頑健であることが示された（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.4 図 11.2.12.1 を参照）。

投与 52 週目まで持続した BICLA 達成

上述のように、効果の早期発現は、SLE 患者にとって重要な治療目標である。04 試験では、アニフロルマブ 300 mg 群の BICLA 達成率は投与 8 週目にプラセボ群を数値的に上回り、52 週間にわたって維持された（図 2 参照）。52 週間の BICLA の同様な時間的変化パターンが 05 試験（図 3 参照）及び 1013 試験（「臨床的有効性 2.7.3 項」図 6 を参照）でも認められた。

図 2　　層別 CMH 法を用いた評価時点別の BICLA 達成例の割合の推定値及び標準誤差（04 試験：FAS）

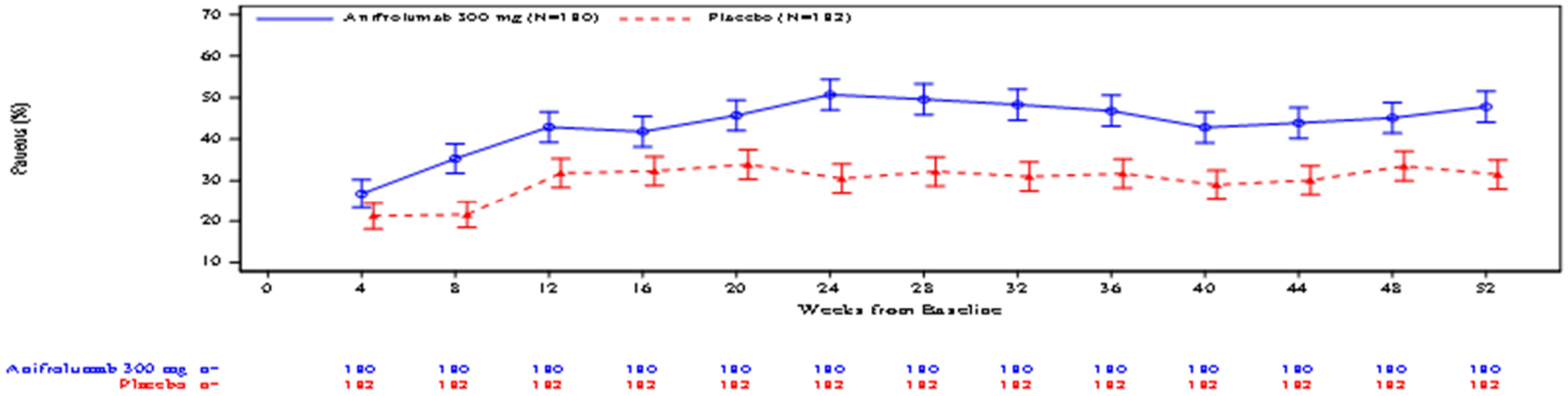
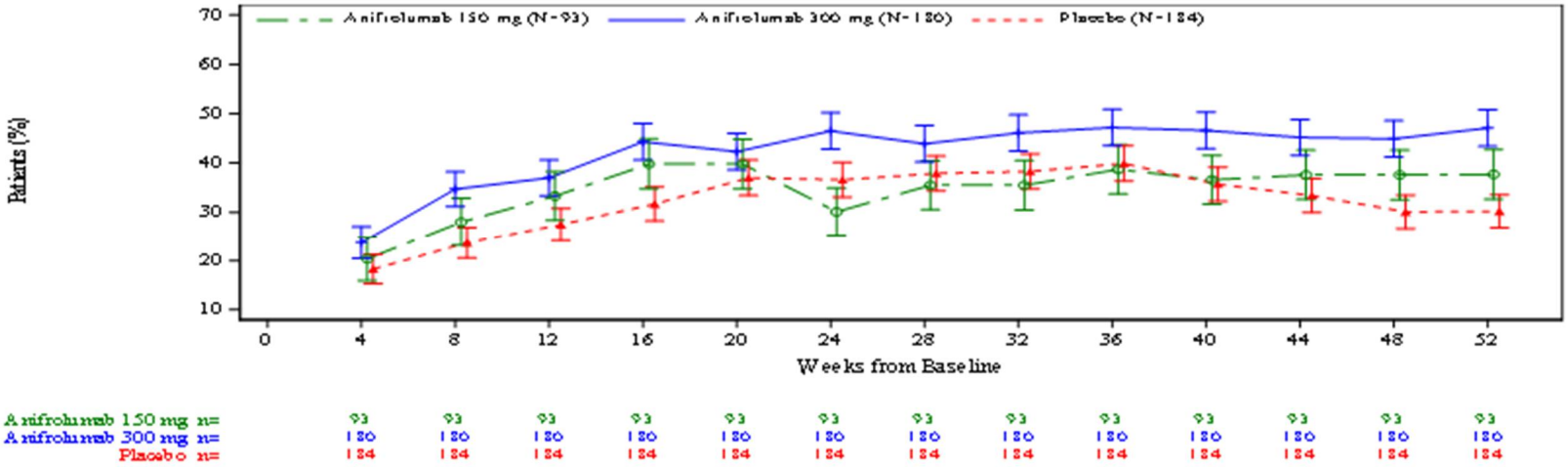


図 3　　層別 CMH 法を用いた評価時点別の BICLA 達成例の割合の推定値及び標準誤差（05 試験：FAS）



BICLA response is defined in Section 4.1.5.1. The responder rates are calculated using a stratified CMH approach, with stratification factors SLEDAI-2K score at screening, Day 1 OCS dose, and type I IFN gene signature test result at screening.　Source: Module 5.3.5.3, Appendix 2.7.3.6.2, Figure 2.1.4 2 (study 04) and Figure 2.1.4.3 (study 05).

BICLA, British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment; CMH, Cochran Mantel Haenszel; IFN, Interferon; n, Number of patients in analysis; N, Number of patients in treatment group; OCS, Oral corticosteroids; SLEDAI-2K, Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000.

また、BICLA が達成された最初の来院までの期間は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ群で短く、早期に達成された BICLA の改善は投与 52 週目まで持続した。投与 52 週目までに持続した BICLA を達成した患者の割合は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で数値的に高く、3 試験で一貫した結果であった（04 試験：ハザード比 1.55、95% CI 1.11, 2.18、05 試験：同 1.94、95% CI 1.38, 2.73、及び 1013 試験：同 2.51、95% CI 1.56, 4.16）（2.7.3.3.2.1.2 項を参照）。

BICLA の個々の構成要素

04 試験では、BICLA の各構成要素（すなわち、BILAG-2004 の改善、SLEDAI-2K の悪化なし、PGA の悪化なし、治験薬の投与中止なし、治験実施計画書の許容範囲を超える制限薬剤の使用なし）について、投与 52 週目における判定基準を満たした患者の割合は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で数値的に高く、アニフロルマブ 300 mg の有効性を裏付ける結果であった（2.7.3.3.2.1.3 項を参照）。05 試験では、投与 52 週目の治験薬の投与中止なしの割合がプラセボ群と同程度であったことを除いて、判定基準を達成した患者の割合は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で数値的に高かった。1013 試験では、治験実施計画書の許容範囲を超える制限薬剤の使用なしを除いて、投与 52 週目に判定基準を達成した患者の割合は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で数値的に高かった。

I 型 IFNGS 検査スコアが高値の部分集団における投与 52 週目の BICLA

04 試験では、I 型 IFNGS 検査スコア高値の患者において、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群では統計学的に有意かつ臨床的に意義のある BICLA 達成率が認められた（アニフロルマブ 300 mg 群 48.0% vs プラセボ群 30.7%、差 17.3%、95% CI 6.5, 28.2、名目上 p=0.0022）（「臨床的有効性 2.7.3 項」表 19 を参照）。この効果は、05 試験及び 1013 試験の I 型 IFNGS 検査スコア高値の患者 における BICLA の結果によっても裏付けられた（05 試験：同 47.2% vs 28.2%、差 19.0%、95% CI 8.3, 29.8、名目上 P<0.001、1013 試験：同 51.9% vs 22.8%、差 29.1%、95% CI 14.2, 44.0）。成人 SLE 患者の大部分（約 60～80%）は I 型 IFN 誘導遺伝子の発現が亢進しており（Yao et al 2010、Hoffman et al 2017）、I 型 IFNGS 検査スコア高値の部分集団におけるこれらの成績は、SLE 患者集団全体で期待される結果を代表するものであった。

全体的な SLE 患者集団におけるアニフロルマブの有効性は、IFNGS 検査スコア低値の部分集団の解析によって更に裏付けられた。IFNGS 検査スコア低値の部分集団における投与 52 週目の BICLA 達成率は、3 試験すべてにおいて、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で数値的に高かった。すなわち、04 試験での差は 11.2%（95% CI -13.5, 35.8）（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.1 表 2.1.5 を参照）、05 試験での差は 7.5%（95% CI -16.6, 31.6）（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.1 表 2.1.5 を参照）、及び 1013 試験での差は 26.3%（95% CI -0.9, 53.5）（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.8 表 0001.179.1 を参照）であった。患者数は少なく、結果は必ずしも長期にわたって一貫していなかったが、3 試験全体のデータを総合すると、IFNGS 検査スコア低値の患者もアニフロルマブの投与対象から除外すべきでなく、SLE 患者集団全体におけるアニフロルマブのベネフィットが裏付けられたと考えられる。

投与 52 週目の SRI(4)

投与 52 週目の SRI(4)でみた全体的な疾患活動性において、アニフロルマブ 300 mg 群で高い臨床的に意義のある群間差が、3 試験のうち 2 試験で認められた。04 試験では、投与 52 週目の SRI(4)達成率は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で数値的に高かった（アニフロルマブ群 55.5% vs プラセボ群 37.3%、差 18.2%、95% CI 8.1, 28.3、名目上 P<0.001）（「臨床的有効性 2.7.3 項」表 20 を参照）。05 試験では、アニフロルマブ 300 mg 群及びプラセボ群の達成率は同程度であった（同 49.0% vs 43.0%、差 6.0%、95% CI -4.2, 16.2、名目上 p=0.248）。1013 試験では、投与 52 週目の SRI(4)達成率は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で数値的に高かった（同 62.8% vs 38.8%、差 24.0%、95% CI 10.9, 37.2）。SRI(4)達成率の試験間の結果の不一致について以下に考察する。

多臓器障害のある患者でより大きな改善を評価するより厳格な複合エンドポイントである SRI(5)～SRI(8)では、3 試験すべてにおいて、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で数値的に高い達成率が認められた（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.1 表 2.3.1.6、及び第 5 部 3.5.1 項、1013 試験の治験総括報告書 表 11.4.1.2-8 を参照）。

投与 52 週目まで持続した SRI(4)達成

アニフロルマブ 300 mg 群での数値的に高い SRI(4)達成率が投与開始後早期の投与 8 週目～12 週目から認められた。そのプラセボ群との差は、04 試験（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.2 図 2.3.1.4.2 を参照）及び 1013 試験（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.8 図 0001.175.5 を参照）では 52 週間を通して維持された。05 試験では、SRI(4)達成率の群間差は、52 週間全体では認められなかった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.2 図 2.3.1.4.3 を参照）。

SRI(4)における試験間の不一致

投与 52 週目の BICLA 達成率において臨床的に意義のある群間差が認められ、その点推定値は 04 試験及び 05 試験で強い一貫性を示したが（16.3%及び 17.0%、信頼区間も概ね一致）、SRI(4)の群間差は試験間で不一致がみられた。

この不一致の理由を理解するために、アストラゼネカ社は SRI(4)及び BICLA の複合エンドポイントを構成する 5 つの要素すべてを検討した。個々の構成要素については、「治験薬の投与中止なし」を除き、いずれの試験においても、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で数値的に高い達成率が示された（治験薬の投与中止の割合は 04 試験のアニフロルマブ群 15.0% vs プラセボ群 28.6%に対して、05 試験では同 20.0% vs 20.7%と群間でほぼ同程度であった）。治験薬の投与中止及び制限薬剤の使用を除く疾患活動性の 3 つの指標（BILAG、SLEDAI-2K、及び PGA）について、ベースラインからの平均変化量は、両試験ともすべての指標においてアニフロルマブ群で高い達成率がみられたが、04 試験と比較して 05 試験では SLEDAI-2K の群間差が小さかった。

患者の地域分布、ベースラインにおける臓器病変、疾患活動性、及び OCS 使用を含む標準治療の試験間のわずかな違いが、治験薬の投与中止の割合及び SLEDAI-2K の改善に影響した可能性が考えられる。これらの差に加えて、ステロイド減量の試行（7.5 mg/日未満を目標）も影響して、05 試験ではより多くの患者で症状のいずれかが完全に消失せず、試験間の治験薬投与中止パターンの差に寄与した可能性がある。また、05 試験では SLEDAI-2K の 4 点の改善を達成した患者数が少なく、アニフロルマブ 300 mg 群とプラセボ群の治験薬の投与中止の割合が 04 試験と異なっていたことにより、SRI(4)達成率が試験間で異なった可能性が考えられた。

SRI(4)達成率は 2 試験間での結果の不一致が認められたが、BICLA では結果が非常に類似していた。BICLA は、ベースラインで障害のあったすべての臓器系での改善を必要とし、いずれの試験とも両投与群の達成率の絶対値が低いことから示されるように、BICLA の達成は困難で、BICLA はベースラインの疾患重症度及び臓器病変の関与、ステロイド減量、及び治験薬の投与中止パターンの差異による影響を SRI(4)ほど受けないと考えられた。詳細については 2.7.3.3.2.1.10 項を参照されたい。

全体的な疾患活動性のその他の評価

SLEDAI-2K 及び BILAG-2004 のドメイン

SLEDAI-2K 及び BILAG-2004 はいずれも、SLE により障害が起こる様々な臓器系及びドメインを評価する複雑な疾患活動性指標である。SLEDAI-2K 項目（中枢神経系、血管系、腎系、筋骨格系、漿膜系、粘膜皮膚系、免疫系、全身症状、血液系）と同様に、BILAG-2004 臓器系も 9 種類の臓器系（全身症状、皮膚粘膜、精神神経系、筋骨格系、心肺系、消化器系、眼症状、腎症、血液異常）から構成される。SLEDAI-2K における中枢神経系、並びに BILAG-2004 における神経精神系、消化器系、眼症状及び血液異常は、ベースラインで病変を有する患者が非常に少なかったが、これは特に活動性増殖性ループス腎炎患者及び中枢神経系疾患患者は試験から除外していたためである。その他大部分の臓器系では、投与 52 週目に改善を示した患者の割合は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で数値的に高かった（第 III 相併合解析：第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.1 表 2.3.1.7.1 及び表 2.3.1.9 を参照）。

更に、BILAG-2004 スコアのベースラインからの平均変化量は、3 試験すべてにおいて、52 週間の投与期間中を通して、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg で数値的に大きかった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.2 図 2.3.1.10.2 及び図 2.3.1.10.3、及び第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.6 図 11.2.9.10 を参照）。一方、SLEDAI-2K スコアでみた全体的な疾患活動性については、04 試験の 52 週間の投与期間中を通したベースラインからの平均変化量は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で数値的に大きかったが、05 試験及び 1013 試験ではその差が小さかった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.2 図 2.3.1.8.2 及び図 2.3.1.8.3、及び第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.6 図 11.2.9.9 を参照）。

PGA の経時的変化

PGA は、患者の SLE 疾患活動性のあらゆる側面を考慮した評価法であり、訓練を受け認定された医師による SLE の重症度の全般的評価である。したがって、PGA は全体的な SLE 活動性の医師の判断を反映する点で重要であり、PGA の結果も本申請に含めている。

PGA スコアは、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で、52 週間の投与期間を通じて一貫して有意に小さかった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.2 図 2.3.1.11.2 及び図 2.3.1.11.3、第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.6 図 11.2.9.11 を参照）。

MCR 及び PCR 達成率

全体的にみて、3 試験すべてにおいて、疾患活動に対して 6 カ月以上持続する臨床的効果を示した患者の割合は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ群で数値的に高かった（「臨床的有効性 2.7.3 項」表 24、及び第 5 部 3.5.1 項、1013 試験の治験総括報告書 表 11.4.1.2-9 を参照）。

免疫学／血清学

血清補体低値や抗 dsDNA 抗体の存在などの血清学的活動性は、しばしば SLE の活動性を反映する。したがって、炎症／疾患活動性の潜在的なマーカーとして、抗 dsDNA 抗体及び補体成分（補体 C3 及び補体 C4）の血清中濃度を測定した。

3 試験とも、すべての血清学的バイオマーカーに正常化傾向が認められた。第 III 相試験併合解析のベースライン時に抗 dsDNA 抗体陽性であった患者では、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で、52 週間を通して抗 dsDNA 抗体値が経時的に大幅に低下した（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.1 表 2.3.4 を参照）。第 III 相試験併合解析のベースラインで補体 C3 濃度及び補体 C4 濃度が異常であった患者では、52 週間を通した各バイオマーカーの数値的な増加はプラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で大きかった。更に、3 試験すべてにおいて、アニフロルマブ投与により、I 型 IFNGS 検査スコア高値の患者の I 型 IFN 誘導遺伝子の発現が速やかにかつ持続的に低下した。

