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]

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法
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
2.7.1.1　背景及び概観 5
2.7.1.1.1　緒言 5
2.7.1.1.1.1　原薬 5
2.7.1.1.1.2　製剤開発 5
2.7.1.1.2　分析法 7
2.7.1.1.2.1　原薬及び製剤の分析法 7
2.7.1.1.2.2　生体試料の分析法 7
2.7.1.1.2.2.1　血清中アニフロルマブ濃度の分析法 7
2.7.1.1.2.2.2　4 遺伝子による I 型 IFN 誘導遺伝子発現の分析法 8
2.7.1.1.2.2.3　21 遺伝子による I 型 IFN 誘導遺伝子薬力学マーカー分析法 10
2.7.1.1.2.2.4　抗アニフロルマブ抗体の分析法 12
2.7.1.1.2.2.5　ADA 中和活性の *in vitro* 評価 17
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 18
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 18
2.7.1.4　付録 18
2.7.1.4.1　生物薬剤学に関する第 I 相試験の概要表 18
2.7.1.4.2　PK、PD 及び ADA を評価した臨床試験の概要表 19
2.7.1.4.3　臨床試験で用いた分析法概要 22

表目次

表 1　製剤開発の要約 6
表 2　血清中アニフロルマブ濃度の分析法 7
表 3　ADA のスクリーニング／特異性確認アッセイ及び中和抗体測定法における感度及び drug tolerance 15
表 4　PK、PD 及び ADA を評価した臨床試験の概要表 19
表 5　アニフロルマブ濃度測定に用いた分析法及びバリデーション報告書 22
表 6　4 種類の I 型 IFN 誘導遺伝子測定に用いた分析法及びバリデーション報告書 23
表 7　21 種類の I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカー測定に用いた分析法及びバリデーション報告書 23
表 8　ADA 測定に用いた分析法及びバリデーション報告書 24
表 9　nAb 測定に用いた分析法及びバリデーション報告書 24

図目次

図 1　I 型 IFNGS スコアの二峰性分布（1013 試験）..... 9
図 2　5 遺伝子及び 21 遺伝子による I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーのベースライン時の相関（試験 MI-CP180）..... 11
図 3　5 遺伝子及び 21 遺伝子による I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーのアニフロルマブ投与後の相関（試験 MI-CP180）..... 12

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：抗薬物抗体
B-IFNAR1	Biotinylated interferon alpha receptor 1
CP	Cutpoint：カットポイント
CPF	Cutpoint factor：カットポイントファクター
CV	Coefficient of variation：変動係数
ECL	Electrochemiluminescent：電気化学発光
IFN	Interferon：インターフェロン
IFNAR1	Subunit 1 of the type I interferon receptor：I 型インターフェロン受容体のサブユニット 1
IFNGS	IFN gene signature：IFN 誘導遺伝子発現
IV	Intravenous：静脈内
LLOQ	Lower limit of quantitation：定量下限
mAb	Monoclonal antibody：モノクローナル抗体
MSD	Meso Scale Discovery
nAb	Neutralizing antibody：中和抗体
pAb	Polyclonal antibody：ポリクローナル抗体
PCR	Polymerase chain reaction：ポリメラーゼ連鎖反応
PD	Pharmacodynamic(s)：薬力学
PK	Pharmacokinetic(s)：薬物動態
SLE	Systemic lupus erythematosus：全身性エリテマトーデス
ST-IFNAR1	Sulfo-TAG-labeled human type 1 soluble interferon alpha receptor：sulfo-TAG 標識 IFNAR1
TLDA	TaqMan low-density array
TM	Triple mutation：3 つのアミノ酸変異
ULOQ	Upper limit of quantitation：定量上限

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 緒言

アニフロルマブは、I 型インターフェロン（IFN）受容体のサブユニット 1（IFNAR1）に結合するヒト免疫グロブリン G1 kappa（IgG1κ）モノクローナル抗体（mAb）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 のシグナル伝達を阻害する。また、アニフロルマブと IFNAR1 の結合は、IFNAR1 を細胞表面から内在化させ、細胞表面の利用可能な IFNAR1 量を低下させる。受容体を介した I 型 IFN シグナル伝達の遮断により、I 型 IFN 応答遺伝子発現並びに下流の炎症性及び免疫学的プロセスが阻害される（Riggs et al 2018）。

アニフロルマブの原薬及び製剤開発をそれぞれ 2.7.1.1.1.1 項及び 2.7.1.1.1.2 項に示し、臨床試験で用いた分析法を 2.7.1.1.2 項に記載する。

2.7.1.1.1.1 原薬

原薬製造、並びにプロセス 1 製剤（毒性試験及び初期臨床試験用製剤）からプロセス 2 製剤（臨床試験用製剤）及びプロセス 3 製剤（臨床試験用及び市販用製剤）へのプロセス変更については第 3 部 3.2.S.2.6.3.1 項及び S.2.6.2 項に要約した。

プロセス 1 製剤、プロセス 2 製剤及びプロセス 3 製剤に用いた原薬の比較は第 3 部 3.2.S.2.6.3.3 項に要約した。主要な臨床試験で用いたプロセス 2 製剤及び市販用製剤のプロセス 3 製剤の原薬比較は第 3 部 3.2.S.2.6.3.4 項に要約した。全ての結果は同等性／同質性の評価基準に適合した。

2.7.1.1.1.2 製剤開発

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。投与経路（静脈内［IV］）及び用法に基づき、2～8℃の保存条件で少なくとも [redacted] 年間安定な液剤を製剤開発の目標とした。開発過程を通して用いた製剤処方の概要を表 1 に示し、詳細は第 3 部 3.2.P.2.2 項に記載した。

市販用製剤の開発試験では、pH、緩衝液の種類・濃度、賦形剤の種類・濃度及びタンパク質濃度について検討し、製剤の品質を評価した（第 3 部 3.2.P.2.2 項参照）。

アニフロルマブ製剤は、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。表示量 300 mg 製剤の表示充填量は 2.0 mL であり、アニフロルマブ（150 mg/mL）、L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、L-リシン塩酸塩、トレハロース水和物及びポリソルベート 80 を含有し、pH は 5.9 である。

臨床開発中に使用した製剤は市販予定製剤と同等／同質であった（第 3 部 3.2.P.2.3.3 項参照）。

表 1　　製剤開発の要約

	Process 1	Process 1	Process 2	Process 3 Clinical and Commercial
Dosage form	Liquid in vial		Liquid in vial	Liquid in vial
Protein concentration	20 mg/mL	100 mg/mL	150 mg/mL	150 mg/mL
Formulation	[redacted] mM histidine/histidine-HCl, [redacted]% (w/v) lysine-HCl, [redacted]% (w/v) polysorbate 80, pH [redacted]	[redacted] mM histidine/histidine-HCl, [redacted] mM trehalose dihydrate, [redacted]% (w/v) polysorbate 80, pH [redacted]	[redacted] mM L-histidine/L-histidine HCl monohydrate, [redacted] mM L-lysine HCl, [redacted] mM trehalose dihydrate, [redacted]% (w/v) polysorbate 80, pH [redacted]	25 mM L-histidine/L-histidine HCl monohydrate, 50 mM L-lysine HCl, 130 mM trehalose dihydrate, 0.05% (w/v) polysorbate 80, pH 5.9
Nominal volume	1.0 mL		1.0 mL and 2.3 mL	2.0 mL
Primary container	[redacted] 3 cc vial		[redacted] 3 cc vial	[redacted] 2R vial
Primary closure	13 mm, [redacted], Gray, [redacted], [redacted]		13 mm, [redacted], Gray, [redacted], [redacted]	13 mm, [redacted], Gray, [redacted], [redacted]
Overseal	[redacted] 13mm [redacted] seal		[redacted] 13mm [redacted] seal	[redacted] 13mm [redacted] seal
Studies	MI-CP180	D3461C00002 CD-IA-MEDI-546-1013 CD-IA-MEDI-546-1145	CD-IA-MEDI-546-1145, D3461C00004, D3461C00005, D3461C00006, D3461C00007, D3461C00008, D3461C00009	D3461C00009

w/v　weight/volume

2.7.1.1.2 分析法

2.7.1.1.2.1 原薬及び製剤の分析法

原薬及び製剤の分析法の詳細は、それぞれ第 3 部 3.2.S.4.2 項及び 3.2.P.5.2 項を参照のこと。

2.7.1.1.2.2 生体試料の分析法

2.7.1.1.2.2.1 血清中アニフロルマブ濃度の分析法

血清試料

血清中アニフロルマブ濃度評価用の血液試料は、各治験実施計画書で設定したスケジュールに従い採取した（付録の表 4 参照）。

MI-CP180 試験における血清試料は MedImmune（Gaithersburg, Maryland, USA）で確立した電気化学発光（ECL）免疫測定法（定量下限［LLOQ］20 ng/mL）を用い測定した（MedImmune SOP CT-050158、付録の表 5 参照）。同じ分析法を、CD-IA-MEDI-546-1013 試験（これ以降「1013 試験」）、CD-IA-MEDI-546-1145 試験（1145 試験）、D3461C00002 試験（日本における第 II 相試験「02 試験」）及び D3461C00006 試験（06 試験）で用いた。第 II 相試験の D3461C00008 試験（08 試験）及び第 III 相試験（D3461C00004 試験「04 試験」、D3461C00005 試験「05 試験」及び D3461C00009 試験［09 試験］）における血清試料は [redacted] 社（[redacted], [redacted], USA; method ICD 622）で測定した（付録の表 5 参照）。各分析法を表 2 に要約する。

表 2 血清中アニフロルマブ濃度の分析法

Method	Site	Report No.[a]	LLOQ ng/mL	Validated range ng/mL	Study numbers
ECL immunoassay with MSD					
CT-050158	MedImmune	CTVR-0059	20	20 to 1280	MI-CP180, CD-IA-MEDI-546-1013, CD-IA-MEDI-546-1145, D3461C00002, D3461C00006
ICD 622	[redacted]	REWL2 and REWL5	20	20 to 1280	D3461C00004, D3461C00005, D3461C00008 D3461C00009

[a] Refers to Method Validation Report and any subsequent amendments/addenda located in Module 5.3.1.4.
ECL Electrochemiluminescent; LLOQ Lower limit of quantitation; MSD Meso Scale Discovery

血清中アニフロルマブ濃度分析法：ECL 免疫測定法

全ての臨床試験において血清中アニフロルマブ濃度は ECL 免疫測定法を用いて評価した。ストレプトアビジンでコーティングした Meso Scale Discovery（MSD）社のマイクロプレートにビオチン化 IFNAR1（B-IFNAR1）を固定することによりアニフロルマブを捕捉した。その後、アニフロルマブの Fc 領域の 3 つのアミノ酸変異（TM）に直接結合するルテニウム（sulfo-TAG）標識抗アニフロルマブ抗体を用いてアニフロルマブを検出した。概略を以下に記載する。ストレプトアビジンでコーティングした MSD 社のマイクロプレートを MSD blocker A でブロッキングし、洗浄後、測定緩衝液で希釈した B-IFNAR1 を添加して室温でインキュベーションした。アニフ

ロルマブ標準液をプール血清で希釈し、標準試料（5～5120 ng/mL）及び対照試料を調製した。プレート洗浄後、測定緩衝液で希釈した標準試料、対照試料及び試験試料を添加して室温でインキュベーションした。プレート洗浄、抗 TM sulfo-TAG 標識抗アニフロルマブ抗体を測定緩衝液で希釈して添加後、室温でインキュベーションした。洗浄後、2X read buffer T solution を添加し、MSD Imager を用いて ECL のカウントを測定した。Medimmune での測定では重みつき 4 パラメータロジスティック式を、[redacted] 社での測定では重みつき 5 パラメータロジスティック式を用い、回帰曲線からアニフロルマブ濃度を算出した。

バリデーションは MedImmune で血清を用いて実施した（バリデーション報告書 CTVR-0059）。健康被験者、強皮症患者及び全身性エリテマトーデス（SLE）患者の試料を用い、真度、直線性、精度、特異性及び選択性を評価し、また血清中アニフロルマブの安定性を種々の条件下で評価した。定量上限（ULOQ）を超える試料の希釈の妥当性、高濃度でのフック効果、抗薬物抗体（ADA）干渉の可能性も同様に評価した。本測定法の LLOQ は 20 ng/mL、ULOQ は 1280 ng/mL であった。

本測定法はその後 [redacted] 社に移管され、再バリデーションを実施した（バリデーション報告書 REWL2 及び REWL5）。両測定施設間で、定量範囲を通して測定結果は同等であり、測定は両施設で適切に実施可能なことが示された（バリデーション報告書 REWL2）。

2.7.1.1.2.2.2　4 遺伝子による I 型 IFN 誘導遺伝子発現の分析法

4 遺伝子による I 型 IFN 誘導遺伝子発現（IFN gene signature、以下 IFNGS）分析用の血液試料は、1013 試験、02 試験、04 試験、05 試験及び 08 試験のスクリーニング時、並びに 1145 試験の投与 1 日目（1013 試験の延長試験）に採取した。本分析用の血液試料は全ての臨床試験で PAXgene RNA 試験管に採取した。

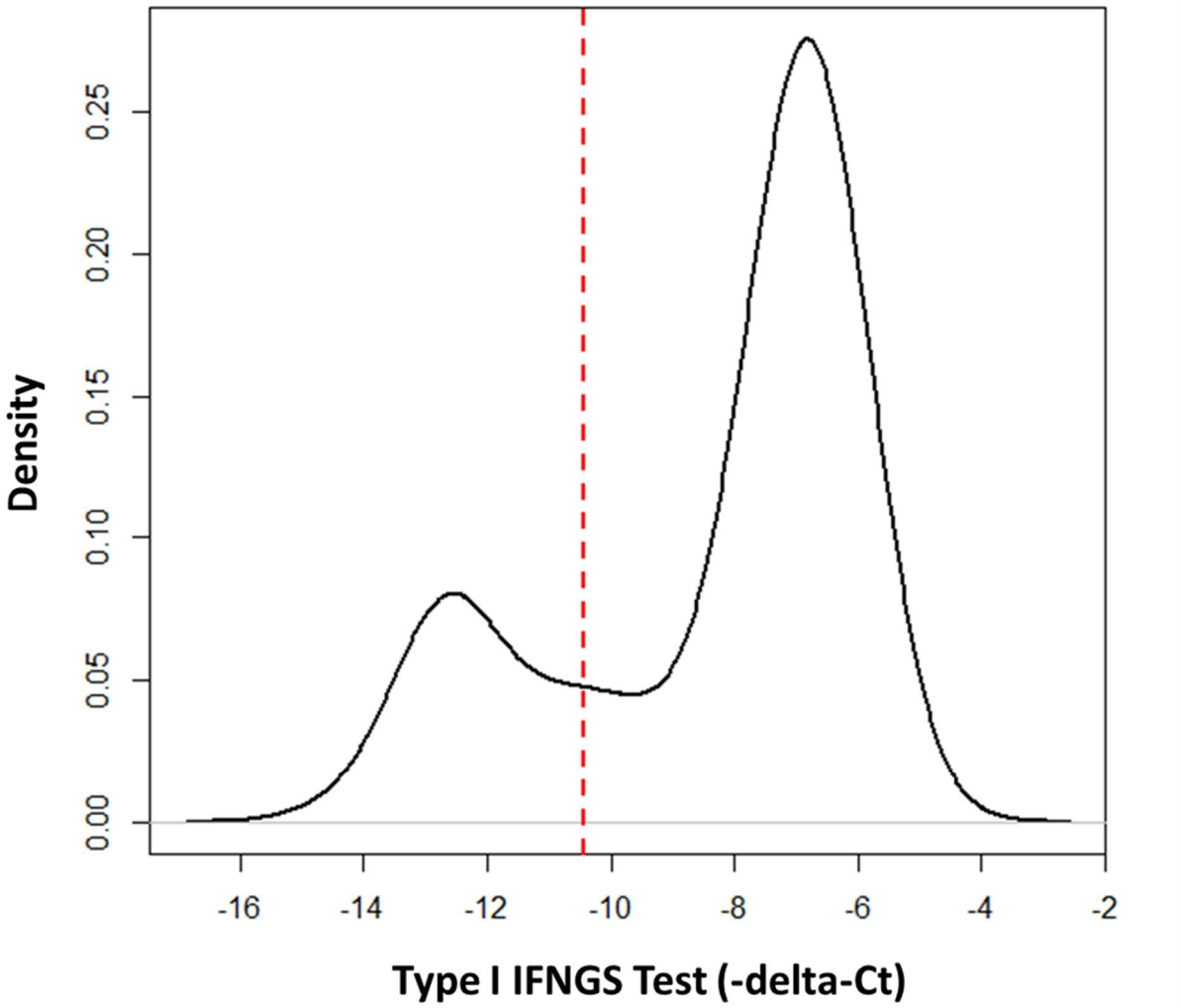
ベースライン時の I 型 IFNGS のスコア高値及び低値患者を分類するため、I 型 IFN で誘導される 4 種類の遺伝子（IFI27、IFI44、IFI44L 及び RSAD2）を I 型 IFN による発現調節を受けない 3 種類のハウスキーピング遺伝子（18S、ACTB 及び GAPDH）を対照として I 型 IFNGS のスコアを求めた。分析法は MedImmune で開発し、[redacted] 社でバリデーションを実施し（バリデーション報告書 140029）、その後 [redacted] 社に移管した（バリデーション報告書 DHF-11-1023-DOU-050-01 及び DHF-150-DOU-060-01）。4 遺伝子の IFNGS の分析は、02 試験、1013 試験及び 1145 試験では [redacted] 社で実施し、04 試験、05 試験、08 試験及び 09 試験では [redacted] 社で実施した（付録の表 6）。[redacted] 社から [redacted] 社に移管する際の施設間バリデーションでは、一致率 90%以上の基準を満たした。

I 型 IFNGS の分析方針及びカットオフポイントの設定

I 型 IFN で誘導される 4 遺伝子の過剰発現量に基づき I 型 IFNGS を評価した。4 遺伝子（IFI27、IFI44、IFI44L 及び RSAD2）と I 型 IFN による発現調節を受けない 3 種類のハウスキーピング遺伝子（18S、ACTB 及び GAPDH）の発現量を比較した。

上記の測定結果をスコアとして示し、I 型 IFNGS スコアによりスコア高値患者とスコア低値患者の 2 グループに分類した。スコアは二峰性分布を示し、カットオフポイントを二峰性分布の谷間の値に設定した（図 1、Higgs et al 2011、Yao et al 2009、Yao et al 2010）。第 II 相試験の 1013 試験におけるスコア高値及び低値患者サブグループの SRI(4)達成率から、カットオフポイントは妥当であり、スコア評価による分類はアニフロルマブ投与によりベネフィットのある SLE 患者を見分ける評価法として妥当であると考えられた。第 III 相試験においても同じカットオフポイントを用いて評価した。

図 1　　I 型 IFNGS スコアの二峰性分布（1013 試験）



Distribution of the results from the type I IFNGS test in 304 SLE patients enrolled in the phase II study 1013 measured at baseline. The type I IFNGS test readout is a -delta-Ct, which is calculated for each patient as the difference between the median expression of 4 type I IFN-inducible transcripts and the median expression of housekeeping control genes. The cut-off point for an SLE patient to be considered type I IFNGS test high was identified at a value of -10.45 (red dotted line). Patients with this value or lower are scored as IFNGS test high and represented by the rightmost density in the figure. Patients scored as type I IFNGS test low are represented by the leftmost density in the figure. The x axis shows the -delta-Ct values and the y axis shows the density of values for each interval on the x-axis. Two distributional modes are illustrated, indicating a clear partitioning between the SLE populations of type I IFN test high and IFN test low.
IFN　interferon; IFNGS　interferon gene signature; SLE　systemic lupus erythematosus.

I 型 IFNGS スコアの結果は第 II 相及び第 III 相試験で SLE 患者の無作為割付けする際に投与群間のバランスをとるために用いた。第 III 相試験では、全集団だけでなく、スコアが継続して高値を示すサブグループにおいてもアニフロルマブの有用性について評価した。

2.7.1.1.2.2.3 21 遺伝子による I 型 IFN 誘導遺伝子薬力学マーカー分析法

試料

21 遺伝子による I 型 IFN 誘導遺伝子薬力学（PD）マーカー分析用の血液試料を各治験実施計画書で設定したスケジュールに従い採取した（付録の表 4）。本分析用の血液試料は全ての臨床試験で PAXgene RNA 試験管に採取した。

21 遺伝子による I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカー分析法は MedImmune で開発し、[redacted] 社でバリデーションを行った（バリデーション報告書 JA01693）。21 遺伝子による PD マーカー分析は、1013 試験、1145 試験、02 試験、06 試験及び 08 試験では [redacted] 社で実施し、04 試験、05 試験及び 09 試験では [redacted] 社で実施した（バリデーション報告書 1080805、付録の表 7）。測定施設間で測定方法及び用いた試薬は同じであった。

PD マーカーとした 21 種類の I 型 IFN で誘導される遺伝子の選択

臨床試験で評価可能な PD マーカーとして、I 型 IFN で誘導される遺伝子から 21 遺伝子を選択した（Yao et al 2009）。まず、3 例の健康なドナーから採取した全血を複数の I 型 IFN サブタイプで *ex vivo* 刺激することにより、807 種類の I 型 IFN 誘導遺伝子転写産物を同定した。これら 807 種類のうち、SLE 患者 41 例の全血では、110 種類の転写産物のサブセットが過剰発現していることが判明した（$p<0.05$、健康ドナーの 2 倍以上）。一方で、抗 IFN-αR mAb の非存在下又は存在下に SLE 患者の血清で刺激した健康ドナー末梢血単核球では 161 種類の別の転写産物サブセットがそれぞれ 2 倍以上に増加又は 70%以上抑制されていることが明らかとなった。161 種類と 110 種類の転写産物サブセット発現は 77 種類の転写産物が共通していた。これら 77 種類のうち、最も広範囲に過剰発現していた I 型 IFN で誘導される 21 遺伝子を臨床で検査可能な PD マーカーの候補として選択し、臨床での検査には、TaqMan 低密度アレイ（TDLA）をプラットホームとするハイスループットな TaqMan ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）を用いることが可能となった。

21 遺伝子による I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカー分析の PCR 法バリデーション

TaqMan TDLA をプラットホームとする PCR 法のバリデーションを行い、21 遺伝子による I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーを測定した（バリデーション報告書 JA01693）。

バリデーションの結果、RNA 100 ng の標準入力が最も低い変動係数（%CV）及び標準偏差を示した。主成分分析により、分散の 88.5%は対照試料の遺伝子発現の高低で説明可能であり、システム上の変動要因（測定日、オペレーター又は機器）によるものではなかった。測定日、オペレーター又は機器における%CV は 3%以下であった。本分析法はアニフロルマブに関連した PD 関連変化の評価法として適切と考えられた。

TaqMan PCR 法で測定した 21 遺伝子 PD マーカーのスコアは delta-delta Ct（ΔΔCt）法を用いて算出した。被験者毎に 21 種類の I 型 IFN で誘導される遺伝子について、3 種類のハウスキーピング遺伝子（18S、ACTB 及び GAPDH）の Ct 値の算術平均値と各遺伝子の Ct 値より ΔCt 値を算出した。次に各被験者における ΔΔCt 値を 21 遺伝子の ΔCt 値と同じプレートの対照試料のプール正常 RNA における 21 遺伝子の ΔCt 値の中央値の比較から算出した。正常 RNA 対照試料は、健康被験者 20 例の末梢血から単離した RNA をプールして調製し、凍結融解を最小にするため少量ずつ複数に分けて保存した。ΔΔCt 値を算出するため全ての測定プレートに正常 RNA 対照試料を含めた。21 遺伝子 PD マーカーの単位は fold change（プール正常 RNA 対照試料に対する相対比）であり、fold change は ΔΔCt 値から計算式（$=2^{-\Delta\Delta Ct}$）を用いて算出した。

また、21 遺伝子による I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーの投与前後の fold change の値を用い、ベースラインからの低下率を算出した。ベースライン時を 100%とし、次式に従い低下率を算出した。

100 - ([(Baseline-Week X) / Baseline] *100)

I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーのベースラインからの低下率をアニフロルマブの PD 評価の指標として用いた。

21 遺伝子による I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーはアニフロルマブの開発を通して PD 評価に用いた。ただし、強皮症患者を対象とした第 I 相試験 MI-CP180 では、強皮症患者で最も発現する 21 遺伝子中 5 遺伝子（IFI27、IFI44、IFI44L、RSAD2 及び IFI6）を探索的に評価した。5 遺伝子は 21 遺伝子のサブセットであるが、5 遺伝子による PD マーカーの評価法は上述の 21 遺伝子の PD マーカー評価法と同じであり、ベースライン時の 5 遺伝子及び 21 遺伝子は非常に高い相関（r=0.980、p<0.001）を示した（図 2）。また、アニフロルマブ投与後の 5 遺伝子及び 21 遺伝子を用いた低下率も非常に高い相関（r=0.972、p<0.001）を示した（図 3）。

図 2　　5 遺伝子及び 21 遺伝子による I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーのベースライン時の相関（試験 MI-CP180）

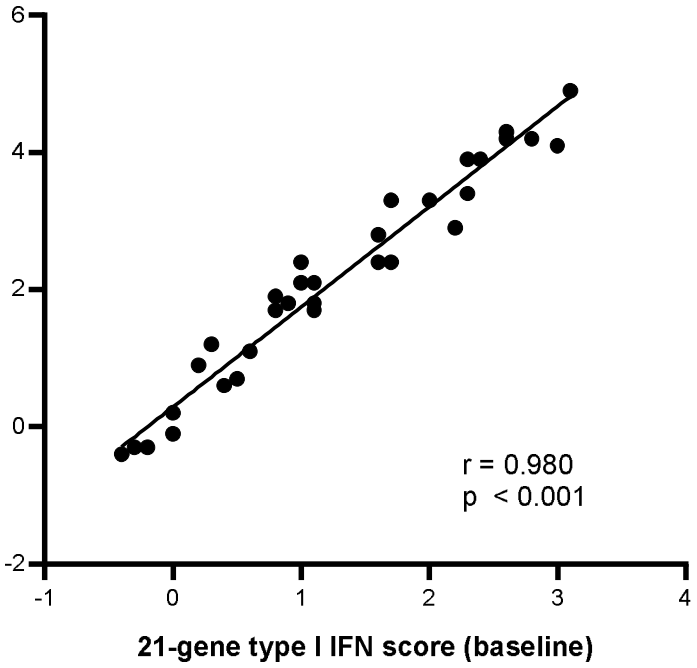
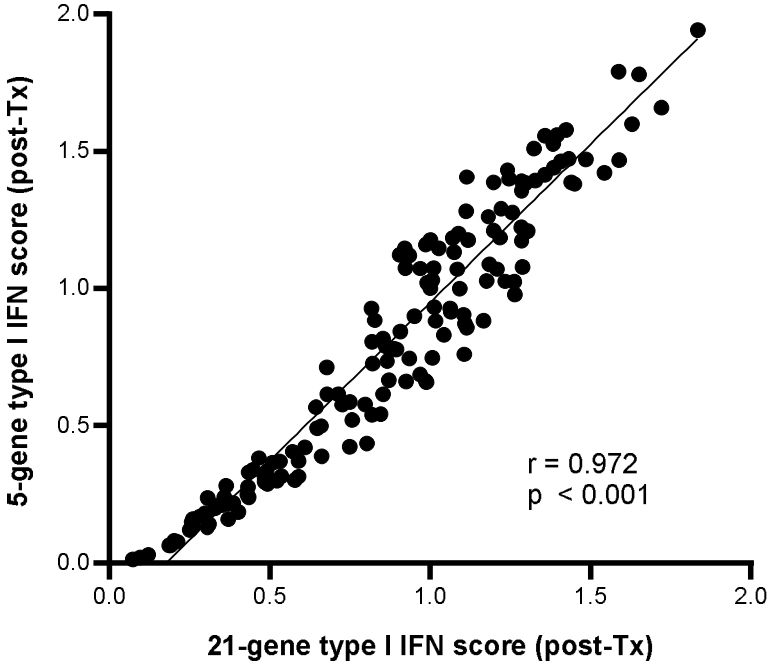


図 3　　5 遺伝子及び 21 遺伝子による I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーのアニフロルマブ投与後の相関（試験 MI-CP180）



2.7.1.1.2.2.4　抗アニフロルマブ抗体の分析法

ADA 分析用試料

アニフロルマブに対する ADA 分析用血液試料は、各治験実施計画書で設定したスケジュールに従い採取した（付録の表 4 参照）。

ADA 分析法は MedImmune で開発及びバリデーションを行った（Method CT-050159）。第 I 相及び第 II 相試験（第 I 相：MI-CP180 試験及び 06 試験、第 II 相：1013 試験、1145 試験及び 02 試験）の試料は MedImmune で評価した。また、[redacted] 社（[redacted], USA）で ADA 分析法の再バリデーションを実施し（[redacted] Method ICDIM 235）（付録の表 8 参照）、第 II 相試験（08 試験）及び第 III 相試験（04 試験、05 試験及び 09 試験）の試料は [redacted] 社で評価した。バリデーションでは、スクリーニングアッセイ及び特異性確認アッセイの選択性、特異性、感度、drug tolerance、精度、頑健性及び安定性について評価し、また抗体価測定の真度及び精度についても評価した。両施設のバリデーション結果より本分析法は適切であること、またテスト試料の結果から施設内及び施設間での一貫性が示された（バリデーション報告書 REWM2 Addendum 1）。

ADA 分析法

ADA 分析法の概要

検出（スクリーニングアッセイ）、特異性の確認（特異性確認アッセイ）及び半定量的な抗体価測定（抗体価アッセイ）の 3 段階で ADA を評価した。第 II 相試験（08 試験）及び第 III 相試験（04 試験、05 試験及び 09 試験）で ADA 陽性と確認された試料については、リガンド結合中和抗体（nAb）分析法により *in vitro* における中和活性も評価した。

ADA のスクリーニングアッセイは ECL 液相ブリッジング法を用い、全ての臨床試験で実施した。本検出法は MedImmune で開発・バリデーションを行い（バリデーション報告書 CTVR-0060 及び CTVR-0123）、その後 [redacted] 社に移管し、再バリデーションを行った（[redacted] Method ICDIM 235、バリデーション報告書 REWM2）。以下に概要を示す。

希釈した試料をビオチン標識アニフロルマブと sulfo-TAG 標識アニフロルマブの混合液中で一晩インキュベーションした。生成したビオチン標識アニフロルマブ－ADA－sulfo-TAG 標識アニフロルマブの複合体をストレプトアビジンでコートした MSD プレートで捕捉し、MSD Sector Imager で測定した。ECL 強度は試料中の ADA 量に比例した。ECL の平均値が各プレートで設定されている ECL のカットポイント（CP）以上となったときに、スクリーニングアッセイで ADA 陽性の可能性ありとした。

ADA 陽性の可能性がある試料は、特異性確認アッセイで再評価した。ここでは、陽性反応がアニフロルマブに特異的かどうかを確認するため、過剰量のアニフロルマブ存在下又は非存在下で試料を測定した。各試料における阻害率（%）を以下の式で算出し、阻害率が特異性確認アッセイの CP 以上の場合に、ADA 陽性反応の特異性が確認されたと判定した。

% Inhibition = (1-(mean ECL with anifrolumab/mean ECL without anifrolumab)) × 100%

抗体価アッセイは、ADA 陽性反応の特異性が確認された試料に対して実施した。陽性試料を 2 倍ずつ段階希釈し、陰性反応を示すまで繰り返した。本測定の最低希釈は 1:30（30 倍希釈）のため、ADA 陰性試料の抗体価は「<30」とした。

08 試験、04 試験、05 試験及び 09 試験の ADA 陽性反応の特異性が確認された試料に対し、*in vitro* における中和活性をリガンド結合 nAb 分析法で評価した。

ADA 分析法における CP の決定

スクリーニングアッセイ

スクリーニングアッセイでは、フローティング CP 法を採用し、陰性対照試料の平均 ECL 強度にスクリーニングのカットポイントファクター（CPF）を乗じた値をプレート毎にカットオフ値とした。各試料の ECL 強度の平均値が各プレートで設定される CP 以上となった場合、スクリーニングアッセイで陽性の可能性ありと判定した。試験 MI-CP180 の試料は MedImmune で測定し、強皮症患者 50 例の血清を用いて 200 回測定したバリデーションより、統計的に偽陽性率 5%となる値の CPF 1.32 を用いた。SLE 患者試験（1013 試験、1145 試験、02 試験及び 06 試験）の試料は MedImmune で測定し、1013 試験に登録された SLE 患者 305 例のベースラインの血清試料を用いたバリデーションより、統計的に偽陽性率 5%となる値の CPF 1.32 を用いた。[redacted] 社で実施した測定では（08 試験、04 試験、05 試験及び 09 試験）、05 試験に登録された SLE 患者 419 例のベースラインの血清試料を用いたバリデーションより、統計的に偽陽性率 5%となる値の CPF 1.30 を用いた（[redacted] Method ICDIM 235、バリデーション報告書 REWM2 Addendum 2）。各試験における CPF 及び報告書を表 3 に要約した。