以上のデータ全体から、アニフロルマブ 300 mg は全体的な疾患活動性の低減効果を示すとともに、免疫学的疾患活動性を低下させることも認められた。

全体的な疾患活動性に対するアニフロルマブ 300 mg の効果の概要

04 試験においてアニフロルマブ 300 mg は、投与 52 週目の 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。この結果は 05 試験及び 1013 試験の結果によっても支持された。アニフロルマブの効果は投与 8 週目の早期から認められ、それ以降 52 週間維持された。アニフロルマブ群では、BICLA が達成された最初の来院までの期間が短縮し、早期に達成された BICLA の改善は投与 52 週目まで持続した。MCR 及び PCR のデータから、アニフロルマブの効果の持続性に関して更に支持する結果が得られた。BILAG 及び SLEDAI-2K の合計スコアの平均変化量は、3 試験すべてにおいて 52 週間を通したアニフロルマブの有効性を示した。また、医師の評価による PGA でみた全体的な疾患活動は、3 試験全体で 52 週間を通してアニフロルマブの有効性を示した。BICLA 及び SRI でみられた効果と一致して、3 試験すべてにおいて 52 週間持続する血清学的活動性の低下傾向がアニフロルマブ 300 mg で認められた。

データ全体から、申請効能又は効果における全体的な疾患活動性を低下させるアニフロルマブの効果が裏付けられた。

2.5.4.2.3.2 経口ステロイド使用

ステロイドは依然として SLE 治療の中心であるが、時間の経過に伴いステロイド使用による臓器障害のリスクが高くなる。慢性的なステロイドの使用は、長期の合併症及び早期の心血管死につながり（Petri 2001、Ruiz-Arruza et al 2014、Sawah et al 2015）、ステロイド用量が増えるに伴って不可逆的な臓器障害のリスクは増加する（Petri et al 2012、Thamer et al 2009）。

04 試験では、ベースライン時の OCS 用量が 10 mg/日以上の患者において、投与 40 週目までに OCS 減量の目標値 7.5 mg/日以下を達成し、これを投与 52 週目まで維持した患者の割合は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で統計学的に有意に高く（アニフロルマブ 300 mg 群 51.5% vs プラセボ群 30.2%、差 21.2%、95% CI 6.8, 35.7、名目上 p=0.004）、臨床的に意義があるベネフィットが検証された（「臨床的有効性 2.7.3 項」表 25 を参照）。このベネフィットは、05 試験（同 49.7% vs 33.1、差 16.6%、95% CI 3.4, 29.8、名目上 p=0.014）及び 1013 試験（同 56.4%

vs 27.3%、差 29.1%、95% CI 12.0, 46.2）によって裏付けられた。探索的解析の結果、投与 52 週目の BICLA 達成例の大部分は OCS 達成例でもあったことから、全体的な疾患活動性が低下した患者では、同時に OCS 使用量も減少した（「臨床的有効性 2.7.3 項」表 27 を参照）。

04 試験及び 05 試験のいずれも、ベースライン時の OCS がプレドニゾロン換算で 10 mg/日以上の患者のうち、より厳しい OCS 減量基準（50%以上、75%以上、及び 90%以上減少）を投与 52 週目に達成した患者の割合は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で数値的に高く、アニフロルマブのステロイド減量効果を更に裏付けた（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.3 表 11.2.3.1、表 11.2.3.2 及び表 11.2.3.3 を参照）。

目標とする低用量（7.5 mg/日以下）への減量を達成するかどうかにかかわらず、累積 OCS 曝露量を低下させることは患者のベネフィットとなり、不可逆的な臓器障害を含む OCS の副作用のリスクを軽減する。ベースライン時に OCS が 10 mg/日以上であった患者では、OCS 標準化 AUC（mg）でみた 52 週間の OCS 総使用量の中央値は、04 試験及び 05 試験ともにプラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で低かった（04 試験：3197.3 vs 3640.0、05 試験：3362.5 vs 3697.3）（「臨床的有効性 2.7.3 項」表 26 を参照）。

ここまで示してきたように、3 試験の評価から、中等症から重症の SLE 患者において、アニフロルマブ 300 mg は、疾患活動性を改善すると同時にステロイド減量効果を示した。アニフロルマブはステロイドの使用量を臨床的に有益なレベル（7.5 mg/日以下）まで減量し、その後 52 週間にわたって減量を維持したことにより、慢性的なステロイド使用による長期的な後遺症リスクを軽減した。

2.5.4.2.3.3 臓器特有のエンドポイント（皮膚及び関節数）

皮膚粘膜系及び筋骨格系の症状は SLE 患者で最も多くみられる症状である。これらは全体的な疾患活動性指標の一部としても評価したが、それに加えて投与に対する皮膚及び関節症状の反応を個別に評価することが重要と考えた。

皮膚 SLE 疾患活動性

皮膚は SLE で最も高い頻度で障害を受ける臓器であり、炎症性皮膚エリテマトーデス病変は大きな患者の負担となる（Werth 2007）。2000 例を超える SLE 患者を対象とした最近のコホート研究によると（Lupus: Patient Voices 2017）、皮膚障害が治癒しないことが患者が既存の治療を拒否する最大の理由の 1 つであった。

04 試験では、中等度から重度（ベースラインの CLASI スコアが 10 点以上）の活動性皮膚病変を有する患者において、投与 12 週目にスコアが 50%以上減少した CLASI 活動性達成例の割合は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ群で統計学的に有意に高く（差 24.0%、95% CI 4.3, 43.6、名目上 p=0.017）、臨床的意義を示すエビデンスが得られた（「臨床的有効性 2.7.3 項」表 28 を参照）。05 試験（差 18.7%、95% CI 1.4, 36.0、名目上 p=0.034）及び 1013 試験（差 32.8%、95% CI 8.4, 57.1）からもこのベネフィットを裏付ける結果が得られた。探索的解析では、3 試験すべてにおいてアニフロルマブ投与患者の CLASI 達成が持続することが示唆された（04 試験：ハザード比 1.55［95% CI 0.87, 2.85］、05 試験：ハザード比 1.91［95% CI 1.14, 3.27］、1013 試験：ハザード比 3.69［95% CI 1.56, 9.74］）（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.4 図 11.2.5.2 及び図 11.2.5.3、第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.8 図 164.5 を参照）。

皮膚 SLE 活動性をほぼ完全に消失させることは、中等度から重度の皮膚病変をもつ SLE 患者にとって大きなベネフィットとなる。投与 12 週目～16 週目の投与早期にアニフロルマブ群で

CLASI 達成率が数値的に高くなるパターンが、より厳しい CLASI 達成基準（CLASI 活動性スコアの 75%以上の減少及び 90%以上の減少）を用いた評価においても、3 試験すべてで同様に認められた（75%以上の減少については「臨床的有効性 2.7.3 項」図 14 及び図 15、第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.8 図 164.3 を参照。90%以上の減少については、第 5 部.3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.4 図 11.2.4.12 及び図 11.2.4.16、第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.8 図 164.4 を参照）。BILAG-2004 の皮膚粘膜系スコアのベースラインからの平均変化量は、3 試験すべてでプラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で高かったことから、皮膚活動性に対するアニフロルマブの効果が更に裏付けられた（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.1 表 2.3.1.7.1 を参照）。

これらのデータ全体は、申請効能又は効果におけるアニフロルマブの皮膚活動性の改善における早期かつ持続的な効果を裏付けるものである。

関節数

関節症状は SLE の代表的な特徴であり、患者にとって重要なものである。2000 例以上の SLE 患者を対象とした最近のコホート研究では（Lupus: Patient Voices 2017）、関節や筋肉の疼痛／腫脹が日常生活の負担になることを患者は報告している。しかし、SLE における関節の評価は、依然として非常に困難である。SLE において厳密に検証され、広く受け入れられている筋骨格系のエンドポイントはなく、皮膚に対する CLASI と同様に有効な複合アウトカム指標もない。SLE の臨床試験では関節エンドポイントが用いられているが、独立した検証は限られている（Cipriano et al 2015、Mahmoud et al 2019）。更に、症状の臨床的不均一性及び観察者間のばらつきが、関節の有効性評価を困難にしている。

04 試験では、腫脹関節数及び圧痛関節数（それぞれ 6 カ所以上）が投与 52 週目にベースラインから 50%以上減少した患者のうち、治験実施計画書の許容範囲を超えて制限薬剤を使用しておらず、治験薬の投与を中止しなかった患者の割合として定義した関節症状反応の達成において、アニフロルマブ 300 mg 群とプラセボ群との間に差は認められなかった（アニフロルマブ 300 mg 群 42.2% vs プラセボ群 37.5%、差 4.7%、95% CI -10.6, 20.0、名目上 p=0.5469）（「臨床的有効性 2.7.3 項」図 3 を参照）。一方、05 試験及び 1013 試験ではプラセボ群と比較してアニフロルマブ群で達成例の割合は高かった（［05 試験：同 54.4% vs 35.2%、差 19.3%、95% CI 5.3, 33.1、名目上 p 値=0.006］、［1013 試験：同 72.5% vs 41.6%、差 30.9%、95% CI 13.6, 48.2］）（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.1 表 2.1.1.2 を参照）。

04 試験及び 05 試験の両試験では、ベースライン時に腫脹関節数 6 カ所以上かつ圧痛関節数 6 カ所以上を有する患者において、BILAG-2004 の筋骨格系のベースラインからの平均改善率は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ群で数値的に高かった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.2 図 2.3.1.15.2 及び図 2.3.1.15.3 を参照）。同様な改善パターンは、04 試験及び 05 試験の SLEDAI-2K 筋骨格系でも認められた（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.2 図 2.3.1.14.2 及び図 2.3.1.14.3 を参照）。

SLE における関節疾患の改善について、現時点では広く受け入れられ検証された評価項目は存在しないが、アニフロルマブ 300 mg は、積極的なステロイド減量（7.5 mg/日以下の目標値を達成）が行われている状況において、SLE に起因する関節活動性を改善することが示唆された。

2.5.4.2.3.4 フレアの発現率

SLE の疾患経過は予測困難であり、慢性活動性の期間、臨床的に静止状態の期間、及び疾患活動性が急性増悪（フレア）した期間が含まれる。フレアは健康関連の QoL に重要な影響を及ぼし、頻回の入院、累積的かつ不可逆的な臓器障害、及び早期死亡と関連している。フレアは一般

的に高用量の経口又は非経口ステロイドで治療され、そのステロイド使用量は SLE 患者の長期合併症及び早期の心血管死への影響因子となる（Petri 2001、Ruiz-Arruza et al 2014）。したがって、フレアの発現率を最小限に抑えることは、疾患活動性を制御し、合併症を低減させる重要な要素である。

04 試験では、フレアの年間発現率は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ群で 33%低下した（発現率比 0.67、95% CI 0.48, 0.94、名目上 p=0.020）（「臨床的有効性 2.7.3 項」表 29 を参照）。しかし、この臨床的意義のある発現率低下に対して、多重検定手順後の結果では統計学的な有意差は示されなかった。05 試験及び 1013 試験においても、臨床的に意義のある発現率の数値的な低下が認められた（05 試験：発現率比 0.83、95% CI 0.61, 1.15、名目上 p=0.270、1013 試験：発現率比 0.73、95% CI 0.44, 1.20）。

3 試験すべてにおいて、フレアの初回発現リスクは、プラセボ群と比較してアニフロルマブ群で数値的に低かった（04 試験：ハザード比 0.65、95% CI 0.46, 0.91、05 試験：同 0.76、95% CI 0.55, 1.06、1013 試験：同 0.69、95% CI 0.32, 1.44）（「臨床的有効性 2.7.3 項」図 16、図 17、及び図 18 を参照）。

以上のデータ全体の評価から、アニフロルマブ 300 mg は 52 週間におけるフレアの発現率を臨床的に意義のある程度まで低下させることが示唆された。

2.5.4.2.3.5 その他の有効性評価

部分集団における効果

投与 52 週目の BICLA でみたアニフロルマブの有効性を、04 試験及び 05 試験の併合解析用データを用いて、事前に特定した部分集団間で検討した。年齢（18～64 歳 vs 65 歳以上）、民族、性別、人種（白色 vs 黒人 vs アジア人 vs その他）及び地域（北米 vs ラテンアメリカ vs 欧州 vs アジア太平洋地域）、スクリーニング時の SLEDAI-2K スコア（10 点未満 vs 10 点以上）、ベースライン時の OCS 用量（10 mg/日未満 vs 10 mg/日以上）、スクリーニング時の IFNGS 検査スコア（スコア高値 vs 低値）のいずれにおいても、アニフロルマブ 300 mg の一貫したベネフィットが認められた（「臨床的有効性 2.7.3 項」図 23、図 24、図 25、図 26、及び図 27 を参照）。

患者の自己評価による医療効果（PRO）

患者の自己評価によるアウトカム変数からは、患者が日常生活の中でどのように感じているか、又はどの程度活動できているかを示す直接的なエビデンスが得られるため、重要な治療アウトカムである。PRO は、SLE とその影響を包括的に評価するための重要なツールである。

全般的に、疲労の改善において、アニフロルマブ 300 mg 群の良好な結果が示唆された。3 試験すべてにおいて、投与 52 週目の疲労が軽減（3 点を超える改善）した患者の割合は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ群で数値的に高かった（達成率の差は 04 試験 8.5%、05 試験 7.1%、1013 試験 8.0%）（「臨床的有効性 2.7.3 項」表 31、第 5 部 3.5.1 項、1013 試験の治験総括報告書表 14.2.2.15.3 を参照）。04 試験及び 05 試験では、投与 52 週目の BICLA 及び FACIT-F を達成した患者の割合は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で数値的に高かった。BICLA 達成例の大多数は FACIT-F 達成例でもあり、両評価項目の関連性が示唆された。3 試験すべてにおいて、FACIT-F スコアのベースラインからの平均増加量でみた 52 週間にわたる改善から、プラセボ群と比較してアニフロルマブ群で一貫した疲労への効果が示された（第 5 部 3.5.3 項、

Appendix 2.7.3.6.1 表 2.3.3.1、及び第 5 部 3.5.1 項、1013 試験の治験総括報告書 表 14.2.2.15.2 を参照）。

SF-36 の各ドメインで、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で改善傾向が認められた（第 III 相試験併合解析データ；「臨床的有効性 2.7.3 項」表 32 を参照）。健康関連の QoL に大きな影響を与えることが知られている PCS（Physical Component Score）及び MCS（Mental Component Score）（Gu et al 2019）において、身体的健康と精神的健康のいずれとも、第 III 相併合解析のプラセボ群と比較して、アニフロルマブ 300 mg 群で 52 週間にわたって一貫した改善が認められた（「臨床的有効性 2.7.3 項」図 20 及び図 21 を参照）。

以上から、アニフロルマブ 300 mg は SLE 患者の疲労、身体的健康、及び精神的健康を改善させることが示唆された。

2.5.4.2.3.6 SLE におけるアニフロルマブ IV Q4W の有効性に関する結論

3 試験（04 試験、05 試験、及び 1013 試験）の全データから、中等症から重症の SLE 患者におけるアニフロルマブ 300 mg IV Q4W の有効性は、一連の臨床的に重要な評価項目の結果から総合的に裏付けられた。アニフロルマブは、全体的な疾患活動性に対して早期から持続的な効果を示し、ステロイドの使用量を臨床的に有益なレベル（7.5 mg/日以下）まで減量し、その後 52 週間にわたって減量を維持し、皮膚活動性に対しても速やかかつ持続的な効果を示し、フレアの発現率を臨床的に意義のある程度まで低下させた。これらはすべて、SLE 患者にとって大きなベネフィットと考えられ、既存の標準治療では達成できない SLE の非常に重要な治療目標である。

2.5.5 安全性の概括評価

標準治療を受けている中等症から重症の SLE の成人患者におけるアニフロルマブ 300 mg IV Q4W の安全性は、52 週間の曝露データ及び最長 4 年間の曝露データに基づき評価した。

安全性評価には、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図、身体的所見の評価を含めた。アニフロルマブの作用機序、生物学的製剤及び IV 投与に関連する要因、並びに SLE 集団での有病率に基づいて、次の注目すべき有害事象を評価した：日和見感染以外の重篤な感染症、帯状疱疹、日和見感染、結核（潜伏結核を含む）、インフルエンザ、過敏症（アナフィラキシーを含む）、注入に伴う反応、及び悪性疾患。

総じて、アニフロルマブ 300 mg IV Q4W の忍容性は良好であり、52 週間又は最長 4 年間の投与において、許容できる安全性プロファイルを示した。

2.5.5.1 安全性データの収集及び解析

52 週間のアニフロルマブ 300 mg IV Q4W の安全性

申請効能又は効果における 52 週間にわたるアニフロルマブ 300 mg IV Q4W の安全性及び忍容性の評価は、主要併合解析（第 III 相 04 試験及び 05 試験）及び副次併合解析（04 試験、05 試験、及び第 II 相 1013 試験）に基づいて行った。副次併合解析は 52 週間にわたるアニフロルマブ 300 mg IV Q4W の投与レジメンを含む対照試験から得られた最大の併合解析であるため、これを用いて添付文書における有害事象プロファイル、副作用、及び潜在的なリスクを評価した。

アニフロルマブ 300 mg IV Q4W の長期安全性（最長 4 年間の曝露）

申請効能又は効果におけるアニフロルマブ 300 mg IV Q4W の長期安全性及び忍容性の評価は、04 試験、05 試験及び進行中の二重盲検、プラセボ対照、長期継続投与試験である 09 試験（安全性の中間データ）の併合解析に基づいて行った。

2.5.5.2 曝露及び人口統計学的特性

SLE 患者以外を含む臨床開発プログラムでは、合計 1029 例に所定用量のアニフロルマブ（IV 投与又は皮下投与）を最長 4 年間投与した。1029 例のうち、SLE 患者の少なくとも 837 例にアニフロルマブが IV 投与され（150 mg 以上の投与量）、そのうち 688 例が 52 週間以上投与された。総被験者数（1029 例）は ICH の目標値（1500 例）よりも少ないが、SLE 患者（1888.2 人・年）におけるアニフロルマブ 150 mg、300 mg、及び 1000 mg IV 投与による曝露量の総人・年は、世界における推定有病率が 10 万人あたり 6.5～178.0 例（Pons-Estel et al 2017）の慢性疾患である SLE 患者において、アニフロルマブの安全性プロファイルを評価するのに十分な曝露と考えられた。また重要なこととして、アニフロルマブの投与例数は、ICH E1 で推奨されている例数（投与期間が 6 カ月を超える曝露として 300～600 例、及び 1 年を超える曝露として 100 例）を上回っていた。

全体的に、アニフロルマブ 300 mg IV Q4W の安全性を評価するための上述の安全性併合解析データは、アニフロルマブが対象とする中等症から重症の SLE 患者集団を代表していた。既知の安全性リスク又はアニフロルマブの安全性プロファイルを十分に理解するため、交絡する可能性のあった疾患又は医学的状態の既往歴又は現病歴を有する患者は試験から除外した。特に慢性感染症、原発性免疫不全症、及び活動性悪性腫瘍、並びに生ワクチンが投与された患者は除外した。

2.5.5.3 有害事象の評価

2.5.5.3.1 アニフロルマブ 300 mg IV Q4W の 52 週間の安全性

2.5.5.3.1.1 全有害事象

投与期間中に少なくとも 1 つの有害事象を発現した患者の割合は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で多かった（副次併合解析データ：86.9% vs 79.4%）（「臨床的安全性 2.7.4 項」表 11 を参照）。有害事象の大部分は軽度又は中等度であった。基本語で比較的よくみられた有害事象（基本語［5%以上］）は、上咽頭炎（16.3%）、上気道感染（15.5%）、尿路感染（12.0%）、気管支炎（9.8%）、注入に伴う反応（9.4%）、頭痛（8.1%）、帯状疱疹（6.1%）、背部痛（5.2%）、副鼻腔炎（5.2%）、及び咳嗽（5.0%）であった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.2.3.1.1 を参照）。

2.5.5.3.1.2 死亡

臨床開発プログラムでは、これまでに計 7 例（アニフロルマブ群 4 例、プラセボ群 3 例）の SLE 患者の死亡が報告されている（「臨床的安全性 2.7.4 項」表 15 を参照）。

52 週間のプラセボ対照試験では、アニフロルマブ 300 mg 群で 2 例（04 試験：肺炎、05 試験：肺炎）、アニフロルマブ 1000 mg 群で 1 例（1013 試験：大腸炎）、プラセボ群で 1 例（05 試験：脳炎）の死亡が認められた。

長期投与試験では、アニフロルマブ 300 mg 群で 1 例（1145 試験：肺炎）、プラセボ群で 2 例（09 試験：肺高血圧症 1 例、心筋梗塞 1 例）の死亡が認められた。

個々の死亡を検討した結果、アニフロルマブに特有の傾向は認められなかった。ほとんどの死亡例で、死亡の原因は重症の SLE とその後の合併症、及びその他の基礎疾患に関連している可能性が考えられた。

2.5.5.3.1.3 重篤な有害事象（死亡を含む）

アニフロルマブ 300 mg 群では、プラセボ群と比較して投与期間中の重篤な有害事象が少なかった（副次併合解析データ：11.8% vs 16.7%）（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.4.1.1 を参照）。両投与群における基本語別で多かった重篤な有害事象は、肺炎（1.7% vs 1.9%）及び全身性エリテマトーデス（SLE フレア、及び新規又は悪化した臨床徴候及び症状を伴う疾患活動性の増加を含む、1.5% vs 3.0%）であった。報告された重篤な有害事象には、基本語別でその他の傾向は認められなかった。

2.5.5.3.1.4 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低く、投与群間で同程度であり、基本語又は器官別大分類別で発現割合が高い事象は認められなかった（副次併合解析データ：4.1%及び 5.2%）（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.5.1.1 を参照）。

2.5.5.3.1.5 注目すべき有害事象

感染症

感染症は、アニフロルマブが免疫調節メカニズムに作用することから、アニフロルマブの臨床開発プログラムにおける注目すべき有害事象として特定された。投与期間中の感染症（器官別大分類として「感染症および寄生虫症」）の発現率は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で高かった（副次併合解析データ：アニフロルマブ群 69.7%［曝露期間で補正した有害事象の発現率（EAIR）：141.8/100 人・年］、プラセボ群 55.4%［EAIR：99.9/100 人・年］）（それぞれ第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.2.2.1.1 を参照）。重篤な感染症の発現率は低く、投与群間で同程度であった（アニフロルマブ群 5.2%［EAIR：5.4/100 人・年］、プラセボ群 6.9%［EAIR：7.3/100 人・年］）（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.4.3.1 を参照）。

アニフロルマブ 300 mg 群とプラセボ群の感染症の全体的な発現割合の差は、呼吸器感染症及び帯状疱疹の発現割合の差によるものであった。アニフロルマブ 300 mg 群で最も多かった呼吸器感染症は、上気道感染（アニフロルマブ群 34.0% vs プラセボ群 23.0%）、気管支炎（同 11.0% vs 5.2%）、気道感染（同 3.3% vs 1.5%）であった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.3 表 0000.178.4.1）。呼吸器感染症のほとんどの事象は非重篤で、軽度又は中等度であり、アニフロルマブ投与を中止することなく、標準的な治療で消失した。帯状疱疹の発現割合も、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で高かった（6.1% vs 1.3%）（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.6.7.1.1）。主に帯状疱疹感染は皮膚症状を呈し、非重篤、軽度又は中等度であり、アニフロルマブ投与を中止することなく消失した。アニフロルマブの臨床開発プログラムでは、活動性結核の報告はなかった。

すべてのデータを検討した結果、上気道感染、気管支炎、気道感染及び帯状疱疹は副作用と判断し、添付文書に記載している（2.5.5.6 項参照）。更に、感染症に関する推奨事項及び注意喚起も添付文書に記載している。

過敏症（アナフィラキシーを含む）及び注入に伴う反応

アニフロルマブは蛋白質ベースの輸液療法であるため、過敏症（アナフィラキシーを含む）及び注入に伴う反応を注目すべき有害事象とした。過敏症反応として分類された有害事象は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で数値的に多かった（副次併合解析データ：2.6% vs 0.6%）（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.6.5.1 を参照）。これらは主に軽度又は中等度であり、アニフロルマブ 300 mg 群 1 例で重篤な過敏症（0.2%）が認められた。開発プログラムを通じて、認められたアナフィラキシーはアニフロルマブ 150 mg 群の 1 件（0.12%）のみであった（第 5 部 3.5.1 項、05 試験の治験総括報告書 症例叙述を参照）。投与 52 週目までの注入に伴う反応の発現割合はプラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で数値的に高かった（副次併合解析データ：9.4% vs 7.1%）（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.6.5.1 を参照）。アニフロルマブ 300 mg 群で多かった有害事象（全有害事象の 5%以上）は、頭痛、悪心、嘔吐、疲労及び浮動性めまいであった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.6.5.5）。注入に伴う反応はいずれも軽度又は中等度であり、ほとんどが投与開始後最初の 24 週間以内に発現し、重篤な事象は認められなかった。

すべてのデータを検討した結果、過敏症、アナフィラキシー反応及び注入に伴う反応は副作用と判断し、添付文書に記載している（2.5.5.6 項参照）。更に、過敏症に関する推奨事項及び注意喚起を添付文書に記載している。

悪性疾患

SLE 患者を対象とした前向きコホート研究では、一般集団と比較して、いくつかの悪性疾患で標準化罹患比の増加が報告されている（Apor et al 2014、Goobie et al 2015）。Bernatsky らによると、SLE 患者におけるすべての悪性疾患の標準化罹患比は 1.14（95% CI: 1.05, 1.23）であり、平均 7.4 年間の追跡調査中に SLE 患者の 3.92%で悪性疾患が認められた（Bernatsky et al 2013）。アニフロルマブを用いたプラセボ対照試験（04 試験、05 試験、及び 1013 試験）における悪性疾患（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現割合は、アニフロルマブ群（150 mg、300 mg、及び 1000 mg）で 0.67%（5/657 例）、プラセボ群で 0.64%（3/466 例）であった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.3 Listing 1 を参照）。悪性新生物（非黒色腫皮膚癌を含む）の発現割合は、アニフロルマブ群で 8/657 例（1.22%）（EAIR 1.2/100 人・年）、プラセボ群で 3/467 例（0.64%）（EAIR 0.7/100 人・年）であった。アニフロルマブ投与患者で認められた悪性疾患は様々な種類があり、乳癌及び扁平上皮癌は複数の患者で発現していた。アニフロルマブ群で認められた悪性疾患の発現割合は、臨床開発プログラムのプラセボ群で報告された発現割合、及び一般的な SLE 集団で報告された発現割合と同程度であった。また、悪性疾患に関する推奨事項及び注意喚起を添付文書に記載している。

2.5.5.3.1.6 特定の患者集団及び状況下における安全性

主要併合解析データの部分集団（性別、年齢［65 歳未満 vs 65 歳以上］、人種、BMI［28 kg/m^2 未満 vs 28 kg/m^2 以上］、ベースラインの SLEDAI-2K スコア［10 点未満 vs 10 点以上］、ベースラインの IFNGS 検査スコア［高値 vs 低値］、ベースラインでの ADA の有無、ベースラインの OCS 用量［10 mg/日未満 vs 10 mg/日以上］、ベースラインでの免疫抑制薬使用［有 vs 無］）と全体集団を比較した結果、有害事象の頻度又はパターンに概して臨床的に意義のある差は認められなかった（2.7.4.5 項参照）。

アニフロルマブは細網内皮系からの消失及び標的介在性の消失を示し、主な消失機構は肝代謝及び腎排泄のいずれでもない。また、母集団薬物動態解析の結果、腎／肝機能は PK に影響しな

いことが示された。したがって、肝機能障害又は腎機能障害の患者において用量調節の必要はないと考えられる。

2.5.5.3.2 アニフロルマブ 300 mg IV Q4W の長期安全性データ（最長 4 年間曝露）

SLE 患者を対象とした長期併合解析データを評価した結果、安全性プロファイルは 52 週間の試験データと概ね一致していた。

2.5.5.4 臨床検査、バイタルサイン、及び心電図

アニフロルマブの臨床試験において、血液学的検査（2.7.4.3.1 項）及び血液生化学検査（2.7.4.3.2 項）に臨床的に意味のある悪化は認められず、バイタルサイン（2.7.4.4.1 項）及び心電図（2.7.4.4.2 項）にアニフロルマブ投与に関連する影響も認められなかった。

2.5.5.5 免疫原性／安全性

第 III 相併合解析データでは、アニフロルマブに対する ADA の有無と有害事象の発現との相関を示唆する明らかな傾向やパターンは認められなかったが、ADA 陽性例が少なかったこと（アニフロルマブ 300 mg 群 25 例、プラセボ群 35 例）を考慮すると、明確な結論は導き出せない。詳細については、2.5.3.3 項を参照のこと。

2.5.5.6 副作用

アニフロルマブの臨床開発プログラムから得られた安全性データ及びその他の関連情報（非臨床情報など）、並びにアニフロルマブ開発プログラム以外から得られた情報（文献データなど）に関するアストラゼネカ社内部の詳細な検討に基づき、次の基本語及び医学概念をアニフロルマブと関連性ありと判断される有害事象とした：上気道感染、気管支炎、帯状疱疹、気道感染、注入に伴う反応、過敏症、及びアナフィラキシー反応（2.5.5.3.1.5 項）。

アニフロルマブ 300 mg IV Q4W 投与患者の 2%以上に発現した副作用は、添付文書に記載している（表 3 参照）。また、臨床開発プログラムにおけるアナフィラキシー反応 1 件（0.12%［1/837 例］）についても、添付文書に記載している。

表 3 アニフロルマブ 300 mg IV Q4W 投与患者の 2%以上に発現した副作用（副次併合解析データ）

副作用	アニフロルマブ (N = 459) %	プラセボ (N = 466) %
感染症および寄生虫症		
上部気道感染 [a]	34	23
気管支炎 [b]	11	5.2
帯状疱疹	6.1	1.3
気道感染 [c]	3.3	1.5
傷害、中毒および処置合併症		
注入に伴う反応	9.4	7.1
一般・全身障害および投与部位の状態		
過敏症反応	2.8	0.6

[a] 上気道感染（上気道感染、上咽頭炎、及び咽頭炎を含む）
[b] 気管支炎（気管支炎、ウイルス性気管支炎、及び気管気管支炎を含む）
[c] 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）
IV = 静脈内；N = 例数；Q4W = 4 週ごとに 1 回投与

2.5.5.7 市販後安全性報告

アニフロルマブはいずれの国においても承認されていないため、市販後の安全性報告は得られていない。

2.5.5.8 中等症から重症の SLE 患者におけるアニフロルマブ 300 mg IV Q4W の安全性プロファイルに関する結論

アニフロルマブ 300 mg IV Q4W 投与した患者から報告された有害事象の大部分は非重篤で、軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止には至らなかった。アニフロルマブ 300 mg IV Q4W 投与の忍容性は良好であることが示された。

呼吸器感染症及び帯状疱疹の発現割合の差により、アニフロルマブ 300 mg 群でプラセボ群と比較して器官別大分類「感染症および寄生虫症」の有害事象が多かった。「感染症および寄生虫症」の重篤な有害事象の発現割合は低く、投与群間で同程度であった。アニフロルマブ 300 mg 群では、プラセボ群と比較して過敏症及び注入に伴う反応の有害事象が多く認められたが、いずれも軽度又は中等度であった。一部の有害事象は、アニフロルマブとの関連性ありと判断された有害事象であり、添付文書に副作用として記載している。また、感染症、過敏症、及び悪性疾患に関する推奨事項及び注意喚起を添付文書に記載している。

長期併合解析データ（最長 4 年間の曝露）を評価した結果、52 週間の試験データと概ね一致する安全性プロファイルが得られた。

以上、アニフロルマブ 300 mg IV Q4W の忍容性は良好であり、標準治療を受けている中等症から重症の成人 SLE 患者において、52 週間及び最長 4 年間の投与期間における許容できる安全性プロファイルを示した。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 医療上のアンメットニーズ

SLE は、重篤な臨床症状や併存疾患、早期死亡と関連する疾患である（2.5.1.3.1 項を参照）。2000 例を超える SLE 患者を対象にした最近のコホート研究から、疲労、体力の低下、疼痛、うつ病及び不安、頻回の入院など、SLE が患者の日常生活に及ぼす甚大な影響が明らかになった（Lupus: Patient Voices 2017）。特に、患者は皮膚障害、脱毛、胃腸への影響、及び臓器障害などの既存治療の深刻な副作用を訴えており、この研究では、この衰弱性疾患をより効果的に治療することができる新たな薬剤が緊急に必要であると結論付けられている。

2.5.6.2 ベネフィット

アニフロルマブ 300 mg IV Q4W の有効性は、中等症から重症の SLE 患者を対象に、52 週間の国際共同試験 3 試験（第 II 相 1013 試験及び第 III 相 04 試験及び 05 試験）で評価されており、全

体的な疾患活動性の評価を主要目的とした。3 試験の成績から、アニフロルマブ 300 mg IV Q4W は、SLE の治療目標の多くを達成可能であることが示された。

全体的な疾患活動性に関する厳密で感度の高い確立された指標である BICLA において、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg IV Q4W 群では、中等症から重症の SLE 患者の全体的な疾患活動性を統計学的に有意に低下させ、臨床的意義のあるベネフィットを示した。全体的な疾患活動に対する速やかかつ持続的な効果は、症状を抑え、OCS の使用量を最小限に抑えることが必要な患者にとって重要な治療目標である。アニフロルマブの効果発現は速やかであり、投与 8 週目という早期からベネフィットが認められ、その効果が 52 週間持続することが 3 試験すべてで示された。また、3 試験中 2 試験では、SRI(4)で評価した投与 52 週目の全体的な疾患活動性に臨床的に意義のある数値的な差が認められた。また、BILAG 及び SLEDAI-2K スコアの平均変化量は、3 試験すべてで 52 週間を通してアニフロルマブの良好な結果を示し、BICLA 及び SRI で認められた効果と概して一貫していた。更に、医師の評価による PGA でみた全体的な疾患活動性も 52 週間を通してアニフロルマブで良好な改善が示された。