特異性確認アッセイ

特異性確認アッセイの CP は、スクリーニングアッセイで陽性反応を示した試料がアニフロルマブ特異的かどうかを確認するため、過剰量のアニフロルマブ存在下で反応を阻害する最小レベルとした。試験 MI-CP180 の試料は MedImmune で測定し、強皮症患者 50 例の血清を用いて 200 回測定したバリデーションより、統計的に偽陽性率 1%となる値の CPF 28.0%を用いた。SLE 患者試験（1013 試験、1145 試験、02 試験及び 06 試験）の試料は MedImmune で測定し、1013 試験に登録された SLE 患者 305 例のベースラインの血清試料を用いたバリデーションより、統計的に

偽陽性率 1%となる値の CPF 28.7%を用いた。[redacted]社で実施した測定では（08 試験、04 試験、05 試験及び 09 試験）、05 試験に登録された SLE 患者 419 例のベースラインの血清試料を用いたバリデーションより、統計的に偽陽性率 1%となる値の CPF 35.7%を用いた（バリデーション報告書 REWM2 Addendum 2）。各試験における CPF 及び報告書を表 3 に要約した。

表 3　　ADA のスクリーニング／特異性確認アッセイ及び中和抗体測定法における感度及び drug tolerance

Study No.	Method	Study validation report [a]	CP samples	CP (FP rate)	Statistical report	Sensitivity [b]	Drug Tolerance [b]
ADA screening assay							
MI-CP180	CT-050159	CTVR-0060	200 values from 50 drug-naïve purchased scleroderma patient samples	1.32 (5%)	CTL-MEDI546_LMZ-001	14.33 ng/mL	250 ng/mL detected in presence of 25-50 µg/mL drug
CD-IA-MEDI-546-1013, CD-IA-MEDI-546-1145, D3461C00002, D3461C00006	CT-050159	CTVR-0123	305 values from 305 drug-naïve SLE patients from study 1013	1.32 (5%)	CTL-MEDI-546_JZ-003	31.25 ng/mL	250 ng/mL detected in the presence of 10 µg/mL drug
D3461C00008, D3461C00004, D3461C00005 D3461C00009	ICDIM 235	REWM2	419 values from 419 drug naïve SLE patients in study 05	1.30 (5%)	CTL-MEDI-546_PR-006	16.9 ng/mL	125 ng/mL detected in presence of 25 µg/mL drug
ADA confirmatory assay							
MI-CP180	CT-050159	CTVR-0060	200 values from 50 drug-naïve purchased scleroderma patient samples	28.0% inhibition (1%)	CTL-MEDI546_LMZ-002	ND	ND
CD-IA-MEDI-546-1013, CD-IA-MEDI-546-1145, D3461C00002, D3461C00006	CT-050159	CTVR-0123	305 values from 305 drug-naïve SLE patients from study 1013	28.7% inhibition (1%)	CTL-MEDI-546_JZ-004	ND	ND
D3461C00008, D3461C00004, D3461C00005 D3461C00009	ICDIM 235	REWM2	419 values from 419 drug naïve SLE patients in study 05	35.7% inhibition (1%)	CTL-MEDI-546_PR-007	<11.1 ng/mL	62.5 ng/mL detected in presence of 25 µg/mL drug
Ligand-binding nAb screen assay							

表 3　　ADA のスクリーニング／特異性確認アッセイ及び中和抗体測定法における感度及び drug tolerance

Study No.	Method	Study validation report [a]	CP samples	CP (FP rate)	Statistical report	Sensitivity [b]	Drug Tolerance [b]
D3461C00008, D3461C00004, D3461C00005 D3461C00009	ICDIM 236	REWN2	200 values from 50 drug naïve purchased SLE patient samples	0.88 (1%)	CTL-MEDI-546_PR-003	<115 ng/mL	250 ng/mL detected in presence of 0.1 µg/mL drug

[a] Refer to Method Validation Report and any subsequent amendments/addenda located in CTD Module 5.3.1.4.

[b] Estimated using a goat anti-anifrolumab idiotype pAb (lot [redacted]) surrogate control.

CP cutpoint; FP false positive; ND not done; SLE systemic lupus erythematosus

スクリーニングアッセイにおける感度及び drug tolerance

スクリーニングアッセイにおける感度及び drug tolerance は、代替的な ADA コントロールであるヤギ抗アニフロルマブイディオタイプポリクローナル抗体（pAb、ロット番号 [redacted]）を用いて評価した。pAb を用いた感度及び drug tolerance の結果を表 3 に示す。

感度は各プレートの CP で陽性と判定される ADA コントロールの最低濃度とした。pAb ADA コントロールを用いた感度は 14.33 ng/mL（MI-CP180 試験）、31.25 ng/mL（1013 試験、1145 試験、02 試験及び 06 試験）、16.9 ng/mL（08 試験、04 試験、05 試験及び 09 試験）であった。

Drug tolerance は ADA 検出に対するアニフロルマブの影響を評価したものであり、アニフロルマブ存在下で陽性と判定される ADA コントロールの最低濃度とした。200 倍超のアニフロルマブを含むヒト血清で pAb ADA コントロールを検出可能であった（アニフロルマブ 25～50 µg/mL 存在下で 125 ng/mL 検出［MI-CP180 試験］、同じく 10 µg/mL 存在下で 250 ng/mL 検出［1013 試験、1145 試験、02 試験及び 06 試験］、同じく 25 µg/mL 存在下で 125 ng/mL 検出［08 試験、04 試験、05 試験及び 09 試験］）。以上、本 ADA 分析法は感度が高く十分な drug tolerance があり、偽陰性はほとんど生じないと考えられた。

特異性確認アッセイにおける感度及び drug tolerance

特異性確認アッセイにおける感度及び drug tolerance についても上記と同じく pAb ADA コントロールを用いて評価した（バリデーション報告書 REWM2 Addendum 1）。特異的確認アッセイにおける平均感度は<11.1 ng/mL（分析者 2 名による 6 回の 2 段階希釈から算出）であった（08 試験、04 試験、05 試験及び 09 試験）。特異的確認アッセイにおける感度はスクリーニングアッセイにおける感度（平均 16.9 ng/mL）と同程度であった。pAb を用いた感度及び drug tolerance の結果を表 3 に示した。

特異的確認アッセイにおける drug tolerance もスクリーニングアッセイと同様の方法で実施した。前提として 300 mg 投与群のトラフ濃度を約 11 µg/mL としたとき、アニフロルマブ 25.0 µg/mL（前提トラフ濃度の約 2 倍）存在下で、62.5 ng/mL の pAb ADA コントロールを陽性として確認可能であり、200 倍超のアニフロルマブ存在下で ADA 検出に十分な感度を示した。

2.7.1.1.2.2.5 ADA 中和活性の *in vitro* 評価

中和活性 *in vitro* 評価用試料

ADA 評価用の血液試料は、第 II 相試験（08 試験）及び第 III 相試験（04 試験、05 試験及び 09 試験）の治験実施計画書で設定したスケジュールに従い採取した（付録の表 4 参照）。これらの試験でアニフロルマブに対する ADA が特異性確認アッセイで陽性となった全試料を対象に nAb を用いた *in vitro* での中和活性評価を行った。

MedImmune で開発・バリデーションした ECL リガンド結合法を用いて試料を測定した。測定は [redacted] 社で行い、[redacted] 社に移管時に測定施設（[redacted], USA）で再バリデーションを実施した（付録の表 9 参照）。

リガンド結合中和抗体測定法

測定法概要

アニフロルマブに対する nAb 評価のため、競合的リガンド結合測定法を MedImmune で開発し、[redacted] 社に移管してバリデーションを行った（バリデーション報告書 REWN2）。本測定法はビオチン標識アニフロルマブを捕捉用に、sulfo-TAG 標識 IFNAR1（ST-IFNAR1）を検出用に使用することで、ADA がアニフロルマブと IFNAR1 の相互作用を阻害（中和）する能力を評価し

た。測定では、ストレプトアビジンでコーティングした MSD マイクロプレートをブロッキングし、洗浄後、ビオチン標識アニフロルマブでコーティングした。コントロール試料及び検討試料を酸で前処理して ADA－アニフロルマブ複合体生成を阻害し、中和後、最終希釈倍率 1:30 の試料をコーティングしたプレートに移した。インキュベーション及び洗浄後、アニフロルマブに結合させる ST-IFNAR1 を添加した。試料中に nAb が存在する場合、ST-IFNAR1 のアニフロルマブへの結合が阻害される。ECL 強度は試料中の nAb 量に反比例する。ヒト血清試料における ECL 強度をプレート毎に算出される CP と比較した。CP はプレート上の陰性対照試料の平均 ECL 強度に CPF を乗じて算出した。各試料の平均 ECL 強度が、CP より高い場合はアニフロルマブに対する nAb 陰性と判定し、CP 以下の場合は nAb 陽性と判定した。

リガンド結合 nAb 測定法における CPF 決定

リガンド結合 nAb 測定における CPF として 0.88（シグナル 12%阻害）を用いた。この値は、SLE 患者 50 例の血清試料を 200 回測定したバリデーションの結果から統計的に設定した（バリデーション報告書 REWN2 Addendum1）。各試料の平均 ECL 強度が、CP より高い場合はアニフロルマブに対する nAb 陰性と判定し、CP 以下の場合は nAb 陽性と判定した。

リガンド結合 nAb 測定法における感度及び drug tolerance

本測定法における感度及び drug tolerance の結果は表 3 に要約した。代替的コントロールとして pAb を用いた評価結果より、nAb 測定におけるアニフロルマブ存在の影響は少なく、試料中の nAb 量がアニフロルマブ量の 2 倍以上のとき nAb を検出可能であった。アニフロルマブが存在しない場合、本測定法による検出感度は<115 ng/mL であった。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

アニフロルマブの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。処方変更に伴う *in vitro* での同等性／同質性評価試験の詳細は第 3 部 3.2 P.2.3.3 項に記載した。母集団薬物動態（PK）解析により評価したバイオアベイラビリティは臨床薬理試験 2.7.2 項に記載した。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

アニフロルマブの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。処方変更に伴う *in vitro* での同等性／同質性評価試験の詳細は第 3 部 3.2 P.2.3.3 項に記載した。09 試験で用いたプロセス 2 製剤及び市販用製剤のプロセス 3 製剤における PK の比較は母集団 PK 解析で実施した。

2.7.1.4 付録

2.7.1.4.1 生物薬剤学に関する第 I 相試験の概要表

アニフロルマブの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。アニフロルマブの第 I 相臨床薬理試験の詳細は臨床薬理試験 2.7.2 項に示した。

2.7.1.4.2　PK、PD 及び ADA を評価した臨床試験の概要表

表 4　PK、PD 及び ADA を評価した臨床試験の概要表

Study number	Study type and design	Study population	Dose(s) of anifrolumab	Mode of admin.	Frequency of admin.	Dosing date(s)	PK, ADA, and PD sampling dates [a]
MI-CP180	Phase I; SAD/MAD; OL	M and F; 19-77 years of age; scleroderma	0.1, 0.3, 1.0, 3.0, 10.0, or 20.0 mg/kg	IV infusion over ≥60 min for doses ≤10 mg/kg or ≥120 min for doses >10 mg/kg	Single-dose	Day 0	PK: predose on Days 0, 1, 7, 14. 21, 28, 56, 84, and postdose at 30 minutes from end of infusion on Day 0. ADA: Days 0 (predose), 28, 56, 84 PD: Days 0, 1, 7, 14. 28, 56, 84
			0.3, 1.0, or 5.0 mg/kg	IV infusion over ≥60 min	Weekly × 4	Days 0, 7, 14, and 21	PK: predose on Days 0, 1, 7, 14. 21, 22, 28, 56, 84, 105 and postdose at 30 minutes from end of infusion on Days 0, 7, 14, and 21. ADA: Days 0 (predose), 28, 56, 84, 105 PD: Days 0, 1, 7, 14. 28, 56, 84, 105
D3461C00006	Phase I; RD/DB/PC	M and F; 19-55 years of age, healthy volunteers	300 or 600 mg	SC or IV infusion over 30 min	Single-dose	Day 1	PK: predose on Day 1 and postdose at 5 minutes after end of IV infusion (cohort 2 only), at 24 and 48 hours postdose, and at follow-up visits on Days 5, 8, 11, 15, 22, 29, 42, 57, and 85 (±1 day) ADA: Days 1, 5, 29, and 85 PD: NA
CD-IA-MEDI-546-1013	Phase II; RD/DB/PC	M and F; 18-65 years of age; patients with SLE receiving standard of care	300 or 1000 mg	IV infusion over 60 min	Q4W for 52 weeks	Week 0 (Day 1) and Q4W thereafter through Day 337 (48 weeks)	PK: predose and postdose at 15 minutes after end of infusion on Days 1, 29, 85, 141, 169, 253, and 337 (and Days 365, 396, and 422±7 days during follow-up period) ADA: Days 1, 85, 141, 169, 253, and 337 (and Days 365, 396, and 422±7 days during follow-up period) PD: Days 1, 29, 85, 141, 169, 253, and 337 (and Days 365, 396, and 422±7 days during follow-up period)

表 4　　PK、PD 及び ADA を評価した臨床試験の概要表

Study number	Study type and design	Study population	Dose(s) of anifrolumab	Mode of admin.	Frequency of admin.	Dosing date(s)	PK, ADA, and PD sampling dates [a]
CD-IA-MEDI-546-1145	Phase II; RD/DB/PC	Patients who completed study 1013	300 mg [b]	IV infusion over ≥30 min	Q4W for up to 3 years (156 weeks)	Week 0 (Day 1) and Q4W thereafter through Week 156.	PK: Day 1 and Weeks 12, 24, 36, 48, 72, 96, 120, 144, and 156 (and 28 and 85±7 days after last dose during follow-up period) ADA: Day 1 and Weeks 12, 24, 36, 48, 72, 96, 120, 144, and 156 -(and 28 and 85±7 days after last dose during follow-up period) PD: Day 1 and Weeks 12, 24, 36, 48, 72, 96, 120, 144, and 156 (and 28 and 85±7 days after last dose during follow-up period)
D3461C00002 (Japan only)	Phase II; OL/DE	M and F; 20-61 years of age; patients with SLE receiving standard of care	100, 300, or 1000 mg (Stage 1) 300 mg (Stage 2)	IV infusion over ≥60 min (Stage 1) IV infusion over ≥30 min (Stage 2)	Q4W for 52 weeks (Stage I) Q4W for 156 weeks (Stage II)	Day 1 and Q4W thereafter through Day 337 (48 weeks) for Stage I and through Day 1093 (156 weeks) for Stage II	PK: Stage I: predose and postdose within 30 minutes after end of infusion on Day 1; on Days 2, 8, 15, 22; and predose on Days 29, 57, 85, 113, 141, 169, 197, 225, 253, 281, 309; predose and postdose within 30 minutes after end of infusion on Day 337, (and on follow-up Days 338, 344, 351, 365, 393, and 422). Stage II: predose on Days 85, 169, 253, 337, 505, 673, 841, 1009, and 1093 (and follow-up Days 1121, 1149, and 1178). ADA/PD: Days 1, 29, 85, 141, 169, 253, 337, (and follow-up Day 365) (Stage I); Days 85, 169, 253 337, 505, 673, 841 1009, and 1093 (and follow-up Days 1121 and 1178) (Stage II)

表 4　　PK、PD 及び ADA を評価した臨床試験の概要表

Study number	Study type and design	Study population	Dose(s) of anifrolumab	Mode of admin.	Frequency of admin.	Dosing date(s)	PK, ADA, and PD sampling dates [a]
D3461C00008	Phase II; RD/DB/PC	M and F; 24-65 years of age; patients with SLE receiving standard of care	150 or 300 mg	SC	Q2W for 52 weeks	Week 0 (Day 1) and Q2W thereafter through Week 50	PK: predose Week 0 (Day 1) and Weeks 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 36, 50, and 52 and postdose during Week 0 (Day 5, 6, 7, or 8). ADA: Week 0 (Day 1) and Weeks 12, 24, 36, and 52 PD: Week 0 (Day 1) and Weeks 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 36, 50, and 52
D3461C00004	Phase III; RD/DB/PC	M and F; 18-69 years of age; patients with SLE receiving standard of care	300 mg	IV infusion over ≥30 min	Q4W for 52 weeks	Week 0 (Day 1) and Q4W thereafter through Week 48	PK: predose Week 0 (Day 1) and Weeks 12, 24, 36, 48, and 52, and postdose 15±5 minutes after end of infusion on Weeks 0 and 48. ADA: Week 0 (Day 1) and Weeks 12, 24, 36, 48, and 52 PD: Week 0 (Day 1) and Weeks 12, 24, 36, and 52
D3461C00005	Phase III; RD/DB/PC	M and F; 18-69 years of age; patients with SLE receiving standard of care	150 or 300 mg	IV infusion over ≥30 min	Q4W for 52 weeks	Week 0 (Day 1) and Q4W thereafter through Week 48	PK: predose Week 0 (Day 1) and Weeks 12, 24, 36, 48, and 52, and postdose 15±5 minutes after end of infusion on Weeks 0 and 48 ADA: Week 0 (Day 1) and Weeks 12, 24, 36, 48, and 52 PD: Week 0 (Day 1) and Weeks 12, 24, 36, and 52

表 4　　PK、PD 及び ADA を評価した臨床試験の概要表

Study number	Study type and design	Study population	Dose(s) of anifrolumab	Mode of admin.	Frequency of admin.	Dosing date(s)	PK, ADA, and PD sampling dates [a]
D3461C00009	Phase III; RD/DB/PC	M and F; 18-69 years of age; patients with SLE receiving standard of care	300 mg	IV infusion over ≥30 min	Q4W for up to 39 doses	Week 0 (Day 1) and Q4W thereafter up to Week 152	PK: predose Week 0 (Day 1) and Weeks 12, 24, 36, 52, 76, 104, 128 and 156, and postdose 15±5 minutes after end of infusion on Weeks 0, 12, 24, 36, 52, 76, 104, and 128 ADA: Week 0 (Day 1) and Weeks 24, 52, 104, and 156 PD: Week 0 (Day 1) and Weeks 4, 12, 52, 104, and 156

[a] All samples are predose except where otherwise noted.

[b] The original protocol-specified dose was 1000 mg IV Q4W but was amended to 300 mg based on population modeling of study 1013 interim data.

ADA antidrug antibody; DB double-blind; DE dose escalation; IV intravenous; MAD multiple ascending dose; NA not applicable; OL open label; PC placebo-controlled; PD pharmacodynamic; PK pharmacokinetic; Q2W every 2 weeks; Q4W every 4 weeks; RD randomized; SAD single ascending dose; SC subcutaneous; SLE systemic lupus erythematosus.

2.7.1.4.3　　臨床試験で用いた分析法概要

表 5　　アニフロルマブ濃度測定に用いた分析法及びバリデーション報告書

Study number	Matrix	Method	Study validation report [a]	Site
MI-CP180	Serum	CT-050158	CTVR-0059	MedImmune
CD-IA-MEDI-546-1013	Serum	CT-050158	CTVR-0059	MedImmune
CD-IA-MEDI-546-1145	Serum	CT-050158	CTVR-0059	MedImmune
D3461C00002	Serum	CT-050158	CTVR-0059	MedImmune
D3461C00006	Serum	CT-050158	CTVR-0059	MedImmune
D3461C00008	Serum	ICD 622	REWL2 and REWL5	[redacted]
D3461C00004	Serum	ICD 622	REWL2 and REWL5	[redacted]
D3461C00005	Serum	ICD 622	REWL2 and REWL5	[redacted]
D3461C00009	Serum	ICD 622	REWL2 and REWL5	[redacted]

[a] Refer to Method Validation Report and any subsequent amendments/addenda located in Module 5.3.1.4.

表 6　　4 種類の I 型 IFN 誘導遺伝子測定に用いた分析法及びバリデーション報告書

Study number	Matrix	Method	Study validation report [a]	Site
CD-IA-MEDI-546-1013	Whole blood RNA PAXgene tube	RT-PCR	140029	[redacted]
CD-IA-MEDI-546-1145	Whole blood RNA PAXgene tube	RT-PCR	140029	[redacted]
D3461C00002	Whole blood RNA PAXgene tube	RT-PCR	140029	[redacted]
D3461C00008	Whole blood RNA PAXgene tube	Real Time RT-PCR	DHF-11-1023-DOU-050-01 and DHF-150-DOU-060-01	[redacted]
D3461C00004	Whole blood RNA PAXgene tube	Real Time RT-PCR	DHF-11-1023-DOU-050-01 and DHF-150-DOU-060-01	[redacted]
D3461C00005	Whole blood RNA PAXgene tube	Real Time RT-PCR	DHF-11-1023-DOU-050-01 and DHF-150-DOU-060-01	[redacted]
D3461C00009	Whole blood RNA PAXgene tube	Real Time RT-PCR	DHF-11-1023-DOU-050-01 and DHF-150-DOU-060-01	[redacted]

[a] Refer to validation report and any subsequent amendments/addenda located in Module 5.3.1.4.

PCR　polymerase chain reaction; RT, reverse transcriptase.

表 7　　21 種類の I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカー測定に用いた分析法及びバリデーション報告書

Study number	Matrix	Method	Study validation report [a]	Site
MI-CP180	Whole blood RNA PAXgene tube	TaqMan PCR, TLDA format	Not applicable	Not applicable
CD-IA-MEDI-546-1013	Whole blood RNA PAXgene tube	TaqMan PCR, TLDA format	JA01693	[redacted]
CD-IA-MEDI-546-1145	Whole blood RNA PAXgene tube	TaqMan PCR, TLDA format	JA01693	[redacted]
D3461C00002	Whole blood RNA PAXgene tube	TaqMan PCR, TLDA format	JA01693	[redacted]
D3461C00006	Whole blood RNA PAXgene tube	TaqMan PCR, TLDA format	JA01693	[redacted]
D3461C00008	Whole blood RNA PAXgene tube	TaqMan PCR, TLDA format	JA01693	[redacted]
D3461C00004	Whole blood RNA PAXgene tube	TaqMan PCR, TLDA format	1080805	[redacted]
D3461C00005	Whole blood RNA PAXgene tube	TaqMan PCR, TLDA format	1080805	[redacted]
D3461C00009	Whole blood RNA PAXgene tube	TaqMan PCR, TLDA format	1080805	[redacted]

[a] Refer to Method Validation Report and any subsequent amendments/addenda located in Module 5.3.1.4.

PCR polymerase chain reaction; TLDA TaqMan low-density array.

表 8　　ADA 測定に用いた分析法及びバリデーション報告書

Study number	Matrix	Method	Study validation report [a]	Site
MI-CP180	Serum	CT-050159	CTVR-0060	MedImmune
CD-IA-MEDI-546-1013	Serum	CT-050159	CTVR-0123	MedImmune
CD-IA-MEDI-546-1145	Serum	CT-050159	CTVR-0123	MedImmune
D3461C00002	Serum	CT-050159	CTVR-0123	MedImmune
D3461C00006	Serum	CT-050159	CTVR-0123	MedImmune
D3461C00008	Serum	ICDIM 235	REWM2	[redacted]
D3461C00004	Serum	ICDIM 235	REWM2	[redacted]
D3461C00005	Serum	ICDIM 235	REWM2	[redacted]
D3461C00009	Serum	ICDIM 235	REWM2	[redacted]

[a] Refer to Method Validation Report and any subsequent amendments/addenda located in Module 5.3.1.4.

表 9　　nAb 測定に用いた分析法及びバリデーション報告書

Study number	Assay	Method	Study validation report [a]	Site
D3461C00008	Ligand-binding	ICDIM 236	REWN2	[redacted]
D3461C00004	Ligand-binding	ICDIM 236	REWN2	[redacted]
D3461C00005	Ligand-binding	ICDIM 236	REWN2	[redacted]
D3461C00009	Ligand-binding	ICDIM 236	REWN2	[redacted]

[a] Refer to Method Validation Report and any subsequent amendments/addenda located in Module 5.3.1.4.

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]

2.7.2　臨床薬理試験
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 7
2.7.2.1 背景及び概観 8
2.7.2.1.1 I 型インターフェロン及び SLE 8
2.7.2.1.2 アニフロルマブ 8
2.7.2.1.3 I 型 IFN 誘導遺伝子 8
2.7.2.1.4 非臨床及び臨床薬理試験の概観 9
2.7.2.1.4.1 非臨床薬理試験の概観 9
2.7.2.1.4.2 臨床薬理試験の概観 10
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 11
2.7.2.2.1 臨床試験の概要表 12
2.7.2.2.2 各試験の記述的要約 16
2.7.2.2.2.1 MI-CP180 試験：SSc 患者における第 I 相臨床薬理試験 16
2.7.2.2.2.1.1 薬物動態 16
2.7.2.2.2.1.2 薬力学 18
2.7.2.2.2.1.3 免疫原性 19
2.7.2.2.2.2 06 試験：健康被験者にアニフロルマブを皮下及び静脈内投与した第 I 相バイオアベイラビリティ試験 19
2.7.2.2.2.2.1 薬物動態 19
2.7.2.2.2.2.2 免疫原性 20
2.7.2.2.2.3 1013 試験：SLE 患者における第 II 相試験 20
2.7.2.2.2.3.1 薬物動態 21
2.7.2.2.2.3.2 薬力学 23
2.7.2.2.2.3.3 免疫原性 26
2.7.2.2.2.4 02 試験：日本人 SLE 患者における第 II 相試験 27
2.7.2.2.2.4.1 薬物動態 28
2.7.2.2.2.4.2 薬力学 31
2.7.2.2.2.4.3 免疫原性 32
2.7.2.2.2.5 05 試験：SLE 患者における第 III 相試験 32
2.7.2.2.2.5.1 薬物動態 33
2.7.2.2.2.5.2 薬力学 37
2.7.2.2.2.5.3 免疫原性 40
2.7.2.2.2.6 04 試験：SLE 患者における第 III 相試験 43
2.7.2.2.2.6.1 薬物動態 43
2.7.2.2.2.6.2 薬力学 46
2.7.2.2.2.6.3 免疫原性 49
2.7.2.2.2.7 1145 試験：SLE 患者における長期安全性試験 52
2.7.2.2.2.7.1 薬物動態 52
2.7.2.2.2.7.2 薬力学 52
2.7.2.2.2.7.3 免疫原性 53
2.7.2.2.2.8 09 試験：SLE 患者における長期安全性試験 54

2.7.2.2.2.8.1 薬物動態 54
2.7.2.2.2.8.2 薬力学 54
2.7.2.2.2.8.3 免疫原性 54
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 54
2.7.2.3.1 薬物動態 55
2.7.2.3.1.1 母集団薬物動態モデル 57
2.7.2.3.1.2 吸収 60
2.7.2.3.1.3 分布 60
2.7.2.3.1.4 消失 60
2.7.2.3.1.5 アニフロルマブの PK に影響する共変量 60
2.7.2.3.1.5.1 年齢 60
2.7.2.3.1.5.2 性別 60
2.7.2.3.1.5.3 人種／民族／地域 60
2.7.2.3.1.5.4 腎機能障害 61
2.7.2.3.1.5.5 肝機能障害 61
2.7.2.3.1.5.6 薬物相互作用 61
2.7.2.3.2 アニフロルマブの薬力学の概観 61
2.7.2.3.2.1 I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカー 61
2.7.2.3.2.2 PK/PD の相関 64
2.7.2.3.2.3 PD／有効性の相関 67
2.7.2.3.3 免疫原性 69
2.7.2.3.4 曝露量－反応解析 69
2.7.2.3.4.1 第 III 相試験の用量設定 69
2.7.2.3.4.2 曝露量－反応解析 70
2.7.2.3.4.2.1 主要評価項目及び重要な副次評価項目を通した曝露量—有効性解析 70
2.7.2.3.4.2.2 投与 52 週目における BICLA の曝露量—有効性解析 72
2.7.2.3.4.2.3 投与 52 週目における SRI(4)達成率の曝露量—有効性解析 75
2.7.2.3.4.3 曝露量－安全性解析 78
2.7.2.3.4.3.1 帯状疱疹 78
2.7.2.3.4.3.2 日和見感染以外の重篤な感染症 80
2.7.2.3.4.3.3 過敏症／アナフィラキシー 80
2.7.2.3.4.3.4 注入に伴う反応 80
2.7.2.3.4.3.5 悪性疾患 81
2.7.2.3.4.4 申請用量の設定根拠 81
2.7.2.3.5 結論 82
2.7.2.3.5.1 薬物動態 82
2.7.2.3.5.2 薬力学 82
2.7.2.3.5.3 免疫原性 82
2.7.2.3.5.4 04 試験及び 05 試験における曝露量－反応解析 83
2.7.2.4 特別な試験 83

表目次

表 1 アニフロルマブの非臨床薬理試験 10

表 2 アニフロルマブの PK、PD 及び ADA を評価した臨床試験一覧 13
表 3 SSc 患者にアニフロルマブ単回静脈内投与後の PK パラメータ（MI-CP180 試験） 17
表 4 健康被験者にアニフロルマブ単回 SC 及び IV 投与後の PK パラメータ（06 試験） 20
表 5 SLE 患者における血清中アニフロルマブ濃度の要約統計量（1013 試験） 22
表 6 ベースライン時の I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカー高値 SLE 患者における PD マーカーのベースラインからの低下率（1013 試験） 24
表 7 日本人 SLE 患者における血清中アニフロルマブ濃度の要約統計量（02 試験） 29
表 8 ベースライン時の I 型 IFNGS スコア高値の日本人 SLE 患者における第 I 期の I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーのベースラインからの低下率（02 試験） 31
表 9 SLE 患者における血清中アニフロルマブ濃度（μg/mL）の要約統計量（05 試験） 36
表 10 ベースライン時の I 型 IFNGS スコア高値患者における I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーのベースラインからの低下率（05 試験） 39
表 11 ADA の検出結果（05 試験） 41
表 12 SLE 患者における血清中アニフロルマブ濃度（μg/mL）の要約統計量（04 試験） 45
表 13 ベースライン時の I 型 IFNGS スコア高値患者における I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーのベースラインからの低下率（04 試験） 48
表 14 ADA 検討結果の要約（04 試験） 50
表 15 ベースライン時の I 型 IFNGS スコアが高値の SLE 患者における I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーのベースラインからの低下率（1013 試験、04 試験及び 05 試験） 63

図目次

図 1 SSc 患者にアニフロルマブ単回静脈内投与後の血清中アニフロルマブ濃度の時間推移（MI-CP180 試験） 17
図 2 健康被験者にアニフロルマブ単回 SC 及び IV 投与後の血清中アニフロルマブ濃度の時間推移（06 試験） 20
図 3 ベースライン時の I 型 IFNGS スコア別（高値／低値）の投与前の平均血清中アニフロルマブ濃度の時間推移（1013 試験） 23
図 4 ベースライン時の I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカー高値 SLE 患者における PD マーカーのベースラインからの低下率（1013 試験） 26
図 5 各用量群における ADA 陽性／陰性の患者毎の血清中アニフロルマブ濃度の投与前値の時間推移（1013 試験） 27

図 6 アニフロルマブを反復静脈内投与したときの血清中アニフロルマブ濃度の時間推移（05 試験） 34
図 7 ベースライン時の I 型 IFNGS スコア高値患者における I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーのベースラインからの低下率（05 試験） 38
図 8 アニフロルマブを反復静脈内投与したときの血清中アニフロルマブ濃度の時間推移（04 試験） 44
図 9 ベースライン時の I 型 IFNGS スコア高値患者における I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーのベースラインからの低下率（04 試験） 47
図 10 ベースライン時の I 型 IFNGS スコア高値 SLE 患者における I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーのベースラインからの低下率（1145 試験） 53
図 11 アニフロルマブ 300 mg 投与後の血清中アニフロルマブ濃度の時間推移（1013 試験、02 試験、04 試験及び 05 試験） 56
図 12 モデル予測による I 型 IFNGS スコア別にアニフロルマブ 100、150、300 及び 1000 mg を単回静脈内投与後の血清中アニフロルマブ濃度の時間推移（体重 70 kg） 59
図 13 ベースライン時の I 型 IFNGS スコアが高値の SLE 患者における I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーのベースラインからの低下率（1013 試験、04 試験及び 05 試験） 62
図 14 I 型 IFNGS スコア高値患者における 52 週の投与期間中の I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーのベースラインからの低下率及び用量群毎のアニフロルマブ平均血清中濃度の相関（04 試験及び 05 試験） 65
図 15 アニフロルマブ 150 mg 及び 300 mg IV Q4W 投与時の 24 週目トラフ濃度のモデルからの推定値 66
図 16 アニフロルマブ 300 mg 群の I 型 IFNGS スコア高値患者における体重別の I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーのベースラインからの低下率（04 試験及び 05 試験） 67
図 17 投与 52 週目の BICLA 及び SRI(4)達成率とアニフロルマブ 150 mg 群及び 300 mg 群の I 型 IFNGS スコア高値患者における I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカー低下率の 4 半期毎の推移（04 試験及び 05 試験） 68
図 18 OCS 減量効果を含まない SRI(4)達成例の割合（1013 試験） 70
図 19 第 III 相試験併合のアニフロルマブ 300 mg 群における主要評価項目及び重要な副次的評価項目の曝露量—有効性解析（All-comers） 71
図 20 第 III 相試験併合の各解析対象集団における投与 52 週目の BICLA 達成率 72
図 21 第 III 相試験併合の試験完了した I 型 IFNGS スコア高値患者における投与 52 週目における BICLA 達成率の予測 73
図 22 04 試験の各解析対象集団における投与 52 週目の BICLA 達成率 74
図 23 05 試験の各解析対象集団における投与 52 週目の BICLA 達成率 75
図 24 第 III 相試験併合の各解析集団における投与 52 週目の SRI(4)達成率 76
図 25 04 試験の各解析集団における投与 52 週目の SRI(4)達成率 77