アニフロルマブ 300 mg IV Q4W 群ではステロイドの使用量を有益なレベルまで減量し、52 週間にわたりステロイドの減量を維持することができた。ステロイドの使用量を減量できることは、患者にとって非常に重要であり、短期的な副作用を軽減するだけでなく、長期の合併症、早期の心血管死、高用量及び長期のステロイド使用に伴う不可逆的な臓器障害リスクの軽減にもつながる（Petri 2001、Petri et al 2012、Thamer et al 2009）。アニフロルマブ投与患者では、3 試験すべてにおいて、全体的な疾患活動性が低下したうえに、ステロイドの使用量を臨床的に許容できるレベル（7.5 mg/日未満）まで減量することができ、さらにその効果は 52 週間持続することが示された。これは、慢性的なステロイド使用による長期的な後遺症リスクの軽減につながる結果である。

アニフロルマブ 300 mg IV Q4W は、SLE の皮膚活動性の速やかかつ持続的な改善を示した。皮膚は SLE で最もよく障害を受ける臓器であり、顔面、頸部、及び頭皮に頻繁に現れる。早期の治療効果は特に患者にとって重要である。アニフロルマブは、3 試験すべてにおいて、投与 12 週目の早期に SLE に関連する中等度から重度の皮膚症状を改善し、その効果は投与 52 週目まで持続することが示された。

また、アニフロルマブ 300 mg IV Q4W はフレアの発現率を低下させた。フレア（SLE 疾患活動性が高まる急性期）は頻回の入院、累積的かつ不可逆的な臓器障害、及び早期死亡と関連しているため、その発現率を最小限に抑えることは、SLE の管理における重要な目標である。また、フレアに対しては高用量のステロイドによる治療も必要となり、それによる重大な副作用につながる可能性がある。3 試験すべてにおいて、アニフロルマブは、52 週間のフレア発現率の臨床的に意味のある減少を示した。

最後に、アニフロルマブ 300 mg IV Q4W は疲労、身体的健康、精神的健康も改善することが示された。これらはすべての患者の生活の質に大きな影響を与えると報告されている。FACIT-F（疲労を評価）及び SF-36（身体的健康及び精神的健康を評価）のいずれも、3 試験すべてにおいて、プラセボと比較して、アニフロルマブは数値的に大きな改善を 52 週間にわたり一貫して示した。

以上、3 試験の成績から、アニフロルマブ 300 mg IV Q4W は中等症から重症の SLE 患者に十分なベネフィットをもたらすことが示された。アニフロルマブ 300 mg IV Q4W は、全体的な疾患活動性に対する持続的な効果を早期から示し、ステロイドの使用量を臨床的に有益なレベル（7.5 mg/日以下）まで減量させ、その後 52 週間にわたって減量を維持した。また、皮膚活動性に対して速やかかつ持続的な効果を示し、フレアの発現率の臨床的に意義のある低下を示した。

これらはいずれも大きなベネフィットと考えられ、総じて、アニフロルマブ 300 mg IV Q4W は、SLE の患者がしばしば直面する重篤な合併症の多くを軽減することが期待できると考えられた。

2.5.6.3 リスク

標準治療を受けている中等症から重症の成人 SLE 患者におけるアニフロルマブ 300 mg IV Q4W の安全性は、52 週間の曝露データ及び最長 4 年間の曝露データに基づき評価されている。

有害事象の大部分は非重篤で、軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止に至らなかったことから、アニフロルマブ 300 mg IV Q4W の忍容性は良好であることが示された。呼吸器感染症と帯状疱疹の発現割合の差により、プラセボ群と比較して、アニフロルマブ 300 mg 群で器官別大分類「感染症および寄生虫症」の有害事象を発現した患者が多かった。「感染症および寄生虫症」の重篤な有害事象の発現割合は低く、投与群間で同程度であった。また、アニフロルマブ 300 mg 群では、プラセボ群と比較して過敏症及び注入に伴う反応の有害事象が多く認められたが、いずれも軽度又は中等度であった。一部の有害事象は、アニフロルマブと治験薬との関連性ありと判断された有害事象であり、添付文書に副作用として記載している。これらの有害事象の大部分は軽度から中等度であり、標準治療により容易に消失し、個人レベル又は公衆衛生レベルでのベネフィット-リスク評価に悪影響を与えないと考えられた。アニフロルマブの作用機序、生物学的製剤及び輸液ベースの治療法に関連する要因、並びに SLE 集団での有病率に基づく注目すべき有害事象（感染症、過敏症、及び悪性疾患）に対する推奨事項及び注意喚起も、添付文書に記載している。

総じて、アニフロルマブ 300 mg IV Q4W は忍容性が良好であり、標準治療を受けている中等症ら重症の成人 SLE 患者において、52 週間から最長 4 年間にわたり、許容できる安全性プロファイルを示した。

2.5.6.4 ベネフィット-リスク評価

SLE 患者及び SLE 専門家グループは、この重篤な疾患をより効果的に治療するための薬物治療が緊急に必要であると報告している（Lupus: Patient Voices 2017）。実際、既存の SLE 治療の選択肢は限られており、重大な副作用があるか、あるいはすべての患者に効果があるわけではない。ほとんどの治療法は非特異的であり、SLE の病態生理に必ずしも関連しない広範な炎症経路を阻害し、重大な毒性及び臓器障害を引き起こす。このうち重要な問題と考えられるのはステロイドの使用である。ステロイドは SLE 治療の中心であるが、慢性的なステロイドの使用は長期的な臓器障害をもたらし、長期の合併症及び早期の心血管死につながる。抗マラリア薬や免疫抑制薬などの他の非特異的薬物も重大な副作用を伴っている。ベリムマブは SLE の唯一の承認された標的薬剤であり、この 60 年で承認された SLE に対する唯一の新しい治療法である。ベリムマブは、SLE の病因において 1 つの経路のみを標的としているため、すべての患者で効果が期待できるわけではない（2.7.3.1.1.1 項を参照）。したがって、患者の転帰を改善するためのエビデンスに基づく効果的で忍容性の高い治療法に対して緊急のアンメットニーズが依然として存在する。

アニフロルマブは、新しい作用メカニズムを備えた新規標的治療薬であり、SLE の治療において既存の治療法と比べて臨床的に意義のある改善をもたらすと考えられる。複数の研究から SLE の病態生理における I 型 IFN の役割が示されている。アニフロルマブは I 型 IFN の生物学的活性を遮断することにより、I 型 IFN シグナル伝達を阻害する。成人 SLE 患者の大部分（約 60～80%）では I 型 IFN 誘導遺伝子が過剰に発現しており（Yao et al 2010、Kennedy et al 2015、Hoffman et al 2017）、SLE の疾患活動性の増加及び重症度と関連している（Bengtsson et al 2000、Baechler et al 2003、Kirou et al 2005、Postal et al 2012）。SLE の病態生理における IFN 経路の中心

的な役割を考えると、I 型 IFN シグナル伝達を標的とすることは SLE 患者に治療上のベネフィットをもたらすと期待される。

本申請のデータ全体から、アニフロルマブ 300 mg IV Q4W が SLE 治療目標を達成できる可能性があることを示している。アニフロルマブは全体的な疾患活動性に対して持続的な効果を早期から示し、ステロイドの使用量を臨床的に有益なレベル（7.5 mg/日以下）まで減量させ、その後 52 週間にわたって減量を維持した。また、皮膚活動性に対して速やかかつ持続的な効果を示し、フレア発現率の臨床的に意義のある低下を示した。これらはいずれも大きなベネフィットと考えられ、既存の治療法では達成できない SLE の非常に重要な治療目標である。

有害事象の大部分は非重篤で、軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止に至らなかったことから、アニフロルマブ 300 mg IV Q4W による投与の忍容性は良好であることが示された。一部の有害事象については、アニフロルマブとの関連性ありと判断された有害事象であり、添付文書では副作用として記載している。更に、感染症、過敏症、及び悪性疾患に関する推奨事項及び注意喚起を添付文書に記載している。これらの事象はすべて、定期的なリスク最小化活動により適切に管理でき、アストラゼネカ社の通常の安全性情報管理業務により、引き続き厳密に監視される。

以上を総合すると、アニフロルマブ 300 mg IV Q4W のベネフィットはリスクを上回ると考えられる。重篤な臨床症状及び合併症を伴う SLE において、アニフロルマブの投与により、現行の治療法を上回る臨床的に意義のある改善が得られると考えられる。

2.5.7 参考文献

Alarcón et al 2004

Alarcón GS, McGwin G Jr, Roseman JM, Uribe A, Fessler BJ, Bastian HM, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XIX. Natural history of the accrual of the American College of Rheumatology criteria prior to the occurrence of criteria diagnosis. Arthritis Rheum. 2004;51(4):609-15.

Almehed et al 2007

Almehed K, Forsblad d'Elia H, Kvist G, Ohlsson C, Carlsten H. Prevalence and risk factors of osteoporosis in female SLE patients-extended report. Rheumatology. 2007;46(7):1185-90.

Apor et al 2014

Apor E, O'Brien J, Stephen M, Castillo JJ. Systemic lupus erythematosus is associated with increased incidence of hematologic malignancies: a meta-analysis of prospective cohort studies. Leuk Res. 2014;38(9):1067-71.

American College of Rheumatology 1999

American College of Rheumatology Ad Hoc Committee. Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on systemic lupus erythematosus guidelines. Arthritis Rheum. 1999;42(9):1785-96.

Apostolopoulos and Morand 2017

Apostolopoulos D, Morand EF. It hasn't gone away: the problem of glucocorticoid use in lupus remains. Rheumatology. 2017;56(suppl 1):i114-i122.

Baechler et al 2003

Baechler EC, Batliwalla FM, Karypis G, Gaffney PM, Ortmann WA, Espe KJ, et al. Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus. Proc Natl Acad Sci USA. 2003;100(5):2610-5.

Bengtsson et al 2000

Bengtsson AA, Sturfelt G, Truedsson L, Blomberg J, Alm G, Vallin H, et al. Activation of type I interferon system in systemic lupus erythematosus correlates with disease activity but not with antiretroviral antibodies. Lupus. 2000;9(9):664-71.

Bernatsky et al 2006

Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Gladman DD, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2006;54(8):2550-7.

Bernatsky et al 2013

Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Labrecque J, Joseph L, Boivin JF, Petri M, et al. Cancer risk in systemic lupus: an updated international multi-centre cohort study. J Autoimmun. 2013;42:130-5.

Bertsias et al 2008

Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. Ann Rheum Dis. 2008;67(2):195-205.

Campar et al 2011

Campar A, Farinha F, Vasconcelos C. Refractory disease in systemic lupus erythematosus. Autoimmun Rev. 2011;10(11):685-92.

Cella et al 2002

Cella D, Eton DT, Lai JS, Peterman AH, Merkel DE. Combining anchor and distribution-based methods to derive minimal clinically important differences on the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) anemia and fatigue scales. J Pain Symptom Manage. 2002;24(6):547-61.

Cipriano et al 2015

Cipriano E, Ceccarelli F, Massaro L, Spinelli FR, Alessandri C, Perricone C, et al. Joint involvement in patients affected by systemic lupus erythematosus: application of the swollen to tender joint count ratio. Reumatismo. 2015;67(2):62-7.

Dörner and Furie 2019

Dörner T, Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. Lancet. 2019;393(10188):2344-58.

EMA immunogenicity assessment guideline 2012

European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use. December 2012.

EMA lupus guidance 2015

European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. London, UK. European Medicines Agency, February 2015.

Fanouriakis et al 2019

Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 2019;78(6):736-45.

FDA immunogenicity assessment guidance 2014

Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Immunogenicity assessment for therapeutic protein products. August 2014.

FDA Lupus Guidance 2010

Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Systemic lupus erythematosus - developing medical products for treatment. June 2010.

Franklyn et al 2016

Franklyn K, Lau CS, Navarra SV, Louthrenoo W, Lateef A, Hamijoyo L, for the Asia-Pacific Lupus Collaboration, et al. Definition and initial validation of a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS). Ann Rheum Dis. 2016;75(9):1615-21.

Goobie et al 2015

Goobie GC, Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke AE. Malignancies in systemic lupus erythematosus: a 2015 update. Curr Opin Rheumatol. 2015;27(5):454-60.

Gu et al 2019

Gu M, Cheng Q, Wang X, Yuan F, Sam NB, Pan H, et al. The impact of SLE on health-related quality of life assessed with SF-36: a systemic review and meta-analysis. Lupus. 2019;28(3):371-82.

Hoffman et al 2017

Hoffman RW, Merrill JT, Alarcón-Riquelme MME, Petri M, Dow ER, Nantz E, et al. Gene expression and pharmacodynamic changes in 1,760 systemic lupus erythematosus patients from two phase III trials of BAFF blockade with tabalumab. Arthritis Rheumatol. 2017;69(3):643-54.

Isenberg et al 2011

Isenberg DA, Allen E, Farewell V, D'Cruz D, Alarcón GS, Aranow C, et al. An assessment of disease flare in patients with systemic lupus erythematosus: a comparison of BILAG 2004 and the flare version of SELENA. Ann Rheum Dis. 2011;70(1):54-9.

Kennedy et al 2015

Kennedy WP, Maciuca R, Wolslegel K, Tew W, Abbas AR, Chaivorapol C, et al. Association of the interferon signature metric with serological disease manifestations but not global activity scores in multiple cohorts of patients with SLE. Lupus Sci Med. 2015;2(1):e000080.

Kirou et al 2005

Kirou KA, Lee C, George S, Louca K, Peterson MGE, Crow MK. Activation of the interferon-α pathway identifies a subgroup of systemic lupus erythematosus patients with distinct serologic features and active disease. Arthritis Rheum. 2005;52(5):1491-503.

Klein et al 2011

Klein R, Moghadam-Kia S, LoMonico J, Okawa J, Coley C, Taylor L, et al. Development of the CLASI as a tool to measure disease severity and responsiveness to therapy in cutaneous lupus erythematosus. Arch Dermatol. 2011;147(2):203-8.

Lichtman et al 2012

Lichtman EI, Helfgott SM, Kriegel MA. Emerging therapies for systemic lupus erythematosus-focus on targeting interferon-alpha. Clin Immunol. 2012;143(3):210-21.

Lupus: Patient Voices 2017

Center for Drug Evaluation and Research (CDER), report on externally-led patient-focused drug development meeting: September 25, 2017, Patient Voices 2017:1-58.

Mahmoud et al 2019

Mahmoud K, Zayat AS, Yusof Y, Hensor E, Conaghan PG, Emery P, et al. Responsiveness of clinical and ultrasound outcome measures in musculoskeletal systemic lupus erythematosus. Rheumatology. 2019;58(8):1353-60.

Merrill et al 2018

Merrill JT, Manzi S, Aranow C, Askanase A, Bruce I, Chakravarty E, et al. Lupus community panel proposals for optimising clinical trials: 2018. Lupus Sci Med. 2018;5(1):e000258.

Mok et al 2009

Mok CC, Ho LY, To CH. Annual incidence and standardized incidence ratio of cerebrovascular accidents in patients with systemic lupus erythematosus. Scand J Rheumatol. 2009;38(5):362-8.

Mosca et al 2010

Mosca M, Tani C, Aringer M, Bombardieri S, Boumpas D, Brey R, et al. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. Ann Rheum Dis. 2010;69(7):1269-74.

Nived et al 2002

Nived O, Jönsen A, Bengtsson AA, Bengtsson C, Sturfelt G. High predictive value of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for survival in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 2002;29(7):1398-400.

Petri et al 2012

Petri M, Purvey S, Fang H, Magder LS. Predictors of organ damage in systemic lupus erythematosus: the Hopkins lupus cohort. Arthritis Rheum. 2012;64(12):4021-8.

Petri 2001

Petri M. Long-term outcomes in lupus. Am J Manag Care. 2001;7(16 Suppl):S480-5.

Polachek et al 2017

Polachek A, Gladman DD, Su J, Urowitz MB. Defining low disease activity in systemic lupus erythematosus. Arthritis Care Res. 2017;69(7):997-1003.

Pons-Estel et al 2017

Pons-Estel GJ, Ugarte-Gil MF, Alarcón GS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. Expert Rev Clin Immunol. 2017;13(8):799-814.

Postal et al 2012

Postal M, Sinicato NA, Peliçari KO, Marini R, Lavras Costallat LT, Appenzeller S. Clinical and serological manifestations associated with interferon-α levels in childhood-onset systemic lupus erythematosus. Clinics. 2012; 67(2):157-62.

Psarras et al 2017

Psarras A, Emery P, Vital EM. Type I interferon-mediated autoimmune diseases: pathogenesis, diagnosis and targeted therapy. Rheumatology. 2017;56(10):1662-75.

Riggs et al 2018

Riggs JM, Hanna RN, Rajan B, Zerrouki K, Karnell JL, Sagar D, et al. Characterisation of anifrolumab, a fully human anti-interferon receptor antagonist antibody for the treatment of systemic lupus erythematosus. Lupus Sci Med. 2018;5(1):e000261.