図 26 05 試験の各解析集団における投与 52 週目の SRI(4)達成率 78
図 27 第 III 相試験併合集団における曝露量四分位点毎の帯状疱疹発現率..... 79
図 28 1013 試験における曝露量四分位点毎の帯状疱疹発現率 80
図 29 第 III 相試験併合集団における曝露量四分位点毎の注入に伴う反応の発現率 81

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：抗薬物抗体
AUC	Area under the concentration-time curve：血清中濃度－時間曲線下面積
BICLA	BILAG-based Composite Lupus Assessment
BMI	Body mass index
C_{ave}	Average concentrations：平均血清中濃度
CL	Systemic clearance：全身クリアランス
CLASI	Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index
C_{max}	Maximum serum concentration：最高血清中濃度
C_{trough}	Trough concentration：トラフ濃度
CV	Coefficient of variation
dsDNA	Double-strand deoxyribonucleic acid：二本鎖デオキシリボ核酸
Fc	fragment crystallisable：結晶性断片
IFN	Interferon：インターフェロン
IFNAR	Type I interferon receptor：I 型インターフェロン受容体
IFNAR1	Subunit 1 of the type I interferon receptor：I 型インターフェロン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
IgG	Immunoglobulin G：免疫グロブリン G
IV	Intravenous：静脈内
LLOQ	Lower limit of quantitation：定量下限
mAb	Monoclonal antibody：モノクローナル抗体
nAb	Neutralizing antibody：中和抗体
OCS	Oral corticosteroid：経口コルチコステロイド
pAb	Polyclonal antibody：ポリクローナル抗体
PD	Pharmacodynamic(s)：薬力学
PK	Pharmacokinetic(s)：薬物動態
SC	Subcutaneous：皮下
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)	≥4-point reduction in SLEDAI-2K score
SSc	Systemic sclerosis：強皮症
$t_{½}$	Terminal half-life：消失半減期
ULOQ	Upper limit of quantitation：定量上限
UPCR	Protein/creatinine ratio：尿蛋白／クレアチニン比

2.7.2.1 背景及び概観

アニフロルマブの臨床開発プログラムは、標準治療で効果不十分な中等症から重症の全身性エリテマトーデス（SLE）成人患者への新しい治療法開発のために計画された。

本概要では、アニフロマブを静脈内（IV）投与した 8 つの臨床試験の結果に基づき、薬物動態（PK）、薬力学（PD）及び免疫原性の概要について記載する。2.7.2.2 項に個々の試験結果の要約を示した。また、母集団 PK モデルを構築して母集団 PK 解析を実施し、アニフロルマブの PK 特性及び PK に影響する共変量の検討（2.7.2.3.1 項）、アニフロルマブの PD 特性及び PD と関連する PK 又は有効性の検討（2.7.2.3.2 項）、抗薬物抗体（ADA）と PK、PD、有効性及び安全性の関連性の検討（2.7.2.3.3 項）、並びに曝露量－反応解析による曝露量と有効性及び安全性パラメータとの関連性についての検討（2.7.2.3.4.2 項及び 2.7.2.3.4.3 項）を行った。

2.7.2.1.1 I 型インターフェロン及び SLE

近年、I 型インターフェロン（IFN）が SLE 等の自己免疫疾患の病因の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 又は IFN 誘導遺伝子の発現レベルは SLE の疾患活動性、重症度及び臨床症状と相関する（Bengtsson et al 2000、Baechler et al 2003、Kirou et al 2005、Postal et al 2012）。多くの SLE 成人患者（約 60%～80%）において、IFN 誘導遺伝子が高レベルで発現している（Yao et al 2010、Kennedy et al 2015、Hoffman et al 2017）。したがって、I 型 IFN シグナル伝達を標的とすることで、SLE 患者に治療ベネフィットをもたらすことが期待される。

2.7.2.1.2 アニフロルマブ

アニフロルマブは、I 型 IFN 受容体のサブユニット 1（IFNAR1）に高い特異性及び親和性で結合するヒト免疫グロブリン G1κ（IgG1κ）モノクローナル抗体（mAb）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 のシグナル伝達を阻害する。また、アニフロルマブと IFNAR1 の結合は、IFNAR1 を細胞表面から内在化させ、細胞表面の利用可能な IFNAR1 量を低下させる。受容体を介した I 型 IFN シグナル伝達の遮断により、I 型 IFN 応答遺伝子発現並びに下流の炎症性及び免疫学的プロセスが阻害される（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。

2.7.2.1.3 I 型 IFN 誘導遺伝子

I 型 IFN によるシグナル伝達は 100 を超える遺伝子の転写活性化及び発現を誘導する。I 型 IFN により確実にアップレギュレーションを受ける 21 遺伝子をサブセットとし、血液を用いて IFNAR 遮断の影響をモニターした。末梢血単核球（形質細胞様樹状細胞を含む）の CpA-G 刺激により I 型 IFN 産生が誘導され、21 遺伝子の発現がアップレギュレーションを受ける（20～100 倍）が、アニフロルマブはこれを約 85%阻害した。これらのデータから、アニフロルマブは I 型 IFN 産生を誘導するアゴニストの存在下で I 型 IFN により誘導される遺伝子の発現を阻害することが示された。したがって、特徴的な 21 種類の I 型 IFN 誘導遺伝子をアニフロルマブの PD マーカーとして臨床試験で評価した。詳細については、生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1.1.2.2.3 項参照。

さらに、21 遺伝子による I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーのサブセットとして、SLE 患者に最も多く発現する 4 遺伝子の I 型 IFN 誘導遺伝子発現（IFN gene signature、以下 IFNGS）を評価した。4 遺伝子による I 型 IFNGS 評価によるスコア（過剰発現のカットポイントに基づく高値／低

値）は SLE 患者を無作為化する際に投与群間の均衡を確保し、サブグループ解析を容易にするために用いた。詳細については、生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1.1.2.2.2 項参照。

2.7.2.1.4 非臨床及び臨床薬理試験の概観

本項では、標準治療で効果不十分な中等症から重症の SLE 成人患者へのアニフロルマブの開発を支持する非臨床薬理試験の概観（2.7.2.1.4.1 項）及び臨床薬理試験の概観（2.7.2.1.4.2 項）を示す。2.7.2.2 項には各臨床試験で得られた PK、PD 及び免疫原性の結果を示す。

2.7.2.1.4.1 非臨床薬理試験の概観

アニフロルマブの生化学的および機能的特性を明らかにするため、一連の非臨床薬理試験を *in vitro* で 9 試験実施した。また、サロゲート抗 IFNAR1 抗体 5A3 を用いて自己免疫疾患のマウスモデルにおける I 型 IFN の役割を評価する *in vivo* 試験を 2 試験実施した。アニフロルマブの非臨床薬理試験 11 試験の概要を表 1 に示す。

アニフロルマブはヒト及びカニクイザルの細胞表面に発現する IFNAR1 に高い親和性で結合する。アニフロルマブの結合エピトープをマッピングしたところ、IFNAR1 のサブドメイン 3 の範囲内と特定され、276 位～279 位（YLLR）のアミノ酸残基がアニフロルマブの結合に重要であることが判明した。アニフロルマブは I 型 IFN と IFNAR1 の結合を競合的に阻害する（Peng et al 2015）。また、アニフロルマブと IFNAR1 の結合は、IFNAR1 を速やかに細胞表面から内在化させ、細胞表面の利用可能な IFNAR1 量を低下させ、リガンドを介した IFNAR1/2 シグナル伝達を遮断する。その結果、アニフロルマブは、I 型 IFN を介した STAT1 のリン酸化、IFN 刺激応答配列の活性化及び I 型 IFN 誘導遺伝子発現を阻害する。アニフロルマブは、刺激された形質細胞様樹状細胞由来の複数の I 型 IFN-α、IFN-β、IFN-ω を含むすべての組換え型 I 型 IFN、及び SLE 患者の血清中の I 型 IFN を阻害する（Riggs et al 2018）。

アニフロルマブは I 型 IFN 誘導遺伝子発現を阻害することから、I 型 IFN 誘導遺伝子から 21 遺伝子を PD マーカーとして用いた。アニフロルマブは、刺激された形質細胞様樹状細胞による I 型 IFN の産生を抑制し、I 型 IFN の自己増幅を阻害しうることが示された。アニフロルマブは単球や樹状細胞の成熟、共刺激分子のアップレギュレーション、及び炎症性サイトカインの産生を抑制した。アニフロルマブは、形質細胞様樹状細胞及び B 細胞の共培養実験条件下で、B 細胞の形質細胞への分化を部分的に阻害した（Riggs et al 2018）。

アニフロルマブは、補体及び結晶性断片（Fc）を介するエフェクター機能を回避するため、Fc 領域に 3 種のアミノ酸変異（L234F、L235E 及び P331S）を含むよう設計された。これらの変異は、アニフロルマブの胎児性 Fcγ受容体（FcRn）への結合に影響を及ぼすものではなく、抗体の再生利用及び曝露量の維持に必要とされた。これらの変異はアニフロルマブの FcγRI、FcγRIIA、FcγRIIB 及び FcγRIIIA への結合を大幅に低下させ、抗体依存性細胞傷害及び補体依存性細胞傷害は検出されなかった（Riggs et al 2018）。

アニフロルマブはマウス IFNAR1 に結合しないため、抗マウス IFNAR サロゲート抗体 5A3 を用いて自己免疫疾患のマウスモデルにおける I 型 IFN の重要性を実証した。NZB/W F1 マウスのループス腎炎加速発症モデルにおいて、I 型 IFNAR1 を遮断することで、I 型 IFN 誘導遺伝子発現が抑制され、腎障害の発症と重症度の低下をもたらした。SSc のマウスモデルである移植片対宿主誘発 SSc において、5A3 による IFN シグナル伝達の阻害は、皮膚の炎症、血管損傷及び皮膚線維化を阻害した（Delaney et al 2016）。これらの *in vitro* 試験、並びに抗 IFNAR 抗体及び IFNAR 欠損マウスを用いた多くの公表文献より、I 型 IFN は免疫機能不全に関連する疾患に重要な役割を果たすことが示されている。

表 1　　アニフロルマブの非臨床薬理試験

Study Number	Study Title	Species/ROA	GLP Yes/No
Primary Pharmacodynamics			
RIA546-0001	Absence of Binding of MEDI-546 to Fc Gamma Receptors I and IIIA	*In Vitro*	No
RIA546-0002	Determination of the Equilibrium Dissociation Constants (K_D) of MEDI-546 in Human and Cynomolgus Monkey PBMCs	*In Vitro*	No
RIA546-0004	Mapping of the MEDI-546 Binding Epitope	*In Vitro*	No
RIA546-0003	MEDI-546 Antagonizes the Binding of IFN-a2a to IFNAR Expressing Cells and Induces the Internalization of IFNAR1	*In Vitro*	No
RIA546-0006	Inhibition of Type-1 IFN Induced Activation of the Interferon Stimulated Response Element by MEDI-546	*In Vitro*	No
RIA546-0008	Effect of Immobilized MEDI-546 on Activation of the Interferon Stimulated Response Element	*In Vitro*	No
RIA546-0010	Anti-IFNARI Monoclonal Antibody (MEDI-546) Binds Fc Gamma Neonatal Receptor (FcRn) but not Fc Gamma Receptors IIA and IIB	*In Vitro*	No
RIA546-0012	Antibody-dependent Cellular Cytotoxicity Assays with MEDI-546	*In Vitro*	No
RIA546-0009	MEDI-546 Does Not Exhibit Complement-Dependent Cytotoxicity In Vitro	*In Vitro*	No
RIA546-0011	Protection by Anti-Mouse IFNAR1 mAb 5A3 in an Accelerated NZB/W F1 Mouse Model of Lupus	Murine/IP	No
RIA546-0007	Efficacy of a Mouse Surrogate Anti-Interferon Alpha Receptor 1 Monoclonal Antibody in a Murine Model of Systemic Sclerosis	Murine/IP	No

GLP Good Laboratory Practice; IP inducible protein; ROA route of administration

2.7.2.1.4.2　　臨床薬理試験の概観

本項では、試験毎に PK、PD 及び免疫原性の結果を要約する。

第 I 相試験 2 試験及び第 II 相試験 3 試験における PK、PD 及び免疫原性の結果を以下の項に要約する。

- MI-CP180 試験：A completed phase I open label, dose escalation study of IV administered anifrolumab in patients with scleroderma (systemic sclerosis [SSc])（2.7.2.2.2.1 項）

- D3461C00006 試験（以下、06 試験）：A completed phase I, randomized, placebo-controlled, double-blind, single dose study of SC and IV administered anifrolumab (300 or 600 mg) in healthy volunteers（2.7.2.2.2.2 項）
- CD-IA-MEDI-546-1013 試験（以下、1013 試験）：A completed phase II randomized, double-blind, placebo-controlled study of IV administered anifrolumab (300 and 1000 mg) in patients with SLE who were receiving standard of care（2.7.2.2.2.3 項）
- CD-IA-MEDI-546-1145 試験（以下、1145 試験）：A completed phase II open-label extension study of IV administered anifrolumab (300 mg) in patients with SLE who completed study 1013（2.7.2.2.2.7 項）
- D3461C00002 試験（以下、02 試験）：A completed phase II, open-label, dose-escalation study of IV administered anifrolumab (100, 300, and 1000 mg) in Japanese patients with SLE who were receiving standard of care（2.7.2.2.2.4 項）

第 III 相試験 3 試験における PK、PD 及び免疫原性の結果を以下の項に要約する。

- D3461C00005 試験（以下、05 試験）：A completed phase III randomized, double-blind, placebo-controlled study of IV administered anifrolumab (150 and 300 mg) in patients with SLE who were receiving standard of care（2.7.2.2.2.5 項）
- D3461C00004 試験（以下、04 試験）：A completed phase III randomized, double-blind, placebo-controlled study of IV administered anifrolumab (300 mg) in patients with SLE who were receiving standard of care（2.7.2.2.2.6 項）
- D3461C00009（以下、09 試験）：An ongoing phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled long-term safety extension study of IV administered anifrolumab (300 mg) in patients who completed either study 04 or 05（2.7.2.2.2.8 項）

上記試験から複数の試験結果を併合し、以下の追加解析を実施した（2.7.2.3 項）。

- 1013 試験、02 試験、04 試験及び 05 試験、並びに 06 試験の IV 群の併合データを用いて母集団 PK 解析を行い、アニフロルマブの PK 特性及び、曝露量に影響する可能性のある共変量（人口統計学的特性、腎／肝機能検査値、等）について検討した。
- 第 III 相試験の 04 試験及び 05 試験、並びに 09 試験中間結果の免疫原性に関する併合データを用い、ADA と PK、PD、有効性及び安全性との関連性について検討した。
- 第 III 相試験の 04 試験及び 05 試験の併合データを用いて曝露量－反応解析を行い、曝露量と有効性及び安全性パラメータとの関連性について検討した。また、I 型 IFN 誘導性 PD 関連遺伝子の発現スコア、SLE 患者背景といった共変量についても曝露量、有効性及び安全性パラメータへの影響を検討した。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

本項には、2.7.2.1.4.2 項に示した臨床試験の試験デザイン、対象集団、PK、PD 及び免疫原性の結果を要約する。

本項に記載の試験結果の測定に用いた分析法の詳細は生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1 項を参照のこと。

2.7.2.2.1　臨床試験の概要表

本項で記載した臨床試験の試験デザインの概要表を表 2 に示す。

表 2　　アニフロルマブの PK、PD 及び ADA を評価した臨床試験一覧

Study Number	Study type and design	Study population	Dose(s) of anifrolumab	Mode of admin.	Frequency of admin.	Dosing date(s)	PK, ADA, and PD sampling dates [a]
MI-CP180	Phase I; SAD/MAD; OL	M and F; 19-77 years of age; scleroderma	0.1, 0.3, 1.0, 3.0, 10.0, or 20.0 mg/kg	IV infusion over ≥60 min for doses ≤10 mg/kg or ≥120 min for doses >10 mg/kg	Single-dose	Day 0	PK: predose on Days 0, 1, 7, 14. 21, 28, 56, 84, and postdose at 30 minutes from end of infusion on Day 0. ADA: Days 0 (predose), 28, 56, 84 PD: Days 0, 1, 7, 14. 28, 56, 84
			0.3, 1.0, or 5.0 mg/kg	IV infusion over ≥60 min	Weekly × 4	Days 0, 7, 14, and 21	PK: predose on Days 0, 1, 7, 14. 21, 22, 28, 56, 84, 105 and postdose at 30 minutes from end of infusion on Days 0, 7, 14, and 21. ADA: Days 0 (predose), 28, 56, 84, 105 PD: Days 0, 1, 7, 14. 28, 56, 84, 105
D3461C00006	Phase I, RD/DB/PC	M and F; 19-55 years of age, healthy volunteers	300 or 600 mg	SC or IV infusion over 30 min	Single-dose	Day 1	PK: predose on Day 1 and postdose at 5 minutes after end of IV infusion (cohort 2 only), at 24 and 48 hours postdose, and at follow-up visits on Days 5, 8, 11, 15, 22, 29, 42, 57, and 85 (±1 day) ADA: Days 1, 5, 29, and 85 PD: NA
CD-IA-MEDI-546-1013	Phase II; RD/DB/PC	M and F; 18-65 years of age; patients with SLE receiving standard of care	300 or 1000 mg	IV infusion over 60 min	Q4W for 52 weeks	Week 0 (Day 1) and Q4W thereafter through Day 337 (48 weeks)	PK: predose and postdose at 15 minutes after end of infusion on Days 1, 29, 85, 141, 169, 253, and 337 (and Days 365, 396, and 422±7 days during follow-up period) ADA: Days 1, 85, 141, 169, 253, and 337 (and Days 365, 396, and 422±7 days during follow-up period) PD: Days 1, 29, 85, 141, 169, 253, and 337 (and Days 365, 396, and 422±7 days during follow-up period)

表 2　　アニフロルマブの PK、PD 及び ADA を評価した臨床試験一覧

Study Number	Study type and design	Study population	Dose(s) of anifrolumab	Mode of admin.	Frequency of admin.	Dosing date(s)	PK, ADA, and PD sampling dates [a]
CD-IA-MEDI-546-1145	Phase II; RD/DB/PC	Patients who completed study 1013	300 mg[b]	IV infusion over ≥30 min	Q4W for up to 3 years (156 weeks)	Week 0 (Day 1) and Q4W thereafter through Week 156.	PK: Day 1 and Weeks 12, 24, 36, 48, 72, 96, 120, 144, and 156 (and 28 and 85±7 days after last dose during follow-up period) ADA: Day 1 and Weeks 12, 24, 36, 48, 72, 96, 120, 144, and 156 -(and 28 and 85±7 days after last dose during follow-up period) PD: Day 1 and Weeks 12, 24, 36, 48, 72, 96, 120, 144, and 156 (and 28 and 85±7 days after last dose during follow-up period)
D3461C00002 (Japan only)	Phase II; OL/DE	M and F; 20-61 years of age; patients with SLE receiving standard of care	100, 300, or 1000 mg (Stage 1) 300 mg (Stage 2)	IV infusion over ≥60 min (Stage 1) IV infusion over ≥30 min (Stage 2)	Q4W for 52 weeks (Stage I) Q4W for 156 weeks (Stage II)	Day 1 and Q4W thereafter through Day 337 (48 weeks) for Stage I and through Day 1093 (156 weeks) for Stage II	PK: Stage I: predose and postdose within 30 minutes after end of infusion on Day 1; on Days 2, 8, 15, 22; and predose on Days 29, 57, 85, 113, 141, 169, 197, 225, 253, 281, 309; predose and postdose within 30 minutes after end of infusion on Day 337, (and on follow-up Days 338, 344, 351, 365, 393, and 422). Stage II: predose on Days 85, 169, 253, 337, 505, 673, 841, 1009, and 1093 (and follow-up Days 1121, 1149, and 1178). ADA/PD: Days 1, 29, 85, 141, 169, 253, 337, (and follow-up Day 365) (Stage I); Days 85, 169, 253 337, 505, 673, 841 1009, and 1093 (and follow-up Days 1121 and 1178) (Stage II)

表 2　　アニフロルマブの PK、PD 及び ADA を評価した臨床試験一覧

Study Number	Study type and design	Study population	Dose(s) of anifrolumab	Mode of admin.	Frequency of admin.	Dosing date(s)	PK, ADA, and PD sampling dates [a]
D3461C00004	Phase III; RD/DB/PC	M and F; 18-69 years of age; patients with SLE receiving standard of care	300 mg	IV infusion over ≥30 min	Q4W for 52 weeks	Week 0 (Day 1) and Q4W thereafter through Week 48	PK: predose Week 0 (Day 1) and Weeks 12, 24, 36, 48, and 52, and postdose 15±5 minutes after end of infusion on Weeks 0 and 48. ADA: Week 0 (Day 1) and Weeks 12, 24, 36, 48, and 52 PD: Week 0 (Day 1) and Weeks 12, 24, 36, and 52
D3461C00005	Phase III; RD/DB/PC	M and F; 18-69 years of age; patients with SLE receiving standard of care	150 or 300 mg	IV infusion over ≥30 min	Q4W for 52 weeks	Week 0 (Day 1) and Q4W thereafter through Week 48	PK: predose Week 0 (Day 1) and Weeks 12, 24, 36, 48, and 52, and postdose 15±5 minutes after end of infusion on Weeks 0 and 48 ADA: Week 0 (Day 1) and Weeks 12, 24, 36, 48, and 52 PD: Week 0 (Day 1) and Weeks 12, 24, 36, and 52
D3461C00009	Phase III; RD/DB/PC	M and F; 18-69 years of age; patients with SLE receiving standard of care	300 mg	IV infusion over ≥30 min	Q4W for up to 39 doses	Week 0 (Day 1) and Q4W thereafter up to Week 152	PK: predose Week 0 (Day 1) and Weeks 12, 24, 36, 52, 76, 104, 128 and 156, and postdose 15±5 minutes after end of infusion on Weeks 0, 12, 24, 36, 52, 76, 104, and 128 ADA: Week 0 (Day 1) and Weeks 24, 52, 104, and 156 PD: Week 0 (Day 1) and Weeks 4, 12, 52, 104, and 156

[a] All samples are predose except where otherwise noted.

[b] The original protocol-specified dose was 1000 mg IV Q4W but was amended to 300 mg based on population modeling of study 1013 interim data.

ADA antidrug antibody; DB double-blind; DE dose escalation; IV intravenous; MAD multiple ascending dose; NA not applicable; OL open label; PC placebo-controlled; PD pharmacodynamic; PK pharmacokinetic; Q2W every 2 weeks; Q4W every 4 weeks; RD randomized; SAD single ascending dose; SC subcutaneous; SLE systemic lupus erythematosus.

2.7.2.2.2 各試験の記述的要約

2.7.2.2.2.1 MI-CP180 試験：SSc 患者における第 I 相臨床薬理試験

試験デザイン及び目的

本試験は、強皮症（SSc）患者を対象とした第 I 相、多施設共同、非盲検、用量漸増試験であり、繰り返し生検に適した範囲の皮膚肥厚を持つ SSc 成人患者にアニフロルマブを単回及び反復 IV 投与後の安全性及び忍容性について評価した。開始用量を 0.1 mg/kg として単回 IV 投与を 6 用量（0.1、0.3、1.0、3.0、10.0 及び 20.0 mg/kg）で行い、続けて反復 IV 投与を 3 用量（0.3、1.0 及び 5.0 mg/kg 週 1 回 4 週間）で実施した。第 9 群（単回投与 20 mg/kg）と反復漸増投与群（第 6、7 及び 8 群）の組み入れは同時に実施し、低用量の単回漸増投与群（第 1～5 群）の累積安全性データを評価して高用量の検討を進めた。単回投与群の第 1～5 群及び 9 群では投与 84 日目まで評価し、反復投与群の第 6～8 群では投与 105 日目まで評価した。

対象集団

無作為割付けされ、少なくとも 1 回治験薬を投与された SSc 患者 34 例。1 群（単回 IV 投与 0.1 mg/kg）1 例、2～5 群及び 9 群（単回 IV 投与 0.3、1.0、3.0、10.0 及び 20.0 mg/kg）各 4 例、6～7 群（反復 IV 投与 0.3 及び 1.0 mg/kg 週 1 回 4 週間）各 4 例、8 群（反復 IV 投与 5.0 mg/kg 週 1 回 4 週間）5 例。22 例（64.7%）はベースライン時の I 型 IFNGS スコアが高値であった（5 遺伝子評価、2.7.2.2.2.1.2 項参照）。34 例中 33 例が試験を完了した。

PK、PD 及び免疫原性の結果を以下に要約する。

2.7.2.2.2.1.1 薬物動態

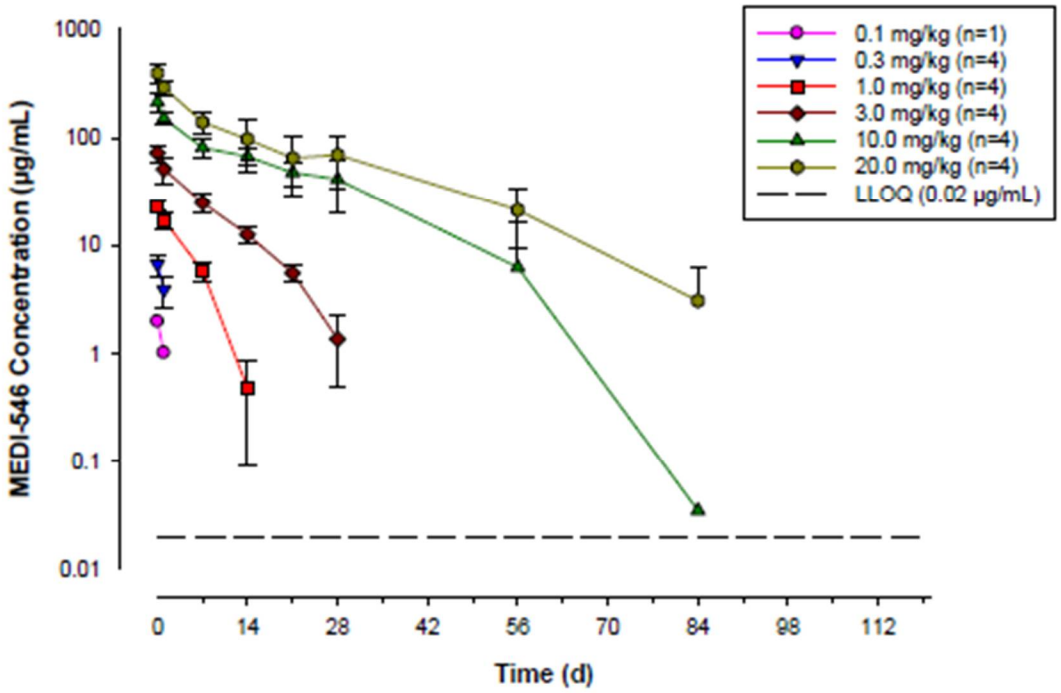
血清中アニフロルマブ濃度測定用の採血は、投与前及び IV 投与終了 30 分後に実施した（表 2）。

アニフロルマブの PK は標的介在性の消失を示した。SSc 患者にアニフロルマブを単回 IV 投与後の平均血清中濃度の時間推移を図 1 に、PK パラメータを表 3 に示す。

単回投与後のアニフロルマブの PK は低用量域（10 mg/kg 未満）では非線形であった。0.1～10.0 mg/kg の用量で最高血清中濃度（C_{max}）は用量比例的に増加したが、血清中濃度－時間曲線下面積（AUC）は用量比を上回る増加を示した。しかしながら、10.0～20.0 mg/kg の用量で AUC は用量比例的に増加した。終末相の消失半減期（$t_{½}$）は用量増加に従い延長し、検討した最高用量（20.0 mg/kg）における $t_{½}$は約 12 日であった。

週 1 回反復投与したとき、アニフロルマブの曝露量は 0.3～1.0 mg/kg の用量で用量比を超える増加を示したが、1.0 mg/kg 及び 5.0 mg/kg の用量間では用量比例的に増加した。アニフロルマブの PK は週 1 回 4 週間反復投与後でも定常状態に達しなかった。

図 1　　SSc 患者にアニフロルマブ単回静脈内投与後の血清中アニフロルマブ濃度の時間推移（MI-CP180 試験）



Source: Clinical Pharmacokinetics and Immunogenicity Report Figure 6.3.1.1-1 in MI-CP180 CSR Section 16.1.10 (Module 5.3.3.2)
Data represents mean ± standard deviation. Mean data below limits of quantification are not plotted.
LLOQ, lower limit of quantitation; MEDI-546, anifrolumab; n, number of patients.

表 3　　SSc 患者にアニフロルマブ単回静脈内投与後の PK パラメータ（MI-CP180 試験）

	Anifrolumab					
	0.1 mg/kg (N=1)	0.3 mg/kg (N=4)	1.0 mg/kg (N=4)	3.0 mg/kg (N=4)	10.0 mg/kg (N=4)	20.0 mg/kg (N=4)
AUC (day·µg/mL), mean (SD)	2.45	12.4 (4.91)	102 (14.1)	497 (105)	2610 (728)	4870 (1750)
C_{max} (µg/mL), mean (SD)	1.97	6.7 (1.47)	23.3 (2.22)	72.4 (13.7)	213 (44.0)	394 (83.5)
$t_{½}$ (days), mean (SD)	0.84	1.24 (0.358	2.96 (0.593)	4.07 (1.23)	7.70 (2.26)	11.8 (2.06)

Data derived from: Clinical Pharmacokinetics and Immunogenicity Report Table 6.3.1.2-1 in MI-CP180 CSR Section 16.1.10 (Module 5.3.3.2)
AUC_{inf}, area under the serum concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; $C_{max,}$ maximum concentration; N, number of patients in treatment group; SD, standard deviation; $t_{1/2,}$ half-life.

2.7.2.2.2.1.2 薬力学

血液における I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーの発現

本試験では、21 遺伝子による I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカー（2.7.2.1.3 項参照）のサブセットとして、SSc 患者で最も過剰に発現する 5 遺伝子をベースライン時に評価した。I 型 IFNGS スコアは血液及び皮膚試料を用いた場合にそれぞれ 2.9 超及び 1.8 超をスコア高値とした。スコア高値患者は 34 例中 22 例（64.7%）であり、スコア高値患者の内訳は単回投与 0.1、0.3、1.0、3.0、10.0 及び 20.0 mg/kg 群でそれぞれ 0/1、4/4、2/4、3/4、3/4 及び 3/4 例、反復投与 0.3、1.0 及び 5.0 mg/kg 群でそれぞれ 1/4、3/4 及び 3/5 例であった。

ベースライン時のスコア高値患者において、血液における I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカー（5 遺伝子による評価）は、0.3 mg/kg 以上の用量で投与 1 日後に正常域に低下した。血液における I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーの正常域への低下は、単回投与 20.0 mg/kg 及び反復投与 1.0 mg/kg 以上で投与 84 日目まで維持された。各投与群における患者数は少なく、個体間変動も大きかったが、これらの結果より SSc 患者にアニフロルマブ投与後の I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーの低下は用量に依存することが示された。

ベースライン時の血液におけるスコア高値患者 21 例中 16 例（76.2%）で、I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーは投与後 14 日間を通して 70%以上低下し、そのときの用量は単回投与 1.0 mg/kg 以上及び反復投与 0.3 mg/kg 以上であった。投与 84 日目で 70%以上低下した患者は 21 例中 6 例（28.6%）であり、そのときの用量は単回投与 20 mg/kg 又は反復投与 1.0 mg/kg 以上であった。21 例中 10 例（47.6%）において、単回投与 1.0 mg/kg 以上及び反復投与 1.0 mg/kg 以上の投与後 14 日間で、血液における I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーの最大の抑制作用が認められた。投与 84 日目で最大抑制を示した患者は 20 mg/kg 単回投与群の 1 例及び 5.0 mg/kg 反復投与群の 2 例であった。

皮膚における I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーの発現

血液における I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーのスコア評価法を用いて皮膚におけるスコアを評価した。健康被験者の血液又は皮膚から採取した試料中の RNA を対照として PD 関連遺伝子のスコアを算出した。すなわち、SSc 患者における血液中のスコアは健康被験者の血液を対照試料とした比較から算出し、皮膚においても同様の方法で算出した。

ベースライン時の皮膚におけるスコア高値患者は 34 例中 15 例（44.1%）であり、スコア高値患者の内訳は単回投与 0.1、0.3、1.0、3.0、10.0 及び 20.0 mg/kg 群でそれぞれ 0/1、2/4、3/4、1/4、4/4 及び 1/4 例、反復投与 0.3、1.0 及び 5.0 mg/kg 群でそれぞれ 0/4、3/4 及び 1/5 例であった。

ベースライン時のスコア高値患者において、皮膚における I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカー（21 遺伝子又は 5 遺伝子による判定）の低下が単回投与 0.3 mg/kg 以上では投与 7 日目、反復投与 1.0 mg/kg 以上では投与 28 日目に認められた。アニフロルマブ投与後の PD マーカー低下は血液に比べ皮膚を用いた評価の方が概して低かった。

ベースライン時の皮膚におけるスコア高値患者 15 例中 8 例（53.3%）で型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーが投与後に 70%以上低下した。20.0 mg/kg で最大の抑制作用を示した患者は 15 例中 1 例であった。各用量群における患者数が少ないため、皮膚における I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーの低下とアニフロルマブ用量の相関は評価していない。