Ruiz-Arruza et al 2014

Ruiz-Arruza I, Ugarte A, Cabezas-Rodriguez I, Medina JA, Moran MA, Ruiz-Irastorza G. Glucocorticoids and irreversible damage in patients with systemic lupus erythematosus. Rheumatology. 2014;53(8):1470-6.

Sawah et al 2015

Sawah SA, Zhang X, Zhu B, Magder LS, Foster SA, Iikuni N, et al. Effect of corticosteroid use by dose on the risk of developing organ damage over time in systemic lupus erythematosus-the Hopkins Lupus Cohort. Lupus Sci Med. 2015;2:1-9.

Strand et al 2020

Strand V, Simon LS , Meara AS, Touma Z. Measurement properties of selected patient-reported outcome measures for use in randomised controlled trials in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review. Lupus Sci Med. 2020;7(1):e000373.

Thamer et al 2009

Thamer M, Hernán MA, Zhang Y, Cotter D, Petri M. Prednisone, lupus activity, and permanent organ damage. J Rheumatol. 2009;36(3):560-4.

Tsang-A-Sjoe et al 2017

Tsang-A-Sjoe MWP, Bultink IE, Heslinga M, Voskuyl AE. Both prolonged remission and lupus low disease activity state are associated with reduced damage accrual in systemic lupus erythematosus. Rheumatology. 2017;56(1):121-8.

Ugarte-Gil et al 2015

Ugarte-Gil MF, Acevedo-Vásquez E, Alarcón GS, Pastor-Asurza CA, Alfaro-Lozano JL, Cucho-Venegas JM, et al. The number of flares patients experience impacts on damage accrual in systemic lupus erythematosus: data from a multiethnic Latin American cohort. Ann Rheum Dis. 2015;74(6):1019-23.

Wallace 2015

Wallace DJ. The evolution of drug discovery in systemic lupus erythematosus. Nat Rev Rheumatol. 2015;11(10):616-20.

Werth 2007

Werth VP. Cutaneous lupus: insights into pathogenesis and disease classification. Bull NYU Hosp Jt Dis. 2007;65(3):200-4.

Yao et al 2010

Yao Y, Higgs BW, Richman L, White B, Jallal B. Use of type I interferon-inducible mRNAs as pharmacodynamic markers and potential diagnostic markers in trials with sifalimumab, an anti-IFNα antibody, in systemic lupus erythematosus. Arthritis Res Ther. 2010;12(Suppl 1):S6.

第 2 部　CTD の概要

一般名：アニフロルマブ（遺伝子組換え）

版番号：[redacted]

2.5　臨床に関する概括評価　補遺
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 4
本概括評価の位置づけ 4
2.5.1 製品開発の根拠 5
2.5.1.1 薬理学的クラス 5
2.5.1.2 申請効能又は効果、用法及び用量 5
2.5.1.3 科学的背景及びアンメットメディカルニーズ 5
2.5.1.3.1 SLE の概説及び疫学 5
2.5.1.3.2 現在の治療選択肢 6
2.5.1.4 申請効能・効果におけるアニフロルマブの開発根拠 6
2.5.1.5 アニフロルマブの臨床試験計画の概要 8
2.5.1.6 規制当局のガイドライン及び医薬品の臨床試験の実施の基準の遵守 8
2.5.1.6.1 考慮すべき治療ガイダンス及び規制当局のガイダンス 8
2.5.1.6.2 本申請に関連する規制当局からの助言 8
2.5.1.6.3 医薬品の臨床試験の実施に関する基準の遵守 10
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 10
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 10
2.5.4 有効性の概括評価 10
2.5.4.1 有効性の評価に寄与する試験のデザイン 10
2.5.4.2 有効性の結果 10
2.5.4.2.1 患者の内訳 10
2.5.4.2.2 検討した患者集団 11
2.5.4.2.2.1 人口統計学的データ 11
2.5.4.2.2.2 疾患特性 11
2.5.4.2.2.3 SLE 関連併用薬 12
2.5.4.2.3 SLE におけるアニフロルマブの有効性 12
2.5.4.2.3.1 全体的な疾患活動性 15
2.5.4.2.3.2 経口ステロイド使用 17
2.5.4.2.3.3 臓器特異的エンドポイント（皮膚及び関節数） 17
2.5.4.2.3.4 フレアの発現率 18
2.5.4.2.3.5 その他の有効性評価 18
2.5.4.2.3.6 SLE におけるアニフロルマブ IV Q4W の有効性に関する結論 18
2.5.5 安全性の概括評価 19
2.5.5.1 安全性データの収集及び解析 19
2.5.5.2 曝露及び人口統計学的特性 19
2.5.5.3 有害事象の評価 19
2.5.5.3.1 アニフロルマブ 300 mg IV Q4W の 52 週間の安全性 19
2.5.5.3.1.1 全有害事象 19

2.5.5.3.1.2 死亡 21
2.5.5.3.1.3 重篤な有害事象（死亡を含む） 21
2.5.5.3.1.4 治験薬の投与中止に至った有害事象 22
2.5.5.3.1.5 注目すべき有害事象 22
2.5.5.3.1.6 特定の患者集団及び状況下における安全性 23
2.5.5.3.2 アニフロルマブ 300 mg IV Q4W の長期安全性データ（最長 4 年間曝露） 23
2.5.5.4 臨床検査、バイタルサイン、及び心電図 23
2.5.5.5 免疫原性／安全性 24
2.5.5.6 副作用 24
2.5.5.7 市販後安全性報告 24
2.5.5.8 中等症から重症の SLE 患者におけるアニフロルマブ 300 mg IV Q4W の安全性プロファイル関する結論 24
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 24
2.5.6.1 医療上のアンメットニーズ 24
2.5.6.2 ベネフィット 24
2.5.6.3 リスク 25
2.5.6.4 ベネフィット-リスク評価 25
2.5.7 参考文献 25

表目次

表 1 日本の医薬品製造販売承認申請における効能又は効果並びに用法及び用量 5
表 2 アニフロルマブの臨床データパッケージの概略 7
表 3 主要な有効性結果（04 試験の日本人集団：FAS） 14
表 4 投与期間中及び追跡期間中の有害事象の発現状況（04 試験の日本人集団：FAS） 20
表 5 いずれかの投与群で 2 例以上に認められた投与期間中の有害事象（基本語）（04 試験の日本人集団：FAS） 20
表 6 投与期間中の重篤な有害事象（基本語）（04 試験の日本人集団：FAS） 22

略語及び専門用語一覧表

本概要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
ADA	Anti-drug antibody(ies)：抗薬物抗体
BICLA	British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment
BILAG-2004	British Isles Lupus Assessment Group 2004
BMI	Body mass index：ボディ・マス・インデックス
C3	Third component of complement：補体 C3
C4	Fourth component of complement：補体 C4
CI	Confidence interval：信頼区間
CLASI	Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index
dsDNA	Double-stranded deoxyribonucleic acid：二本鎖デオキシリボ核酸
FACIT-F	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue
FAS	Full analysys set：最大解析対象集団
IFN	Interferon：インターフェロン
IFNAR	Interferon alpha receptor：I 型インターフェロン α 受容体
IFNAR1	Interferon alpha receptor subunit 1：インターフェロン α 受容体のサブユニット 1
IFNGS	Interferon gene signature：インターフェロン誘導遺伝子発現
IFN PD signature	Interferon PD signature：インターフェロン誘導遺伝子発現 PD マーカー
IV	Intravenous：静脈内
MCR	Major clinical response
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drug：非ステロイド性抗炎症薬
OCS	Oral corticosteroid：経口コルチコステロイド
PCR	Partial clinical response
PGA	Physician’s Global Assessment
Q4W	Every 4 weeks：4 週ごとに 1 回投与
QoL	Quality of life：生活の質
SF-36	Short Form-36
SLE	Systemic lupus erythematosus：全身性エリテマトーデス
SLEDAI-2K	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000
SRI(4)	Systemic Lupus Erythematosus Responder Index of ≥ 4
vs	versus：対

本概括評価の位置づけ

本申請で提出する「臨床に関する概括評価」は、既存治療で効果不十分な中等症から重症の成人全身性エリテマトーデス患者に対する治療薬として、アニフロルマブの米国申請で提出した「臨床に関する概括評価」と同じである。本書（臨床に関する概括評価　補遺）は、D3461C00004 試験（以下、04 試験）の日本人集団における臨床に関する概括評価を記載し、2.5.1.2 項の表 1 に示す米国と同様の申請効能・効果及び申請用法・用量にて使用するアニフロルマブの本邦における医薬品製造販売承認申請を補足するものである。

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的クラス

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（IFNAR1）に結合する抗IFNAR1ヒト型免疫グロブリンG1κ（IgG1κ）モノクローナル抗体である。

本概括評価の本体の2.5.1.1項を参照されたい。

2.5.1.2 申請効能又は効果、用法及び用量

今回の医薬品製造販売承認申請における効能又は効果（案）、用法及び用量（案）は表1に示すとおりである。

表1 日本の医薬品製造販売承認申請における効能又は効果並びに用法及び用量

効能又は効果（案）	既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデス
用法及び用量（案）	通常、成人にはアニフロルマブ（遺伝子組換え）として、300 mgを4週間ごとに30分以上かけて点滴静注する。

2.5.1.3 科学的背景及びアンメットメディカルニーズ

本邦における全身性エリテマトーデスの概説及び疫学、治療の現況及び選択肢、並びに医療上のアンメットニーズを以下に記載した。

2.5.1.3.1 SLEの概説及び疫学

全身性エリテマトーデス（SLE）は、免疫寛容の破綻による自己反応性リンパ球の過剰な活性化を特徴とする自己免疫性疾患である。SLEの発症には遺伝的・環境的要因が複合的に関わっているが、獲得免疫系のみならず自然免疫系にも異常が生じ、多彩な免疫異常が形成される（中山田2019）。SLEの病因はいまだに不明であり、本邦おいてSLEは特定疾患（難病）に指定されている。本邦における2018年末時点の特定医療費（指定難病）受給者証所持者数は61,060人であるが、申請をしていない患者、医療機関に受診していない患者などを含めると、全国に約6～10万人の患者がいると推定されている（難病情報センター）。統計が存在する2014年末時点の人口10万人あたりの有病率は50.1人である（厚生労働省2015）。SLEは、発熱、関節炎、漿膜炎などの全身症状、蝶型紅斑などの皮膚粘膜症状、重篤な中枢神経症状、糸球体腎炎などの内臓病変といった多様な臓器病変が寛解・再燃を繰り返す症候群である（中山田2019）。根治療法はなく、対症療法により症状は軽快するものの、寛解と増悪を繰り返して慢性の経過を取ることが多い（難病情報センター）。結果として、生命を脅かす重篤な状態に陥ったり、永続的な後遺症が残り、その後の生活の質（QoL）が著しく低下する。病状により違いはあるが、生涯継続的な診察・治療が必要とされる（石井2020）。好発年齢は20～40歳台、男女比は1：9であり（難病情報センター）、若年女性が主体となる疾患であることから、学業・就職・結婚・妊娠・出産といったライフイベントをいかに支障なく経験していくかも課題である（保田2020、カルデナス2019）。

活動性のSLEに対するコルチコステロイド（以下、ステロイド）の導入により、現在はSLEの10年生存率が90%を超えるようになった（SLE診療ガイドライン2019）。また、SLEの早期

診断、早期治療が可能となり、SLE の予後は著しく改善し、5 年生存率は 95%以上となった（難病情報センター）。しかし、20～30 歳台から発症することを考慮すると，この生存率は決して高いとは言えない（Tanaka 2010、田中 2019）。予後を左右する病態としては、ループス腎炎、中枢神経ループス、抗リン脂質抗体症候群、間質性肺炎、肺胞出血、肺高血圧症などが挙げられる（難病情報センター）。死因としては、従来は腎不全であったが、近年では日和見感染症による感染死が死因の第 1 位を占めている（難病情報センター）。

上記のように、診断技術の進歩により軽症例が診断される機会が増え、また治療の進歩により生命予後も改善しているが、ステロイドや一部の免疫抑制薬の長期投与で、副作用や臓器障害に悩まされるケースが多い（保田 2020）。また、日本人では死因の多くを感染症が占めており、主にステロイドや免疫抑制薬などによる免疫機能低下に起因するため（田中 2019）、必要最小限の薬剤で有効な治療を設定することが求められている（保田 2020）。代表的な臓器病変である腎炎も、多くの症例で寛解が得られるようになったが、難治・再発例が少なくない。さらに重症病型である中枢神経障害、血球貪食症候群、びまん性肺胞出血や再発を繰り返すループス腸炎・腹膜炎などに対する有効な治療法は確立していない（保田 2020）。

2.5.1.3.2 現在の治療選択肢

SLE は原因が不明な疾患であるため根本的治療はなく、現在でも病態に合わせて免疫抑制薬及び経口コルチコステロイド（OCS）を中心とした免疫抑制療法が行われている（石井 2020）。短期的な生命予後は現在でも悪くない。しかしながら、いまだに治療の中心としてステロイドに頼らなくてはいけない現状があり、長期ステロイド使用に関連した副作用が問題になっており、長期的な QoL は満足できるものではない（石井 2020）。本邦では、この 10 年間で SLE に対して新しい薬剤 2 剤が使用可能となり、免疫抑制薬ミコフェノール酸モチフェルも 2016 年に「ループス腎炎」が追加承認され、世界標準の治療を選択できる環境が整ってきた（保田 2020）。新薬 2 剤のうち、免疫調節薬（抗マラリア薬）であるヒドロキシクロロキンは米国において 1955 年に承認され、以来多くの国で使用されてきているが、「皮膚エリテマトーデス、全身性エリテマトーデス」を効能又は効果として本邦では 2015 年に承認された。しかしながら、副作用のひとつである網膜症については注意深いモニタリングが必要である（石井 2020）。また、米国で 2011 年に承認されていた生物学的製剤であるベリムマブ（B 細胞活性化因子［BAFF］阻害剤）は、「既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデス」を効能又は効果として 2017 年に本邦で承認された。

2019 年に本邦で初めての「全身性エリテマトーデス診療ガイドライン 2019」が公表されたが、ベリムマブの臨床的位置づけは、標準療法によっても中等症以上の疾患活動性を有する SLE へ追加投与することが推奨されている。

以上のように、欧米と同様に本邦でも治療の中心として OCS に頼らなければならない現状があり（石井 2020）、「健康な」長期予後をいかに達成するかが現在の課題になっている（麻生 2019）。SLE は依然として満たされていない大きな医学的ニーズを有する疾患であり、全体的な疾患活動性を抑えたうえで、併用する OCS の必要量を減らし、合併症及び長期的な臓器障害のリスクを軽減する、新しい治療法の開発が望まれている。

2.5.1.4 申請効能・効果におけるアニフロルマブの開発根拠

本概括評価の本体の 2.5.1.4 項を参照されたい。

これまで行われた研究から、SLE においてインターフェロン（IFN）異常が認められ、病態形成において重要な役割を果たしていることが明らかとなった。成人 SLE 患者のほとんど（約 60

～80%）では、I 型 IFN 誘導遺伝子の発現（IFN gene signature［IFNGS］）レベルが増加している（Yao et al 2010、Kennedy et al 2015、Hoffman et al 2017）。これらの知見に基づき、SLE における I 型 IFN の発現上昇の是正が、治療標的候補として注目されるようになった。

アニフロルマブの臨床データパッケージの概略を表 2 に示す。申請する効能・効果における有効性及び安全性を示す 04 試験及び D3461C00005 試験（以下、05 試験）、04 試験及び 05 試験実施の根拠及び申請用法・用量の根拠データを示す CD-IA-MEDI-546-1013 試験（以下、1013 試験）、D3461C00002 試験（以下、02 試験）、長期投与時の安全性を評価した CD-IA-MEDI-546-1145 試験及び D3461C00009 試験（以下、09 試験）を評価資料とした。また、2 つの海外第 I 相試験（強皮症患者を対象とした MI-CP180 試験、健康成人男性を対象とした D3461C00006 試験［以下、06 試験］）及び皮下投与製剤による第 II 相試験（D3461C00008 試験）は参考資料として母集団薬物動態（06 試験のみ）及び安全性評価に用いた。なお、ループス腎炎患者を対象に実施中の D3461C00007 試験は、本臨床データパッケージに含めていない。

表 2　　アニフロルマブの臨床データパッケージの概略

試験番号	試験の相及び種類	実施地域	日本の参加	区分
CD-IA-MEDI-546-1013	第 II 相試験－用量反応試験－	国際共同	－	評価資料
CD-IA-MEDI-546-1145	第 II 相試験－長期継続投与試験－	国際共同	－	評価資料
D3461C00002	第 II 相試験－用量漸増試験－	国内	○	評価資料
D3461C00004	第 III 相試験－検証試験－	国際共同	○	評価資料
D3461C00005	第 III 相試験－検証試験－	国際共同	－	評価資料
D3461C00009	第 III 相－長期継続投与試験－	国際共同	○	評価資料
MI-CP180	第 I 相試験－単回・反復漸増投与試験－	米国	－	参考資料
D3461C00006	第 I 相試験－皮下投与 BA 試験－	米国	－	参考資料
D3461C00008	第 II 相試験―皮下投与 PK/PD 試験―	国際共同	－	参考資料