2.7.2.2.2.1.3 免疫原性

投与 0、28、56、84 及び 105 日（反復投与群のみ）の血清試料（投与前に採取）を用い ADA の有無を分析した（表 2）。

アニフロルマブ単回投与群で ADA 検出（抗体価 30 以上）された患者は 21 例中 2 例であった：10.0 mg/kg 群 4 例中 1 例（25%）、20.0 mg/kg 群 4 例中 1 例（25%）。アニフロルマブ反復投与群では 11 例中 3 例で ADA が検出され、いずれも 0.3 mg/kg 群であった（3/4 例、75%）。

血清中アニフロルマブ濃度に ADA の影響は認められなかった。

2.7.2.2.2.2 06 試験：健康被験者にアニフロルマブを皮下及び静脈内投与した第 I 相バイオアベイラビリティ試験

試験デザイン及び目的

本試験は、健康被験者を対象とした第 I 相、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、単回投与試験であり、アニフロルマブの SC（300 mg 及び 600 mg）及び IV（300 mg）単回投与後の安全性、忍容性及び PK について評価した。健康被験者をアニフロルマブ SC 群（300 mg 又は 600 mg）、IV 群（300 mg）又はプラセボ群に無作為割付けし、単回投与を行った。アニフロルマブ SC 300 mg 群及び対応するプラセボ群では注射器を用いて投与し、アニフロルマブ SC 600 mg 群及び対応するプラセボ群では輸液ポンプを用いて投与した。追跡期間は 85 日間であった。

対象集団

30 例に治験薬が投与され（SC 300 mg 群 6 例、SC 600 mg 群 6 例、IV 300 mg 群 6 例、プラセボ群 12 例）、28 例（93%）が試験を完了した。2 例は追跡調査を完了できなかった（プラセボ群の 1 例は投与後 14 日目まで、SC 600 mg 群の 1 例は投与後 21 日目まで）。

PK、PD 及び免疫原性の結果を以下に要約する。

2.7.2.2.2.2.1 薬物動態

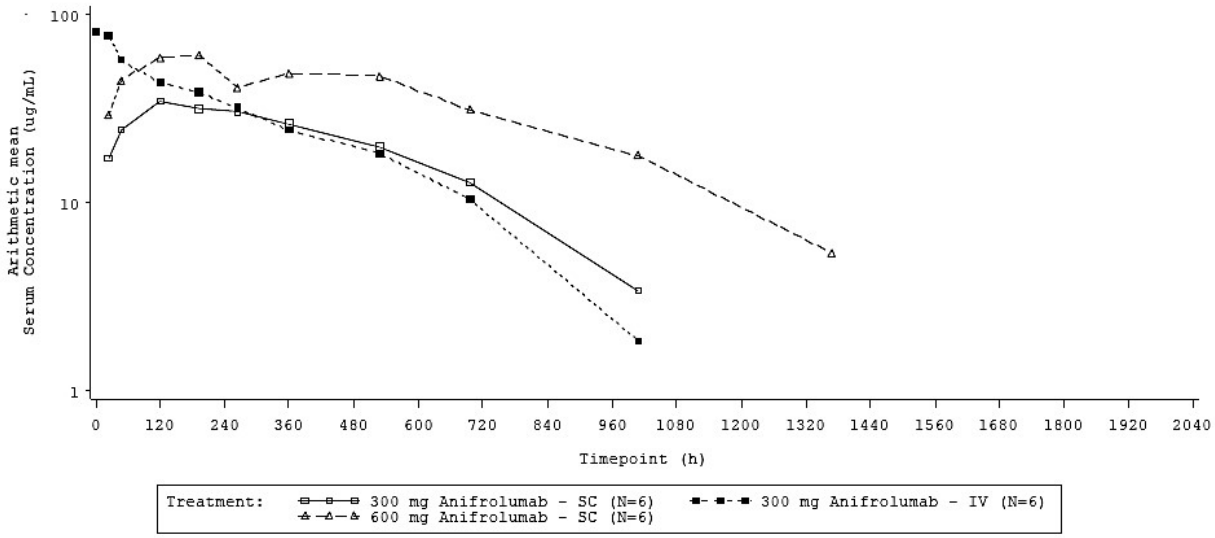
血清中アニフロルマブ濃度測定用の採血は、SC 及び IV 投与前、IV 投与終了 5 分後（コホート 2 のみ）、SC 及び IV 投与後 24 時間及び 48 時間、並びに追跡期間の 4、7、10、14、21、28、42、56 及び 84 日目に実施した（表 2）。

単回 SC 及び IV 投与後の血清中アニフロルマブ濃度の時間推移を図 2 に、PK パラメータを表 4 に示す。SC で 300 mg 及び 600 mg 投与したとき、C_{max} は 36.2 µg/mL から 63.9 µg/mL に増加、AUC は 785 day*µg/mL から 1828 day*µg/mL に増加し、概ね用量比例的な増加であった。投与後 4～7 日で C_{max} に達した。

300 mg SC 及び IV 投与時の AUC は、それぞれ 785 day*µg/mL 及び 907 day*µg/mL であり、SC 投与時の AUC は IV 投与時の約 87%であった。300 mg IV 投与時の C_{max} は 82.4 µg/mL であった。

血清中アニフロルマブ濃度は全被験者で投与後 84 日までに検出下限未満となった。

図 2　　健康被験者にアニフロルマブ単回 SC 及び IV 投与後の血清中アニフロルマブ濃度の時間推移（06 試験）



Source: Figure 11-1 in study 06 CSR (Module 5.3.3.1)
Samples with actual collection time deviating from nominal collection time by > 10% were excluded from the mean.
IV, intravenous; SC, subcutaneous.

表 4　　健康被験者にアニフロルマブ単回 SC 及び IV 投与後の PK パラメータ（06 試験）

	Anifrolumab		
	300 mg SC (N=6)	300 mg IV (N=6)	600 mg SC (N=6)
AUC (day·µg/mL), mean (SD)	784.6 (330.6)	906.5 (174.9)	1828 (679.8)
C_{max} (µg/mL), mean (SD)	36.2 (11.6)	82.4 (13.2)	63.9 (20.5)

Data derived from: Table 11-1 in study 06 CSR (Module 5.3.3.1)
AUC, area under the serum concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; C_{max}, maximum concentration; IV, intravenous; SC, subcutaneous; SD, standard deviation.

2.7.2.2.2.2　免疫原性

300 mg IV 投与群の 1 例は投与 85 日目に ADA 抗体価 30（陽性の下限値）を示し、陽性と判定された。他の全被験者は全時点で ADA 陰性であった。

2.7.2.2.2.3　1013 試験：SLE 患者における第 II 相試験

試験デザイン及び目的

本試験は、SLE 患者を対象とした第 II 相、多施設、国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、平行群間比較試験であり、投与 169 日目（24 週目）の SRI(4)かつ OCS 減量評価をプラセボ群及びアニフロルマブ群（300 mg 及び 1000 mg）で比較して疾患活動性への効果を評価した。スクリーニング後、患者をアニフロルマブ 300 mg 群、1000 mg 群及びプラセボ群に 1:1:1 の割合

で無作為割付けし、4 週間 1 回 IV 投与を 52 週間（計 13 回投与）実施した。患者は I 型 IFNGS（4 遺伝子評価）のスコア（高値／低値）により層別割付けした。

対象集団

標準治療で効果不十分な中等症から重症の慢性 SLE 患者 307 例が無作為割付けされ、少なくとも 1 回治験薬を投与された患者は 305 例であった。305 例中 229 例（75.1%）はベースライン時の I 型 IFNGS スコアが高値であった。アニフロルマブ 300 mg 群の患者 84.0%、1000 mg 群の患者 81.7%、プラセボ群の患者 74.8%が試験を完了した（プラセボ群に無作為割付けされた 1 例が 1 来院時に誤ってアニフロルマブ 1000 mg を 1 回投与された。この患者は、PK 及び PD の要約統計ではプラセボ群に含めたが、ADA 解析に用いる安全性解析対象集団ではアニフロルマブ 1000 mg 群に含めた）。

PK、PD 及び免疫原性の結果を以下に要約する。

2.7.2.2.2.3.1 薬物動態

血清中アニフロルマブ濃度測定用の採血は、全被験者において、投与前及び投与 1、29、85、141、169、253、337 日目の IV 投与終了 15 分後、並びに追跡期間の 365、396、422 日目に実施した（表 2）。

標準治療で効果不十分な中等症から重症の SLE 患者にアニフロルマブを反復 IV 投与したときの PK パラメータを表 5 に、投与前の平均血清中濃度の時間推移を図 3 に、それぞれ用量群別並びにベースライン時の I 型 IFNGS スコア別（高値／低値）に示す。

アニフロルマブの PK は 300 mg 及び 1000 mg の用量間で非線形であった。投与 169 日目の C_{max} は 300 mg 及び 1000 mg でそれぞれ 110 µg/mL 及び 375 µg/mL と用量比例的に増加したが、トラフ濃度（C_{trough}）は 18.4 µg/mL 及び 110 µg/mL と用量比を上回る増加であった。最終投与後の血清中濃度は 1000 mg 群より 300 mg 群の方が速やかに減少した。

反復 IV 投与後、投与 85 日目までに定常状態に達した。反復投与後の C_{max} の累積は小さく、C_{max} の累積係数は 300 mg 及び 1000 mg でそれぞれ 1.36 及び 1.43 であった。C_{trough} は反復投与により増加し、C_{trough} の累積係数は 300 mg 及び 1000 mg でそれぞれ 2.49 及び 2.29 であった。

I 型 IFNGS スコア高値患者（アニフロルマブ投与群 152 例）における C_{trough} は、低値患者（アニフロルマブ投与群 50 例）に比べ低い傾向にあった。同様の傾向が投与後の多くの血清試料に認められたが、変動も大きかった。

表 5　　SLE 患者における血清中アニフロルマブ濃度の要約統計量（1013 試験）

Parameter	Statistic	Anifrolumab					
		300 mg			1000 mg		
		IFNGS[a] low	IFNGS[a] high	Combined	IFNGS[a] low	IFNGS[a] high	Combined
C_{max} (μg/mL)[b]							
Day 1	n	24	74	98	26	78	104
	Mean (SD)	86.1 (61.0)	81.7 (65.9)	82.8 (64.5)	235 (64.5)	252 (84.4)	248 (79.9)
Day 169	n	21	65	86	21	66	87
	Mean (SD)	116 (78.0)	108 (59.0)	110 (63.7)	421 (117)	361 (141)	375 (137)
Day 337	n	21	62	83	17	50	67
	Mean (SD)	115 (51.5)	131 (68.4)	127 (64.6)	475 (129)	427 (143)	439 (140)
C_{trough} (μg/mL), mean (SD)							
Day 29	n	23	72	95	24	75	99
	Mean (SD)	11.5 (7.38)	6.82 (5.31)	7.95 (6.17)	57.5 (21.7)	43.3 (24.7)	46.8 (24.6)
Day 169	n	20	67	87	21	66	87
	Mean (SD)	23.3 (16.0)	17.0 (11.5)	18.4 (12.9)	154 (68.3)	95.7 (50.6)	110 (60.5)
Day 365	n	21	62	83	19	52	71
	Mean (SD)	28.3 (16.6)	22 (14.9)	23.6 (15.5)	197 (101)	139 (80.2)	154 (89.2)

Data derived from: Clinical PK report Table 5.3-1 in study 1013 CSR Section 16.1.13 (Module 5.3.5.1)

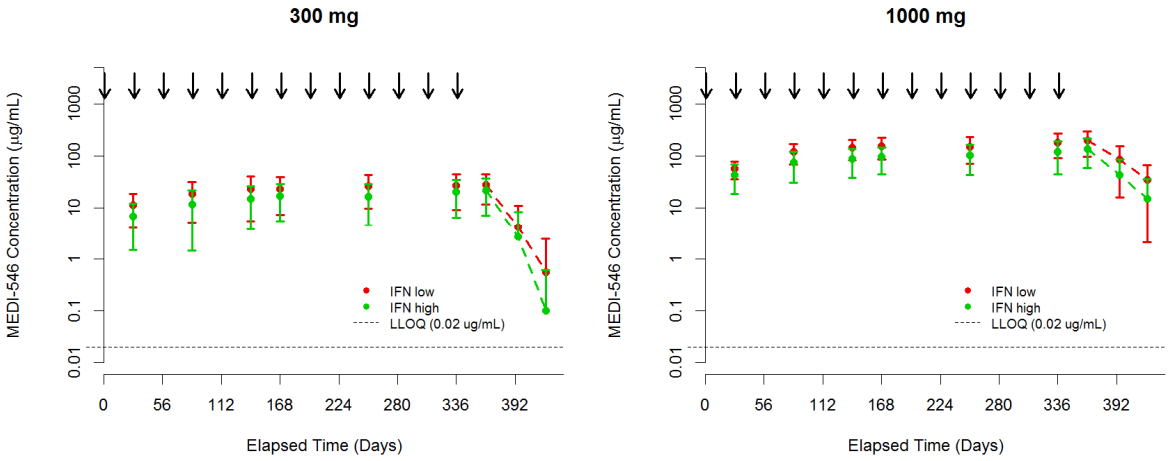
[a] Type I IFN gene signature (4-gene) test status at baseline.

[b] Postdose samples collected 15 minutes after the end of the infusion.

2.55% (76/2979) of samples were excluded from the summary due to missed doses or deviation in PK sampling times from protocol-specified collection times.

C_{max}, maximum concentration; C_{trough}, trough concentration; IFN, interferon; IFNGS, interferon gene signature; n, number of patients in analysis; PK, pharmacokinetic; SD, standard deviation; SLE, systemic lupus erythematosus.

図 3　　ベースライン時の I 型 IFNGS スコア別（高値／低値）の投与前の平均血清中アニフロルマブ濃度の時間推移（1013 試験）



Source: Clinical PK report Table 4.5.6-1 in CD-IA-MEDI-546-1013 CSR Section 16.1.13 (Module 5.3.5.1)
Error bars represent standard deviation of the mean. Arrows represent dosing.
IFN interferon; LLOQ lower limit of quantitation; MEDI-546 anifrolumab.

また、ADA 陽性を示した患者（300 mg 群 5/98 例、1000 mg 群 1/102 例）における血清中アニフロルマブ濃度は ADA 陰性を示した患者における濃度範囲にあり、PK に ADA の明らかな影響は認められなかった（2.7.2.2.2.3.3 項参照）。

2.7.2.2.2.3.2　薬力学

ベースライン時に I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカー（21 遺伝子評価）が高値を示した患者は 305 例中 214 例（70.2%）であった（300 mg 群 69/99 例、1000 mg 群 75/104 例、プラセボ群 70/102 例）。

ベースライン時に I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーが高値を示した患者における PD マーカーのベースラインからの低下率を表 6 及び図 4 に示す。300 mg 群及び 1000 mg 群のいずれも低下率の中央値は投与期間の投与 365 日目（最終投与は 337 日目）を通して 85%超であり、1000 mg 群の方が数値的には高かった。プラセボ群ではいずれの時点でも PD マーカーの低下は認められなかった。PD マーカーは追跡最終時点（投与 422 日目）で用量依存的にベースライン時のレベルに戻る傾向にあり、300 mg 群の方が速やかであった。

表 6　　ベースライン時の I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカー高値 SLE 患者における PD マーカーのベースラインからの低下率（1013 試験）

Visit	Statistic	Placebo (N=102)	300 mg (N=99)	1000 mg (N=104)
		% neutralization	% neutralization	% neutralization
Baseline	N	NA	NA	NA
	Mean (SD)	NA	NA	NA
	Median (range)	NA	NA	NA
Day 29	N	68	66	73
	Mean (SD)	-0.753 (44.678)	70.194 (40.028)	82.056 (16.108)
	Median (range)	3.735 (-139.50–97.55)	85.240 (-158.47–96.85)	86.790 (14.74–97.00)
Day 85	N	63	62	72
	Mean (SD)	-5.412 (44.354)	72.639 (34.443)	79.350 (40.428)
	Median (range)	-1.400 (1132.95–94.33)	86.830 (-55.83–96.96)	89.600 (-198.97–96.96)
Day 141	N	59	64	68
	Mean (SD)	-25.411 (78.391)	73.662 (36.684)	88.569 (10.364)
	Median (range)	-9.430 (-406.30–72.07)	87.955 (-86.61–97.10)	91.665 (32.17–97.12)
Day 169	N	56	60	66
	Mean (SD)	-17.122 (67.603)	77.364 (30.733)	88.126 (10.278)
	Median (range)	-2.100 (-250.64–88.26)	89.705 (-51.57–96.79)	91.665 (45.29–96.98)
Day 253	N	50	60	61
	Mean (SD)	-9.908 (49.826)	73.972 (41.267)	86.099 (15.615)
	Median (range)	-1.405 (-163.90–86.03)	88.890 (-112.87–96.58)	91.160 (-9.43–97.82)
Day 337	N	49	59	53
	Mean (SD)	-13.784 (45.541)	79.363 (28.803)	87.811 (8.410)
	Median (range)	-7.180 (-167.59–93.07)	89.490 (-75.32–96.81)	90.720 (54.62–97.28)
Day 365[a]	N	58	66	68
	Mean (SD)	-6.428 (50.358)	72.796 (35.552)	81.115 (53.121)
	Median (range)	-4.970 (-165.74–93.84)	87.235 (-90.53–96.02)	91.780 (-337.72–99.20)
Day 396	N	56	61	64
	Mean (SD)	-22.106 (64.529)	11.510 (56.385)	72.291 (31.182)