BA = バイオアベイラビリティ、PD = 薬力学、PK = 薬物動態

本邦で日本人 SLE 患者を対象とした第 II 相試験（02 試験）を実施した後、国際共同第 III 相試験（04 試験）に参加した。

日本人 SLE 患者を対象にアニフロルマブを静脈内（IV）投与した第 II 相試験（02 試験）において、合計で 17 例中 15 例（88.2%）（100 mg 群 6 例中 5 例、300 mg 群 5 例中 5 例、1000 mg 群 6 例中 5 例）がベースライン時の 4 遺伝子の I 型 IFNGS 検査スコア高値であった。ベースライン時に I 型 IFNGS 検査スコアが高値であった患者では、1000 mg 群で、投与 85 日目にベースラインと比較して、21 遺伝子の I 型 IFN 誘導遺伝子発現 PD マーカー（IFN PD signature）（Yao et al 2010）の 80 超～99%の低下が認められ、試験期間中維持された。300 mg 群では投与 85 日目に IFN PD signature の 50 超～85%の低下が認められ、試験期間にわたり経時的に低下率は増加した。アニフロルマブ 100 mg 群では、検討したいずれの評価時点においても、十分な低下は認められなかった。SLE の病態及び標準治療は日本と欧米で違いはないこと、02 試験の結果から日本人集団でもアニフロルマブ 300 mg が適切な用量と考えられたこと、及び日本人集団の安全性に特段の懸念がみられなかったことから、SLE 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（04 試験）に本邦から参加して開発を進めることとした。また、04 試験を完了した患者の一部は、現在進行中の国際共同長期継続投与試験（09 試験）に参加している。

2.5.1.5 アニフロルマブの臨床試験計画の概要

本概括評価の本体の 2.5.1.5 項を参照されたい。

国際共同第 III 相試験（04 試験）には計 43 例の日本人 SLE 患者が無作為に割り付けられた。

2.5.1.6 規制当局のガイドライン及び医薬品の臨床試験の実施の基準の遵守

2.5.1.6.1 考慮すべき治療ガイダンス及び規制当局のガイダンス

日本における SLE 患者を対象としたアニフロルマブの臨床開発においても、本概括評価の本体の 2.5.1.6.1 項に示す海外のガイドラインに沿って実施された。また、本申請にあたっては、本邦における以下のガイドラインを参考にした。

治療ガイドライン

- 「全身性エリテマトーデス診療ガイドライン 2019」

2.5.1.6.2 本申請に関連する規制当局からの助言

申請者は、[redacted]及び[redacted]、並びに[redacted]について、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）と[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、相談番号：[redacted]）、[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、相談番号：[redacted]）、及び[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、相談番号：[redacted]）を行い、それぞれ以下の助言を得た。治験相談記録の写しを第 1 部 13.2 項に添付した。

[redacted]相談

- [redacted]について
  - [redacted]し、[redacted]すること、[redacted]についても特段の問題はない。ただし以下の事項に留意すること。
    - [redacted]し、[redacted]を実施すること。
    - [redacted]し、[redacted]すること。
    - 本剤の安全性情報は十分に集積されていないこと、及び[redacted]であることを考慮し、安全性の懸念が消失した後に治験薬の投与を再開する際には安全性に十分留意し、投与間隔が通常の 4 週間間隔から大きく短縮されることがないよう、治験担当医師等に適切に注意喚起すること。
    - [redacted]、[redacted]、及び[redacted]に関する治験実施計画書の規定について、感染症の発現に対するモニタリングを慎重に行うように治験担当医師に注意喚起し、留意すべき有

害事象として帯状疱疹感染を規定すること、組み入れ時に子宮頚がん検査を婦人科にて実施すること、CEQ（Clinical evaluation questionnaire）を用いて帯状疱疹感染を確認すること、及び臨床的に重要な活動性感染症が発症した場合の治験薬投与に対する対応を規定するなど、これらの感染症への対応を適切に実施すること。

- [redacted]について
  - [redacted]、[redacted]及び[redacted]については、[redacted]を踏まえて議論する必要がある。

[redacted]相談

- [redacted]について
  - [redacted]に基づき、[redacted]は可能である。[redacted]において[redacted]場合には、[redacted]により、[redacted]可能性はある。
- [redacted]について
  - [redacted]について、[redacted]は可能である。
  - [redacted]について、[redacted]はやむを得ないが、[redacted]すること。
  - [redacted]し、[redacted]すること。
- [redacted]について
  - [redacted]を踏まえ、[redacted]で改めて協議することが適切である。
  - [redacted]において、[redacted]場合にも、[redacted]の観点から、[redacted]についてやむを得ない。

[redacted]相談

- [redacted]について
  - [redacted]及び[redacted]が[redacted]となる。[redacted]について、[redacted]すること。
  - [redacted]については、[redacted]すること。[redacted]は、[redacted]し、[redacted]こと。

- [redacted]、[redacted]及び[redacted]について、[redacted]を示すこと。
- [redacted]、[redacted]及び[redacted]すること。
- [redacted]について、[redacted]すること。

• [redacted]

- [redacted]に基づき、[redacted]可能性はあり、申請者が提案した[redacted]は可能である。
- [redacted]については、[redacted]すること。

2.5.1.6.3 医薬品の臨床試験の実施に関する基準の遵守

本概括評価の本体の 2.5.1.6.3 項を参照されたい。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本概括評価の本体の 2.5.2 項を参照されたい。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

本概括評価の本体の 2.5.3 項を参照されたい。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性の評価に寄与する試験のデザイン

本概括評価の本体の 2.5.4.1 項を参照されたい。

2.5.4.2 有効性の結果

2.5.4.2.1 患者の内訳

日本人 SLE 患者計 49 例が 04 試験に組み入れられ、そのうち計 43 例が適格性基準を満たし、無作為に割り付けられた（Japanese sub-population results 表 11.1.1 を参照）。

04 試験の日本人集団では、割り付けられた患者全例に治験薬が 1 回以上投与された。アニフロルマブ 300 mg 群の 95.8%（23/24 例）、プラセボ群の 73.7%（14/19 例）が治験薬投与を完了した。

04 試験の日本人集団では、治験薬の投与中止例は、プラセボ群（26.3%［5/19 例］）と比較してアニフロルマブ 300 mg 群（4.2%［1/24 例］）で少なかった。アニフロルマブ 300 mg 群の 1 例（4.2%）が患者の自由意思により試験を中止した。

04 試験の日本人集団では、治験実施計画書からの重要な逸脱は認められなかった（Japanese sub-population results 表 11.1.20 を参照）。

2.5.4.2.2 検討した患者集団

04 試験の日本人集団では、割り付けられた 43 例全例を最大解析対象集団（FAS）に含めた。

2.5.4.2.2.1 人口統計学的データ

04 試験の日本人集団の平均年齢は 41.4 歳、性別は各群 1 例を除き女性（95.3%［41/43 例］）であり、86.0%の患者でボディ・マス・インデックス（BMI）が 28 kg/m^2 以下であった（Japanese sub-population results 表 11.1.5 及び表 11.1.7 を参照）。BMI が低かったことを除いて、日本人集団の人口統計学的特性は、04 試験の全体集団と同様であった。

2.5.4.2.2.2 疾患特性

04 試験の日本人集団では、ベースラインの平均 SLEDAI-2K スコアはアニフロルマブ 300 mg 群で 10.8 点、プラセボ群で 11.1 点であり、SLEDAI-2K スコアが 10 点以上の患者の割合は、アニフロルマブ 300 mg 群で 70.8%（17/24 例）、プラセボ群で 63.2%（12/19 例）であった。ベースラインの平均 BILAG-2004 スコアがアニフロルマブ 300 mg 群で 17.2 点、プラセボ群で 20.1 点、PGA スコアの中央値がアニフロルマブ 300 mg 群で 1.50 点、プラセボ群で 1.80 点から示されるように、ベースラインで患者は中等症から重症の疾患活動性を有していた（Japanese sub-population results 表 11.1.9 を参照）。日本人集団の 30.2%（13/43 例）でベースラインにおいて BILAG-2004 のカテゴリーA の重度な臓器系が 1 つ以上認められ、62.8%（27/43 例）でカテゴリーB の中等度の臓器系が 2 つ以上認められた。SLE の診断から無作為割付けまでの期間の中央値は、アニフロルマブ 300 mg 群 70.5 カ月、プラセボ群 99.0 カ月であり、プラセボ群で数値的に長かった（Japanese sub-population results 表 11.1.9 を参照）。

日本人集団の患者は多臓器病変を有し、ベースラインで多かった臓器系症状は筋骨格系及び皮膚粘膜の症状であった（Japanese sub-population results 表 11.1.9 を参照）。患者の 95.3%が活動性の皮膚病変（CLASI 活動性スコアが 0 点を超える）を有し、平均 CLASI 活動性スコアはアニフロルマブ 300 mg 群 7.2 点、プラセボ群 11.2 点であり、アニフロルマブ 300 mg 群 20.8%（5/24 例）、プラセボ群 31.6%（6/19 例）の患者に中等度から重度の皮膚病変（CLASI 活動性スコアが 10 点以上）が認められた（Japanese sub-population results 表 11.1.9 を参照）。試験を通して、患者の大多数は活動性の関節症状を有し、アニフロルマブ 300 mg 群 75.0%（18/24 例）、プラセボ群 84.2%（16/19 例）の患者に関節の腫脹（腫脹関節数の中央値はそれぞれ 2.0 及び 4.0 カ所）が認められ、アニフロルマブ 300 mg 群 75.0%（18/24 例）、プラセボ群 84.2%（16/19 例）に関節の圧痛が認められた（圧痛関節数の中央値はそれぞれ 3.0 及び 4.0 カ所）。

ベースラインにおける免疫学／血清学的特性は投与群間で類似していた。日本人集団の患者の大多数（アニフロルマブ 300 mg 群 91.7%［22/24 例］、プラセボ群 94.7%［18/19 例］）は、スクリーニング時の I 型 IFNGS 検査スコアが高値を示した（Japanese sub-population results 表 11.1.9 を参照）。

日本人集団の大部分の患者（アニフロルマブ 300 mg 群 91.7%［22/24 例］、プラセボ群 94.7%［18/19 例］）で抗核抗体陽性であった。

アニフロルマブ 300 mg 群 50.0%（12/24 例）、プラセボ群 21.1%（4/19 例）が抗二本鎖デオキシリボ核酸（dsDNA）抗体陽性であった。

補体 C3 濃度は、アニフロルマブ 300 mg 群 58.3%（14/24 例）、プラセボ群 68.4%（13/19 例）で低値であった。

補体 C4 濃度は、アニフロルマブ 300 mg 群 37.5%（9/24 例）、プラセボ群 31.6%（6/19 例）で低値であった。

日本人集団の SLE 疾患特性は、投与群間で類似しており、04 試験の全体集団とも一貫していた。

総じて、当該試験における日本人集団は、SLE の標準治療によってもコントロール不十分な SLE 患者を代表する集団と考えられた。

2.5.4.2.2.3 SLE 関連併用薬

04 試験の日本人集団において、アニフロルマブ 300 mg 群の 87.5%（21/24 例）及びプラセボ群の 89.5%（17/19 例）がベースラインで OCS を使用していた。ベースラインで 10 mg/日以上の OCS を使用していた患者の割合は、プラセボ群（36.8%［7/19 例］）と比較してアニフロルマブ群（58.3%［14/24 例］）で数値的に高かった。これらの患者における OCS の平均用量は、アニフロルマブ群 10.23 mg/日、プラセボ群 9.31 mg/日であった。アニフロルマブ群の 54.2%（13/24 例）及びプラセボ群の 68.4%（13/19 例）の患者が、抗マラリア薬又は免疫抑制薬と併用して OCS を使用していた（Japanese sub-population results 表 11.1.17 を参照）。

04 試験の日本人集団において、ベースラインで抗マラリア薬を使用していた患者の割合は、プラセボ群（26.3%［5/19 例］）と比較してアニフロルマブ 300 mg 群（41.7%［10/24 例］）で数値的に高かった。アニフロルマブ 300 mg 群の 50.0%（12/24 例）及びプラセボ群の 63.2%（12/19 例）がベースラインで免疫抑制薬を使用していた。非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）を使用していた患者の割合は、両群間で同程度であった（アニフロルマブ 300 mg 群 33.3%［8/24 例］、プラセボ群 26.3%［5/19 例］）。その他の SLE 治療薬（パラセタモール［アセトアミノフェン］及びアセチルサリチル酸）は、アニフロルマブ群の 75.0%（18/24 例）、プラセボ群の 73.7%（14/19 例）が使用していた。

04 試験の日本人集団では、試験期間中にすべての患者が SLE 併用薬を含む少なくとも 1 つの併用薬を使用していた（Japanese sub-population results 表 11.1.16 を参照）。最も使用されていた薬剤は OCS（プレドニゾロン［86.0%］）及び抗マラリア薬（ヒドロキシクロロキン［39.5%］）、NSAID（ロキソプロフェンナトリウム［39.5%］）、及びその他の SLE 治療薬（パラセタモール［アセトアミノフェン］［46.5%］）であり、ベースラインの SLE 関連併用薬と同じであった。

2.5.4.2.3 SLE におけるアニフロルマブの有効性

04 試験の日本人集団の主要評価項目及び重要な副次的評価項目の解析結果を表 3 に示す。

04 試験の日本人集団において、投与 52 週目の BICLA 達成率は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で高く、04 試験の全体集団の結果と同様であった（表 3 参照）。また、重要な副次的評価項目では、投与 52 週目の OCS 減量及び圧痛・腫脹関節数の減少を除き、アニフロルマブ 300 mg 群で数値的に高い達成率が得られ、概ね全体集団の結果と一貫していた。投与 52 週目の OCS 減量達成率に投与群間で差は認められなかったが（表 3 参照）、評価可能な患者数

が少ないため、結果の解釈には注意が必要である。また、圧痛・腫脹関節数の減少が評価可能な患者が極めて少ないため評価は困難であった。

表 3 主要な有効性結果（04 試験の日本人集団：FAS）

Endpoint		Anifrolumab 300 mg n/N (response rate)	Placebo n/N (response rate)	Effect measure[a] with CI[b]	Nominal p-value	Adjusted p-value	Significant following multiplicity
Study 04 (Japanese sub-population)							
Primary	BICLA at Week 52	12/24 (50.0)	3/19 (15.8)	34.2 (6.9, 61.5)	0.0140	NA	NA
Key secondary	BICLA in IFN test-high patients at Week 52	11/22 (50.0)	3/18 (16.7)	33.3 (4.8, 61.8)	0.0218	NA	NA
	Maintained OCS tapering at Week 52	6/14 (42.9)	3/7 (42.9)	0.0 (-45.1, 45.1)	>0.9999	NA	NA
	CLASI response at Week 12	3/5 (60.0)	1/6 (16.7)	43.3 (-13.6, 100)	0.1358	NA	NA
	Joint reduction at Week 52	1/1 (100.0)	0/4 (0.0)	100 (-5.0, 100)	0.0619	NA	NA
	Annualized flare rate	0.17	0.69	0.25 (0.06, 0.97)	0.0454	NA	NA

Data derived from: Japanese sub-population results Table 11.2.1 and Analysis results addendum Table 0004.194.1.

[a] For all binary endpoints the effect measure is the difference in proportions. For the annualized flare endpoints the effect measure is a rate ratio.

[b] 95% CI.

[c] For the flare endpoint, rate is presented for each treatment group.

Full analysis set include all patients randomized who received at least one dose of investigational product, analyzed according to randomized treatment.

BICLA British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment; CI Confidence interval; CLASI Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index; IFN interferon; N number of patients in treatment group; n number of patients with response; NA not applicable; OCS oral corticosteroids.

2.5.4.2.3.1 全体的な疾患活動性

投与 52 週目の BICLA

04 試験の日本人集団において、投与 52 週目の BICLA 達成率は、プラセボ群（15.8%［3/19 例］）と比較して、アニフロルマブ 300 mg 群（50.0%［12/24 例］）で数値的に高かった（差 34.2%、95%信頼区間［CI］6.9, 61.5）（Japanese sub-population results 表 11.2.1.1 を参照）。

投与 52 週目まで持続した BICLA 達成

04 試験の日本人集団では、投与 52 週目までに持続的な BICLA を達成した患者の割合は、プラセボ群（15.8%［3/19 例］）と比較してアニフロルマブ 300 mg 群（50.0%［12/24 例］）で数値的に高かった（ハザード比 4.17、95% CI 1.21, 19.2）（Japanese sub-population results 表 11.2.1.8 を参照）。

BICLA の個々の構成要素

04 試験の日本人集団では、BICLA の各構成要素（BILAG-2004 の改善、SLEDAI-2K の悪化なし、PGA の悪化なし、治験薬の投与中止なし、治験実施計画書で許容された範囲を超える制限薬剤の使用なし）のすべてにおいて、投与 52 週目に達成基準を満たした患者の割合は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で数値的に高かった（Japanese sub-population results 表 11.2.1.3 を参照）。

I 型 IFNGS 検査スコアが高値の部分集団における投与 52 週目の BICLA

04 試験の日本人集団では、アニフロルマブ 300 mg 群の 2 例及びプラセボ群の 1 例を除き、ベースラインで I 型 IFNGS 検査スコアが高値であった（Japanese sub-population results 表 11.1.9 を参照）。ベースラインで I 型 IFNGS 検査スコアが高値であった患者のうち、アニフロルマブ 300 mg 群の 50%（11/22 例）及びプラセボ群の 16.7%（3/18 例）が投与 52 週目に BICLA を達成した（Japanese sub-population results 表 11.2.2.1.1 を参照）。

投与 52 週目の SRI(4)

04 試験の日本人集団では、投与 52 週目の SRI(4)達成率は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で数値的に高かった（差 35.1%、95% CI 6.3, 63.8）（Japanese sub-population results 表 11.2.3.1.1 を参照）。

SRI(4)の個々の構成要素

04 試験の日本人集団では、SRI(4)の各構成要素（SLEDAI-2K の 4 点以上の改善［減少］、BILAG-2004 の悪化なし、PGA の悪化なし、治験薬の投与中止なし、治験実施計画書で許容された範囲を超える制限薬剤の使用なし）すべてについて、プラセボ群と比較して投与 52 週目における達成率がアニフロルマブ 300 mg 群で数値的に高かった（Japanese sub-population results 表 11.2.3.1.4 を参照）。

全体的な疾患活動性のその他の評価

SLEDAI-2K 及び BILAG-2004 のドメイン

04 試験の日本人集団において、ベースラインで疾患活動性が多くみられた臓器系は、両投与群とも筋骨格系及び皮膚粘膜であった（Japanese sub-population results 表 11.2.3.1.13 及び図 11.2.3.1.7 を参照）。アニフロルマブ 300 mg 群の筋骨格系において、ベースラインで 8.3%（2/24 例）が BILAG カテゴリーA の重症度を示したが、投与 52 週目では 0%となった。また、ベースラインで 70.8%（17/24 例）がカテゴリーB の重症度を示したが、投与 52 週目では 16.7%（4/24 例）に減少した。アニフロルマブ 300 mg 群の皮膚粘膜では、ベースラインで 8.3%（2/24 例）が BILAG カテゴリーA の重症度を示したが、投与 52 週目では 8.3%（2/24 例）と変化はみられなかった。また、ベースラインでは 83.3%（20/24 例）がカテゴリーB の重症度を示したが、投与 52 週目では 29.2%（7/24 例）に減少した。アニフロルマブ 300 mg 群とプラセボ群では、皮膚粘膜において BILAG カテゴリーA 又は B の重症度が改善した患者の割合は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で高かった（Japanese sub-population results 表 11.2.3.1.15 及び図 11.2.3.1.7 を参照）。筋骨格病変の改善には、投与群間でみかけ上差は認められなかった。

日本人集団の大部分の患者は筋骨格又は皮膚粘膜の SLEDAI-2K 臓器系に病変を有し、患者の約 80%は、ベースラインの SLEDAI-2K 臓器系に従った免疫病変を有し、他の SLEDAI 系の病変は少なかった（Japanese sub-population results 表 11.2.3.1.11 を参照）。投与 52 週目に皮膚粘膜病変の改善を示した患者の割合は、プラセボ群（44.4%）と比較してアニフロルマブ 300 mg 群（73.9%）で数値的に高かった。

PGA の経時的変化

04 試験の日本人集団では、ベースラインの平均 PGA スコアは、アニフロルマブ 300 mg 群 1.54 点、プラセボ群 1.73 点であった。PGA のベースラインからの変化量でみた投与 52 週目の全般的活動性は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で数値的に改善した（アニフロルマブ 300 mg 群 -0.88 vs プラセボ群 -0.66、差 -0.22、95% CI -0.58, 0.14）（Japanese sub-population results 表 11.2.3.1.12 を参照）。

MCR 及び PCR 達成率

04 試験の日本人集団における Major clinical response（MCR）及び Partial clinical response（PCR）達成率は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で数値的に高かった（Japanese sub-population results 表 11.3.2.1.16 を参照）。アニフロルマブ 300 mg 群の 25.0%（6/24 例）が MCR を達成したのに対し、プラセボ群では 5.3%（1/19 例）であった（差 19.7%、95% CI -3.8, 43.3）。また、アニフロルマブ 300 mg 群の 54.2%（13/24 例）が PCR を達成したのに対し、プラセボ群では 31.6%（6/19 例）であった（差 22.6%、95% CI -6.7, 51.9）（Japanese sub-population results 表 11.2.3.1.16 を参照）

免疫学／血清学

04 試験の日本人集団において、ベースライン時に抗 dsDNA 抗体陽性であった患者の割合は、プラセボ群（21.1%［4/19 例］）と比較してアニフロルマブ 300 mg 群（50.0%［12/24 例］）で高かった。ベースライン時の抗 dsDNA 抗体値の中央値は、プラセボ群（23.8 U/mL）と比較してアニフロルマブ 300 mg 群（46.4 U/mL）で数値的に高かった（Japanese sub-population results 表

11.1.9 を参照）。ベースライン時に抗 dsDNA 抗体が陽性であった患者では、アニフロルマブ 300 mg 群で 52 週間を通して抗 dsDNA 抗体値が経時的に大幅に低下した（投与 52 週目の抗 dsDNA 抗体のベースラインから変化量の中央値：アニフロルマブ 300 mg -13.8 U/mL、プラセボ群 8.5U/mL）（Japanese sub-population results 表 11.2.5.1 を参照）。

補体 C3 及び C4 濃度が低値／異常値を示した患者におけるベースラインの C3 及び C4 濃度の中央値は投与群間で同程度であった（Japanese sub-population results 表 11.2.5.1 を参照）。総じて、C3 及び C4 濃度のベースラインからの変化量（増加量）は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で概して数値的に大きかった。ベースラインで C3 濃度が異常値であった患者では、投与 52 週目のベースラインからの平均変化量は、アニフロルマブ 300 mg 群 0.0458 g/L、プラセボ群 -0.0156 g/L であった。ベースラインで C4 濃度が異常値であった患者では、投与 52 週目のベースラインからの平均変化量は、アニフロルマブ 300 mg 群 0.0284 g/L、プラセボ群 0.0058 g/L であった（Japanese sub-population results 表 11.2.5.1 を参照）。

2.5.4.2.3.2 経口ステロイド使用

04 試験の日本人集団において、ベースラインで OCS 用量が 10 mg/日以上であった患者の割合は、プラセボ群（36.8%［7/19 例］）と比較してアニフロルマブ 300 mg 群（58.3%［14/24 例］）で数値的に高かった（Japanese sub-population results 表 11.1.17 を参照）。そのうち、アニフロルマブ 300 mg 群の 42.9%（6/14 例）及びプラセボ群の 42.9%（3/7 例）は、投与 40 週目までに OCS 減量の目標値 7.5 mg/日以下を達成し、これを投与 52 週目まで維持した（Japanese sub-population results 表 11.2.2.2.1 を参照）。アニフロルマブ 300 mg 群とプラセボ群との間で、OCS 減量達成率に差は認められなかったが、ベースライン時の OCS 用量が 10 mg/日以上であった患者数が少ないため、結果の解釈には注意が必要である。

2.5.4.2.3.3 臓器特異的エンドポイント（皮膚及び関節数）

皮膚 SLE 疾患活動性

04 試験の日本人集団では、アニフロルマブ 300 mg 群 20.8%（5/24 例）、プラセボ群 31.6%（6/19 例）がベースラインの CLASI 活動性スコアが 10 点以上であった（Japanese sub-population results 表 11.1.9 を参照）。そのうち、アニフロルマブ 300 mg 群 60.0%（3/5 例）、プラセボ群 16.7%（1/6 例）の患者が、投与 12 週目に CLASI 活動性スコアのベースラインからの 50%以上の低下を達成した（Japanese sub-population results 表 11.2.2.3.1 を参照）。ただし、ベースラインの CLASI 活動性スコアが 10 点以上であった患者数が少ないため、結果の解釈には注意が必要である。

関節数

04 試験の日本人集団では、アニフロルマブ 300 mg 群の 4.2%（1/24 例）及びプラセボ群の 21.1%（4/19 例）で、ベースライン時に腫脹関節数が 6 カ所以上、圧痛関節数が 6 カ所以上であった。そのうち、投与 52 週目の腫脹関節数及び圧痛関節数の両方でベースラインから 50%以上の減少を達成した患者は、アニフロルマブ 300 mg 群の 1 例のみであった（Japanese sub-population results 表 11.2.2.4.1 を参照）。しかしながら、ベースラインの腫脹及び圧痛関節数が各 6 カ所以上であった患者数が少ないため、結果の評価は困難であった。

2.5.4.2.3.4 フレアの発現率

04 試験の日本人集団では、アニフロルマブ 300 mg 群の 16.7%（4/24 例）、プラセボ群の 31.6%（6/19 例）が試験期間中にフレアを発現した。日本人集団におけるフレアの年間発現率は、プラセボ群（0.69）と比較してアニフロルマブ 300 mg 群（0.17）で数値的に低かった（Japanese sub-population results 表 0004.194.1 を参照）。

2.5.4.2.3.5 その他の有効性評価

部分集団における効果

04 試験の日本人集団において、様々な患者背景部分集団（性別、年齢、及び BMI など）及び疾患関連の各部分集団（スクリーニングでの SLEDAI-2K スコア、ベースラインでの OCS 用量、スクリーニングでの I 型 IFNGS 検査結果など）で BICLA について部分集団解析を行った結果を Japanese sub-population results 図 11.2.1.3 に示す。各部分集団の患者数が少ないため、結果の解釈には注意を要する。

患者の自己評価による医療効果（PRO）

04 試験の日本人集団において、ベースラインの平均 FACIT-F スコアは、アニフロルマブ 300 mg 群 38.2、プラセボ群 34.5 であった。投与 52 週目における FACIT-F 改善達成率は、プラセボ群（10.5%［2/19 例］）と比較してアニフロルマブ 300 mg 群（20.8%［5/24 例］）で数値的に高かった（差 10.3%、95% CI -14.0, 34.6）（Japanese sub-population results 表 11.2.3.3.5 を参照）。

投与 52 週目の Short Form-36（SF-36）スコアは、アニフロルマブ 300 mg 群及びプラセボ群ともに半数以上のドメインでベースラインから低下し、SF-36 達成率は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で数値的に大きかった（Japanese sub-population results 表 11.2.3.3.1 を参照）。

投与 52 週目の MCS（Mental Component Score）改善達成率は、プラセボ群（5.3%［1/19 例］）と比較してアニフロルマブ 300 mg 群（16.7%［4/24 例］）で数値的に高かった（差 11.4%、95% CI -10.9, 33.7）。投与 52 週目の PCS（Physical Component Score）改善例の割合は、プラセボ群（15.8%［3/19 例］）と比較してアニフロルマブ 300 mg 群（20.8%［5/24 例］）で数値的に高かった（差 5.0%、95% CI -20.3, 30.4）（Japanese sub-population results 表 11.2.3.3.2 を参照）

2.5.4.2.3.6 SLE におけるアニフロルマブ IV Q4W の有効性に関する結論

04 試験の日本人集団では、プラセボ群と比較して総じて数値的に高い有効性の結果が、アニフロルマブ 300 mg 群で認められた。日本人集団における有効性の結果は、概ね 04 試験の全体集団の結果と一貫していた。

- 投与 52 週目の BICLA 達成率は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で数値的に高かった（アニフロルマブ 300 mg 群 50.0%［12/24 例］、プラセボ群 15.8%［3/19 例］、差 34.2%、95% CI 6.9, 61.5）。アニフロルマブ群で高い BICLA 達成率を示したことは、全体集団で認められた結果と一貫していた。
- 重要な副次的評価項目の結果は、概して全体集団の結果と一貫していた。投与 52 週目の OCS 減量達成率を除いて、各重要な副次的評価項目ではアニフロルマブ 300 mg で数値的に高い達成率を示した。投与 52 週目の OCS 減量達成率には投与群間で差は認められなかったが、患者数が少ないため、結果の解釈には注意が必要である。また、活動性関節数に関しては患者数が極めて少なく評価困難であった。

2.5.5 安全性の概括評価

本項では 04 試験の日本人集団における安全性及び忍容性に関するデータについて記載する。

2.5.5.1 安全性データの収集及び解析

日本人 SLE 患者における 52 週間にわたるアニフロルマブ 300 mg IV Q4W の安全性及び忍容性の評価は、04 試験の日本人集団から得られたデータに基づき行った。

2.5.5.2 曝露及び人口統計学的特性

04 試験の日本人集団では、治験薬を 48 週間以上投与された患者の割合は、アニフロルマブ 300 mg 群 95.8%（23/24 例）及びプラセボ群 73.7%（14/19 例）であった。合計 13 回の IV 投与が行われた患者の割合は、アニフロルマブ 300 mg 群 87.5%（21/24 例）及びプラセボ群 57.9%（11/19 例）であった。総曝露期間は、アニフロルマブ 300 mg 群 23.4 人・年、プラセボ群 16.2 人・年であった。

2.5.5.3 有害事象の評価

2.5.5.3.1 アニフロルマブ 300 mg IV Q4W の 52 週間の安全性

2.5.5.3.1.1 全有害事象

04 試験の日本人集団で報告された有害事象を表 4 に示す。日本人集団のすべての患者（43 例）で 1 件以上の有害事象が発現した。重篤な有害事象は、アニフロルマブ 300 mg 群の 8.3%（2/24 例）及びプラセボ群の 15.8%（3/19 例）で認められた。日本人患者で死亡の報告はなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群の 15.8%（3/19 例）で発現し、アニフロルマブ 300 mg 群では認められなかった。治験薬との関連性ありと判断された有害事象は、アニフロルマブ 300 mg 群の 54.2%（13/24 例）及びプラセボ群の 36.8%（7/19 例）で認められた。注目すべき有害事象は、アニフロルマブ 300 mg 群の 12.5%（3/24 例）及びプラセボ群の 15.8%（3/19 例）で認められ、発現した有害事象は、日和見感染以外の重篤な感染症（プラセボ群 10.5%［2/19 例］）、帯状疱疹（アニフロルマブ 300 mg 群 12.5%［3/24 例］）、及びインフルエンザ（プラセボ群 5.3%［1/19 例］）であった。追跡調査期間中に治験薬との関連性ありと判断された有害事象は認められなかった（Japanese sub-population results 表 11.3.2.1.9 を参照）。

日本人集団のいずれかの投与群で 2 例以上に認められた投与期間中の有害事象（基本語）を表 5 に示す。アニフロルマブ 300 mg 群での基本語別の主な有害事象は、上咽頭炎（アニフロルマブ 300 mg 群 70.8%［17/24 例］vs プラセボ群 36.8%［7/19 例］）、上気道感染（同 25.0%［6/24 例］vs 5.3%［1/19 例］）、鉄欠乏性貧血（同 12.5%［3/24 例］vs 10.5%［2/19 例］）、及び帯状疱疹（同 12.5%［3/24 例］vs 0%［0/19 例］）であった。

投与期間中に発現した有害事象の重症度は、プラセボ群の 1 例で発現した重度な橈骨骨折を除き、すべて軽度又は中等度であった（Japanese sub-population results 表 11.3.2.1.10 を参照）。追跡調査期間中に発現した有害事象の重症度は、すべて軽度であった（表 4 参照）。

表 4 投与期間中及び追跡期間中の有害事象の発現状況（04 試験の日本人集団：FAS）

	Number (%) of subjects	
AE category	Anifrolumab 300 mg (N=24)	Placebo (N=19)
Any AE	24 (100)	19 (100)
Any AE with outcome of death	0	0
Any SAE (including events with outcome of death)	2 (8.3)	3 (15.8)
Any AE leading to discontinuation of investigational product	0	3 (15.8)
Any AE related to investigational product (investigator)	13 (54.2)	7 (36.8)
Any AE of severe intensity	0	1 (5.3)
Any AESI	3 (12.5)	3 (15.8)
日和見感染以外の重篤な感染症	0	2 (10.5)
帯状疱疹	3 (12.5)	0
インフルエンザ	0	1 (5.3)
Any other significant AE	0	0

Data derived from: Japanese sub-population results Table 11.3.2.1.3.

Percentages are based upon all subjects in the full analysis set.

The period during “treatment and follow-up” combines the periods “during treatment” and “during follow-up.” An AE during “treatment and follow-up” is an AE with a date of onset ≥ day of first dose of investigational product and ≤ date of last dose of investigational product + 84 days.

Adverse events are coded using MedDRA version 21.0.

Subjects with multiple events in the same category are counted only once in that category. Subjects with events in more than one category are counted once in each of those categories.

AE adverse event; MedDRA Medical Dictionary for Regulatory Activities; N number of subjects in treatment group; SAE serious adverse event.

表 5 いずれかの投与群で 2 例以上に認められた投与期間中の有害事象（基本語）（04 試験の日本人集団：FAS）

	Anifrolumab 300 mg (N=24)		Placebo (N=19)	
Preferred Term	Number (%) of subjects	Event rate (per 100 subject years)	Number (%) of subjects	Event rate (per 100 subject years)
上咽頭炎	17 (70.8)	72.7	7 (36.8)	43.3
上気道感染	6 (25.0)	25.7	1 (5.3)	6.2
鉄欠乏性貧血	3 (12.5)	12.8	2 (10.5)	12.4
帯状疱疹	3 (12.5)	12.8	0	0.0
咳嗽	2 (8.3)	8.6	2 (10.5)	12.4
頭痛	2 (8.3)	8.6	2 (10.5)	12.4
胃腸炎	2 (8.3)	8.6	1 (5.3)	6.2
関節痛	2 (8.3)	8.6	0	0.0
頚腕症候群	2 (8.3)	8.6	0	0.0
非心臓性胸痛	2 (8.3)	8.6	0	0.0

表 5 いずれかの投与群で 2 例以上に認められた投与期間中の有害事象（基本語）（04 試験の日本人集団：FAS）

	Anifrolumab 300 mg (N=24)		Placebo (N=19)	
Preferred Term	Number (%) of subjects	Event rate (per 100 subject years)	Number (%) of subjects	Event rate (per 100 subject years)
咽頭炎	2 (8.3)	8.6	1 (5.3)	6.2
便秘	1 (4.2)	4.3	3 (15.8)	18.6
注入に伴う反応	1 (4.2)	4.3	2 (10.5)	12.4
脱水	0	0.0	2 (10.5)	12.4
不眠症	0	0.0	2 (10.5)	12.4
関節腫脹	0	0.0	2 (10.5)	12.4
汗疹	0	0.0	2 (10.5)	12.4
悪心	0	0.0	2 (10.5)	12.4
歯周炎	0	0.0	2 (10.5)	12.4
蕁麻疹	0	0.0	2 (10.5)	12.4
嘔吐	0	0.0	2 (10.5)	12.4

Data derived from: Japanese sub-population results Table 11.3.2.1.7.
Percentages are based upon all subjects in the full analysis set.
An AE during treatment is defined as an AE with a date of onset ≥ day of first dose of investigational product and ≤ date of last dose of investigational product + 28 days.
Adverse events are coded using MedDRA version 21.0.
AEs are sorted by descending frequency of preferred term in the Anifrolumab column.
Multiple occurrences of an AE in 1 subject in a preferred term will only be counted once.
The event rate per 100 subject years is defined as the number of subjects with an event divided by the sum of total exposure time in days multiplied by 36525.
AE adverse event; MedDRA Medical Dictionary for Regulatory Activities; N number of subjects in treatment group.

2.5.5.3.1.2 死亡

04 試験の日本人集団では死亡例の報告はなかった（表 4 参照）。

2.5.5.3.1.3 重篤な有害事象（死亡を含む）

04 試験の日本人集団で、投与期間中に重篤な有害事象を 1 件以上発現した患者の割合は、アニフロルマブ 300 mg 群 8.3%（2/24 例）、プラセボ群 15.8%（3/19 例）であった（表 6 参照）。追跡調査期間中に重篤な有害事象は認められなかった（Japanese sub-population results 表 11.3.4.2 を参照）。発現した重篤な有害事象のうち、基本語別で 2 例以上で発現した事象はなく、すべての事象が 1 例のみの発現であった。治験担当医師により治験薬との関連性ありと判断された重篤な有害事象の発現割合は、合計で 9.3%（4/43 例［各群 2 例］）であった（Japanese sub-population results 表 11.3.4.3 を参照）。治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象は、プラセボ群の 5.3%（1/19 例）に認められた。

表 6 投与期間中の重篤な有害事象（基本語）（04 試験の日本人集団：FAS）

	Anifrolumab 300 mg (N=24)		Placebo (N=19)	
Preferred Term	Number (%) of subjects	Event rate (per 100 subject years)	Number (%) of subjects	Event rate (per 100 subject years)
Any serious AE	2 (8.3)	8.6	3 (15.8)	18.6
子宮頚部上皮異形成	1 (4.2)	4.3	0	0.0
帯状疱疹	1 (4.2)	4.3	0	0.0
薬疹	0	0.0	1 (5.3)	6.2
歯周炎	0	0.0	1 (5.3)	6.2
精神病性障害	0	0.0	1 (5.3)	6.2
橈骨骨折	0	0.0	1 (5.3)	6.2
唾液腺炎	0	0.0	1 (5.3)	6.2
全身性エリテマトーデス	0	0.0	1 (5.3)	6.2

Data derived from: Japanese sub-population results Table 11.3.4.4.

Percentages are based upon all subjects in the full analysis set.

An AE during treatment is defined as an AE with a date of onset ≥ day of first dose of investigational product and ≤ date of last dose of investigational product + 28 days.

Adverse events are coded using MedDRA version 21.0.

AEs are sorted by descending frequency of preferred term in the Anifrolumab column.

Multiple occurrences of an event in 1 subject in a system organ class and preferred term, respectively, are counted once.

The event rate per 100 subject years is defined as the number of subjects with an event divided by the sum of total exposure time in days multiplied by 36525.

AE adverse event; MedDRA Medical Dictionary for Regulatory Activities; N number of subjects in treatment group.

2.5.5.3.1.4 治験薬の投与中止に至った有害事象

04 試験の日本人集団では、投与期間及び追跡調査期間中に治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した患者は、プラセボ群の 15.8%（3/19 例［子宮頚部上皮異形成、過敏症、及び全身性エリテマトーデスが各 1 例］）のみであり、アニフロルマブ 300 mg 群では認められなかった（Japanese sub-population results 表 11.3.5.3 を参照）。

2.5.5.3.1.5 注目すべき有害事象

感染症

04 試験の日本人集団では、投与期間中に発現した日和見感染以外の重篤な感染症はプラセボ群の 2 例（10.5%）で認められ、基本語で肺炎及び唾液腺炎（各 1 例）であった。アニフロルマブ 300 mg 群では認められなかった（Japanese sub-population results 表 11.3.2.2.1 を参照）。

投与期間中の日和見感染の報告はなかった（Japanese sub-population results 表 11.3.2.2.1 を参照）。

投与期間中に帯状疱疹がアニフロルマブ 300 mg 群の 12.5%（3/24 例）に発現した（Japanese sub-population results 表 11.3.2.2.1 を参照）。このうち 1 例で発現した皮膚播種性帯状疱疹は、患

者の入院により重篤な有害事象とされた（Japanese sub-population results 表 11.3.2.2.5 及び表 11.3.4.3 を参照）。プラセボ群では帯状疱疹は認められなかった。

投与期間中の潜伏結核を含む結核の報告はなかった（Japanese sub-population results 表 11.3.2.2.1 を参照）。

投与期間中のインフルエンザの報告はなかった（Japanese sub-population results 表 11.3.2.2.1 を参照）。プラセボ群の 1 例（5.3%）で、追跡調査期間中にインフルエンザが発現した（Japanese sub-population results 表 11.3.2.2.2 を参照）。

過敏症（アナフィラキシーを含む）及び注入に伴う反応

04 試験の日本人集団では、投与期間中のアナフィラキシーの報告はなかった（Japanese sub-population results 表 11.3.2.2.1 を参照）。

投与期間中に過敏症がプラセボ群の 1 例（5.3%）で発現し、治験薬の投与を中止したが、試験は継続した。アニフロルマブ 300 mg 群では過敏症は認められなかった（Japanese sub-population results 表 11.3.2.2.6 を参照）。

投与期間中に注入に伴う反応がアニフロルマブ 300 mg 群の 1 例（4.2%）及びプラセボ群の 2 例（10.5%）に発現した（Japanese sub-population results 表 11.3.2.2.6 を参照）。

悪性疾患

04 試験の日本人集団では、投与期間中の悪性腫瘍の報告はなかった（Japanese sub-population results 表 11.3.2.2.1 を参照）。

2.5.5.3.1.6 特定の患者集団及び状況下における安全性

本概括評価の本体の 2.5.5.3.1.6 項を参照されたい。

2.5.5.3.2 アニフロルマブ 300 mg IV Q4W の長期安全性データ（最長 4 年間曝露）

09 試験の中間安全性データをまとめた治験総括報告書を第 5 部 3.5.1 項に添付する。

2.5.5.4 臨床検査、バイタルサイン、及び心電図

04 試験の日本人集団では、いずれの血液学的検査項目とも、ベースラインからの平均変化量に臨床的に意義のある傾向は認められなかった。SLE 患者ではリンパ球の減少がよくみられるが、投与 52 週目でのリンパ球数のベースラインからの平均変化量は、アニフロルマブ 300 mg 群 0.489 GI/L、プラセボ群 0.032 GI/L であった（Japanese sub-population results 表 11.3.7.1.1 を参照）。リンパ球数が 0.5 GI/L 以下であった患者は、アニフロルマブ 300 mg 群の 16.7%（4/24 例）、プラセボ群の 36.8%（7/19 例）のみであった（Japanese sub-population results 表 11.3.7.1.2 を参照）。

血液生化学検査では、ベースラインからの平均変化量に臨床的に意義のある傾向は認められなかった（Japanese sub-population results 表 11.3.7.1.1 を参照）。

ベースラインの尿検査結果が陰性で、最終評価時に陽性へ変化した患者はいなかった（Japanese sub-population results 表 11.3.7.1.5 を参照）。アニフロルマブ 300 mg 群では尿中蛋白及

び赤血球数で、事前に設定した基準値範囲からの逸脱が認められた（Japanese sub-population results 表 11.3.7.1.6 を参照）。

臨床的に重要な可能性のある拡張期血圧の変化（≤50 mmHg、及び≤50 mmHg かつベースラインから≥10 mmHg の低下）、及び収縮期血圧の変化（≤90 mmHg）を示した患者の割合は、投与群間で同程度であった（Japanese sub-population results 表 11.3.8.2 を参照）。

ベースラインの心電図所見が正常で、投与 52 週時に異常（臨床的に重要でない QTcF の 30 ms 以上の増加）を示した患者は各群 1 例であった（Japanese sub-population results 表 11.3.8.5 を参照）。

2.5.5.5 免疫原性／安全性

04 試験の日本人集団では、投与期間中に 4 例（アニフロルマブ 300 mg 群 1 例、プラセボ群 3 例）が抗薬物抗体（ADA）陽性となった。ADA 陽性例のうち、プラセボ群で重篤な有害事象が 1 例、治験薬の投与中止に至った有害事象が 2 例に発現した（Japanese sub-population results 表 11.3.2.1.13 を参照）。アニフロルマブに対する ADA の有無と有害事象発現との間に、明らかな傾向やパターンは認められなかった。しかし、ADA 陽性例が少数であったことから、明確な結論は導き出せない。

2.5.5.6 副作用

本概括評価の本体の 2.5.5.6 項を参照されたい。

2.5.5.7 市販後安全性報告

本概括評価の本体の 2.5.5.7 項を参照されたい。

2.5.5.8 中等症から重症の SLE 患者におけるアニフロルマブ 300 mg IV Q4W の安全性プロファイル関する結論

04 試験の日本人集団における安全性プロファイルは、04 試験の全体集団と同様であった。全体集団と比較して、日本人集団に特有の安全性上の問題は認められなかった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 医療上のアンメットニーズ

本概括評価の本体の 2.5.6.1 項及び本補遺の 2.5.1.3.2 項を参照されたい。

2.5.6.2 ベネフィット

04 試験の日本人集団における有効性の主要評価項目及び副次的評価項目の結果は、いずれも概ね 04 試験の全体集団と同様であった。

日本人集団では、プラセボ群と比較して総じて数値的に高い有効性の結果が、アニフロルマブ 300 mg 群で認められた。

- 投与 52 週目の BICLA 達成率は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で数値的に高かった（アニフロルマブ 300 mg 群 50.0%［12/24 例］、プラセボ群 15.8%

［3/19 例］、差 34.2%、95% CI 6.9, 61.5）。アニフロルマブ群で高い BICLA 達成率を示したことは、全体集団で認められた結果と一貫していた。

- 重要な副次的評価項目の結果は、概ね全体集団の結果と一貫していた。投与 52 週目の OCS 減量及び圧痛・腫脹関節数の減少を除き、各重要な副次的評価項目でアニフロルマブ 300 mg の方が数値的に高い達成率を示した。投与 52 週目の OCS 減量達成率は投与群間で差は認められなかったが、ベースラインで OCS 用量が 10 mg/日以上であった患者数が少なかったため、結果の解釈には注意が必要である。活動性関節数に関してはベースラインで腫脹及び圧痛関節数が各 6 カ所以上であった被験者数が極めて少なく、評価困難であった。

2.5.6.3 リスク

04 試験の日本人集団における安全性プロファイルは、04 試験の全体集団と同様であった。全体集団と比較して、日本人集団に特有の安全性上の問題は認められなかった。

2.5.6.4 ベネフィット-リスク評価

日本人集団における、アニフロルマブのベネフィット-リスク・プロファイルの評価は、04 試験の日本人集団のデータを用いた。また、04 試験の全体集団と日本人集団との一貫性についても評価した。

04 試験の全体集団において、標準治療を受けている中等症から重症の重症度を示す成人 SLE 患者にアニフロルマブ 300 mg を Q4W で 52 週間（計 13 回）IV 投与したとき、プラセボと比較して、全体的な疾患活動性の低下において統計学的有意かつ臨床的意義のあるベネフィットが得られた。

日本人集団において、投与 52 週目の BICLA 達成率は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で高かった。重要な副次的評価項目のうち、SLE フレアではプラセボ群と比較してアニフロルマブ群で数値的な改善を示した。投与 12 週目の CLASI 活動性スコアでみた皮膚病変、OCS 減量や活動性関節数などについては、評価可能な被験者数が限られていたため解釈が困難であったが、日本人集団における有効性の主要評価項目及び副次的評価項目の結果は、概ね全体集団の結果と一貫していた。

また、アニフロルマブの安全性プロファイルは、04 試験の日本人集団と全体集団で同様であり、全体集団と比較して日本人集団に特有の安全性上の問題は認められなかった。

以上のことから、日本人 SLE 患者に対する臨床推奨用法・用量は、全体集団の結果に基づき設定した臨床推奨用法・用量と同様に「アニフロルマブ 300 mg を Q4W で IV 投与」が適切と考えられ、全体集団と同様、「アニフロルマブ 300 mg を Q4W で IV 投与」は日本人 SLE 患者に対する有効かつ安全な新たな治療選択肢になると考えられる。

2.5.7 参考文献

Hoffman et al 2017

Hoffman RW, Merrill JT, Alarcón-Riquelme MME, Petri M, Dow ER, Nantz E, et al Gene expression and pharmacodynamic changes in 1,760 systemic lupus erythematosus patients from two phase III trials of BAFF blockade with tabalumab. Arthritis Rheumatol. 2017;69(3):643-54.

Kennedy et al 2015

Kennedy WP, Maciuca R, Wolslegel K, Tew W, Abbas AR, Chaivorapol C, et al. Association of the interferon signature metric with serological disease manifestations but not global activity scores in multiple cohorts of patients with SLE. Lupus Sci Med. 2015;2(1):e000080.

Tanaka 2010

Tanaka Y. State-of-the-art treatment of systemic lupus erythematosus. Int J Rheum Dis. 2020;23(4):465-71.

Yao et al 2010

Yao Y, Higgs BW, Richman L, White B, Jallal B. Use of type I interferon-inducible mRNAs as pharmacodynamic markers and potential diagnostic markers in trials with sifalimumab, an anti-IFNα antibody, in systemic lupus erythematosus. Arthritis Res Ther. 2010;12(Suppl 1):S6.

SLE 診療ガイドライン 2019

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策事業 自己免疫疾患に関する調査研究（自己免疫班），日本リウマチ学会 編．全身性全身性エリテマトーデス診療ガイドライン 2019．東京：南山堂；2019.

麻生 2019

麻生邦之，渥美達也．全身性エリテマトーデス．医学と薬学．2019；76(10)：1403-10.

石井 2020

石井智徳．全身性エリテマトーデス．カレントテラピー．2020；38(5)：422-6.

カルデナス 2019

カルデナス暁東，田中克子．日本国内の外来通院の全身性エリテマトーデス成人期患者の生活における困難と自己管理の現状に関する文献検討．大阪医科大学看護研究雑誌．2019；9：65-72.

厚生労働省 2015

厚生労働省．特定疾患医療受給者証所持者数．平成 26 年度衛生行政報告例の概況．2015；[internet] [cited 10 September 2020]. Available from: https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/eisei_houkoku/14/index.html.

田中 2019

田中良哉．成人全身性エリテマトーデス．日本臨牀．2019；77(3)：420-7.

中山田 2019

中山田真吾，田中良哉．全身性エリテマトーデス．炎症と免疫．2019；27(4)：305-9.

難病情報センター

公益財団法人難病医学研究財団/難病情報センター.

特定医療費（指定難病）受給者証所持者数 [internet] [cited 10 September 2020]. Available from: https://www.nanbyou.or.jp/entry/5354.

全身性エリテマトーデス [internet] [cited 10 September 2020]. Available from: https://www.nanbyou.or.jp/entry/53.

全身性エリテマトーデス [internet] [cited 10 September 2020]. Available from: https://www.nanbyou.or.jp/entry/215.

保田 2020

保田晋助．今後期待される SLE の新規治療 炎症と免疫．2020；28(3)：229-34.