表 6　　ベースライン時の I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカー高値 SLE 患者における PD マーカーのベースラインからの低下率（1013 試験）

Visit	Statistic	Placebo (N=102)	300 mg (N=99)	1000 mg (N=104)
		% neutralization	% neutralization	% neutralization
	Median (range)	-9.865 (-224.90–81.44)	11.730 (-139.50–94.82)	85.860 (-22.26–97.44)
Day 422	N	53	57	55
	Mean (SD)	-31.777 (70.173)	-0.836 (44.596)	37.532 (66.339)
	Median (range)	-22.260 (-250.64–77.31)	-2.810 (-97.25–96.31)	58.250 (-180.89–97.12)

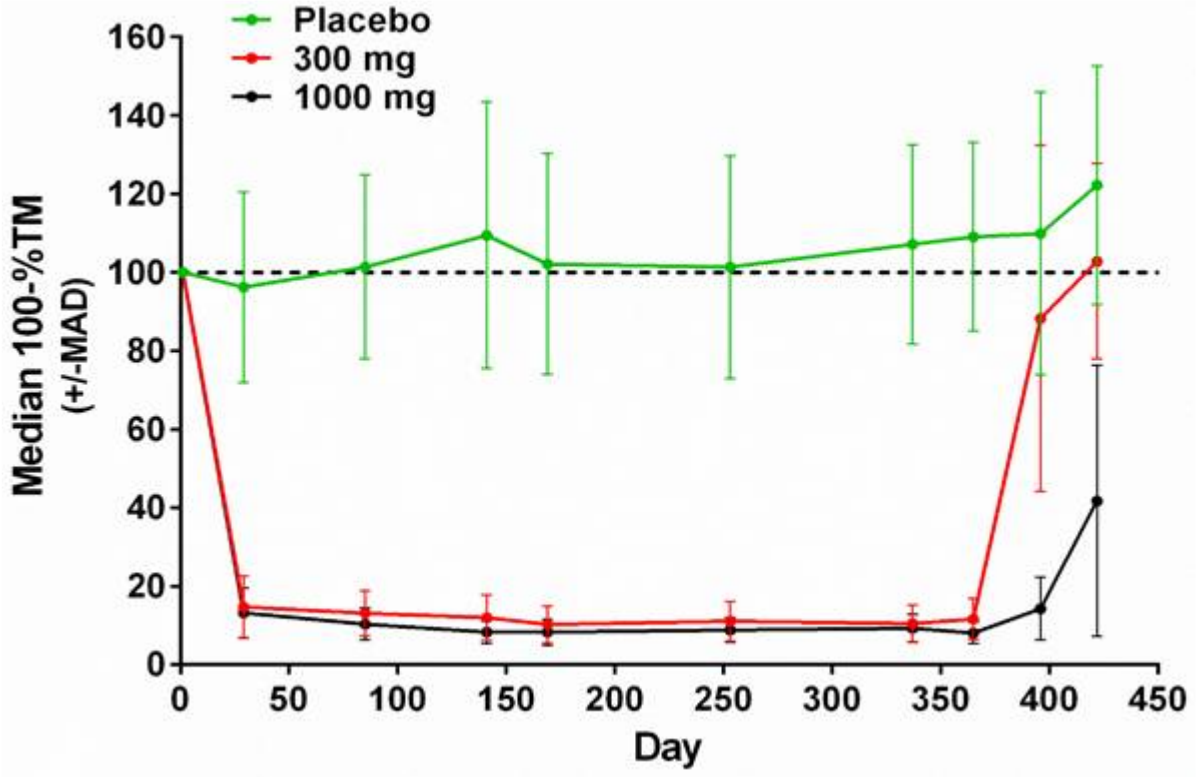
Source: Table 14.2.4.2.1 in study 1013 CSR Section 14 (Module 5.3.5.1)

[a] Day 365 visit includes follow-up Visit 1 and early discontinuation visit.

Percent neutralization of the type I IFN PD signature is shown as 100% minus percent of baseline signature levels. Median levels of type I IFN PD signature for each treatment group are derived based on individual subjects 100-(((baseline-Week X)/baseline)*100) for the 21 genes.

IFN, interferon; N, number of patients in treatment group; n, number of patients in analysis; NA, not applicable; PD, pharmacodynamic; SD, standard deviation; SLE, systemic lupus erythematosus.

図 4　　ベースライン時の I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカー高値 SLE 患者における PD マーカーのベースラインからの低下率（1013 試験）



Source: Figure 11.4.4.3-1 in study 1013 CSR (Module 5.3.5.1)
21-gene type I IFN signature neutralization calculation:

- Neutralization is defined as the suppression of the 21-gene type I IFN signature.
- Neutralization is presented as 100 minus the percentage of target modulation (%TM).
- %TM represents the 21-gene type I IFN PD signature score at postdose time points relative to baseline values normalized to 100% and is calculated as follows:

  %TM = ([Baseline adj. delta delta Ct - Day-X adj. delta delta Ct]/ Baseline adj. delta delta Ct) * 100, where delta delta Ct values for each test sample are calculated by subtracting the pooled control deltaCt values from the test sample deltaCt values for each of the 21 genes in the signature; deltaCt values are calculated for each sample by subtracting the average endogenous control gene Ct value from each of the 21 IFN-inducible genes.

IFN, interferon; MAD, median absolute deviation; PD, pharmacodynamic; SLE, systemic lupus erythematosus; TM, target modulation

2.7.2.2.2.3.3　免疫原性

ADA 評価用の血清試料は、投与 1、85、141、169、253 及び 337 日目（治療期間）並びに投与 365、396 及び 422 日目（追跡期間）に採取した（表 2）。

プラセボ群では、いずれかの時点で ADA 陽性（抗体価 30 以上）と判定された ADA 検出率は 4%（4/100 例）であった。投与前のベースライン時のみ ADA 陽性が 1 例、投与後のみ ADA 陽性

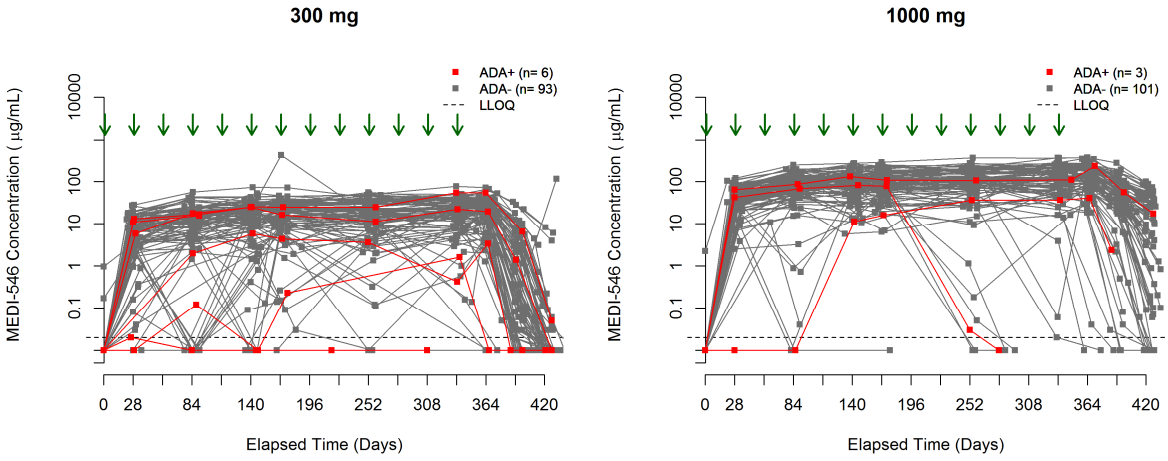
が 3 例であり、投与後の ADA 発現率は 3%（3/99 例）であった。1 例は最終評価時点まで継続して ADA 陽性と判定された。

アニフロルマブ 300 mg 群では、ベースライン時の投与前のみ ADA 陽性が 1 例、投与後のみ ADA 陽性が 5 例であった。したがって、ADA 検出率は 6.1%（6/98 例）、投与後の ADA 発現率は 5.1%（5/98 例）であった。投与後に ADA 発現の 4/5 例中は最終評価時点のみ ADA 陽性であり、1 例（1%、1/99 例）は最終評価時点前 2 時点で 16 週以上継続して ADA 陽性であった。この患者の抗体価は投与 253 日目及び 337 日目の 240 が最も高かった。また、この患者では投与 169 日目から 337 日目までアニフロルマブによる 21 遺伝子の I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーの抑制作用が阻害された（最初の ADA 陽性判定は投与 253 日目）。この PD 抑制作用の阻害の要因として、ADA 発現、PK 及び PD の変動、投与 141～225 日目の 3 サイクル間の OCS 減量、が考えられた。

アニフロルマブ 1000 mg 群では、投与前のベースライン時のみ ADA 陽性が 1 例、投与前及び投与後に ADA 陽性が 1 例（投与後に ADA 抗体価は増加せず）、投与後のみ ADA 陽性が 1 例であった。したがって、ADA 検出率は 2.9%（3/105 例）、投与後の ADA 発現率は 1%（1/102 例）であり、この群で継続して ADA 陽性の患者はいなかった。

ADA 発現の PK に及ぼす影響は認められなかった。300 mg 群及び 1000 mg 群別に ADA 陽性及び陰性の患者毎の各投与前の血清中アニフロルマブ濃度推移を図 5 に示す。

図 5　　各用量群における ADA 陽性／陰性の患者毎の血清中アニフロルマブ濃度の投与前値の時間推移（1013 試験）



Source: Clinical PK report Figure 5.6-1 in study 1013 CSR Section 16.1.13 (Module 5.3.5.1)
Arrows represent dosing.
ADA, anti-drug antibodies; LLOQ, lower limit of quantification; MEDI-546, anifrolumab

2.7.2.2.2.4　　02 試験：日本人 SLE 患者における第 II 相試験

試験デザイン及び目的

本試験は、標準治療を受けている中等症から重症の日本人 SLE 患者を対象とした第 II 相、非盲検、用量漸増試験であり、アニフロルマブ 100 mg、300 mg 及び 1000 mg を IV 投与した時の安

全性及び忍容性を評価した。本試験は第 I 期及び第 II 期で構成された。第 I 期では、各投与群の投与 1 日目に単回 IV 投与を行い、投与 29 日目まで追跡後、投与 337 日目まで 4 週間 1 回反復 IV 投与を行い、最終投与後 85 日間の追跡調査を実施した。第 II 期では、第 I 期を完了した患者に、4 週間 1 回反復 IV 投与を 156 週間実施し、長期安全性及び忍容性を検討した。第 II 期では、第 I 期の投与期間及び追跡期間を完了したコホート 1 及び 2、並びにコホート 3（1000 mg）の患者を対象に、300 mg 4 週間 1 回 IV 投与を 156 週間まで実施した。なお、第 II 期におけるコホート 3 の投与量は治験実施計画書の改定 5 版の承認後、300 mg 4 週間 1 回に変更された。

対象集団

標準治療を受けている中等症から重症の日本人 SLE 患者 20 例が組み入れられ、第 I 期で 17 例にアニフロルマブが投与された（100 mg 群 6 例、300 mg 群 5 例、1000 mg 群 6 例）。17 例中 15 例（88.2%）はベースライン時の I 型 IFN 誘導性 PD 関連遺伝子の発現スコアが高値であった。計 7 例が第 I 期の期間中に投与を中止した（100 mg 群 2 例、300 mg 群 2 例、1000 mg 群 3 例）。第 I 期を完了した 10 例中 9 例が第 II 期に参加した（100 mg 群 4 例、300 mg 群 3 例、1000 mg 群 2 例）。投与中止の患者の割合及び中止理由は投与群間で概ね同様であった。

PK、PD 及び免疫原性の結果を以下に要約する。

2.7.2.2.2.4.1 薬物動態

血清中アニフロルマブ濃度測定用の採血は、投与直前及び IV 投与終了 30 分後に実施した（表 2）。

第 I 期において、血清中アニフロルマブ濃度は用量に伴い増加し、初回及び最終投与後のいずれもアニフロルマブの PK は非線形であった。300 mg 群及び 1000 mg 群の C_{trough} は投与 85 日目（3 回目投与の最終評価時点）までに定常状態に達したが、100 mg 群の C_{trough} は投与 337 日目（12 回目投与の最終評価時点）までに定常状態に達しなかった。投与 422 日目までの評価期間で ADA 陽性反応を示した患者は計 5 例（100 mg 群 2 例、300 mg 群 1 例、1000 mg 群 2 例）であった。しかしながら、いずれの ADA 陽性患者も同じ用量群の他の患者と同程度の曝露量を示した。

表 7 に第 I 期における PK パラメータの平均値を用量群及びベースライン時の I 型 IFNGS スコア別（4 遺伝子評価、高値／低値）に示す。

表 7　　日本人 SLE 患者における血清中アニフロルマブ濃度の要約統計量（02 試験）

		100 mg IV (N=6)		300 mg IV (N=5)		1000 mg IV (N=6)	
Parameter	Statstic	IFNGS[a] low (n=1)	IFNGS[a] high (n=5)	IFNGS[a] low (n=0)	IFNGS[a] high (n=5)	IFNGS[a] low (n=1)	IFNGS[a] high (n=5)
Baseline weight (kg)	Median (min, max)	58.90 (-)	52.40 (45.90, 55.25)	-	63.00 (47.20, 73.90)	60.60 (-)	50.80 (46.80, 53.10)
C_{max} (μg/mL)							
Day 1	n	1	5	0	5	1	5
	Mean (SD)	30.67 (-)	43.26 (13.37)	-	75.52 (9.49)	195.99 (-)	271.80 (44.79)
	Median (range)	30.67 (30.67, 30.67)	48.08 (23.85, 57.30)	-	70.20 (65.89, 85.77)	195.99 (195.99, 195.99)	278.65 (200.04, 313.36)
C_{trough} (μg/mL)							
Day 29	n	1	5	0	4	1	5
	Mean (SD)	0.02 (-)	<LLOQ (-)	-	5.37 (5.00)	54.36 (-)	49.51 (9.62)
	Median (range)	0.02 (0.02, 0.02)	<LLOQ (<LLOQ, <LLOQ)	-	5.30 (0.40, 10.46)	54.36 (54.36, 54.36)	44.41 (40.87, 62.78)
Day 169	n	0	4	0	3	0	4
	Mean (SD)	-	0.71 (1.35)	-	15.18 (12.48)	-	111.82 (48.67)
	Median (range)	-	0.05 (<LLOQ, 2.74)	-	11.62 (4.87, 29.05)	-	110.69 (53.40, 172.51)
Day 337	n	0	2	0	2	0	3
	Mean (SD)	-	0.20 (0.26)	-	17.96 (19.17)	-	99.44 (51.72)
	Median (range)	-	0.20 (<LLOQ, 0.38)	-	17.96 (4.40, 31.51)	-	127.92 (39.74, 130.65)
Day 365	n	0	2	0	2	0	3
	Mean (SD)	-	0.06 (0.07)	-	22.38 (25.27)	-	126.86 (76.57)
	Median (range)	-	0.06 (<LLOQ, 0.11)	-	22.38 (4.51, 40.25)	-	146.40 (42.41, 191.76)
$t_{1/2}$ (day)							
	n	1	5	0	5	1	5

表 7　　日本人 SLE 患者における血清中アニフロルマブ濃度の要約統計量（02 試験）

		100 mg IV (N=6)		300 mg IV (N=5)		1000 mg IV (N=6)	
Parameter	Statstic	IFNGS[a] low (n=1)	IFNGS[a] high (n=5)	IFNGS[a] low (n=0)	IFNGS[a] high (n=5)	IFNGS[a] low (n=1)	IFNGS[a] high (n=5)
	Mean (SD)	1.70 (-)	4.18 (1.12)	-	5.97 (2.63)	17.38 (-)	15.55 (2.83)
	Median (range)	1.70 (1.70, 1.70)	4.33 (2.53, 5.64)	-	7.55 (2.37, 8.30)	17.38 (17.38, 17.38)	15.53 (11.76, 19.51)

Source: Table 2 in Appendix 2.7.2.5.4 (Module 5.3.5.3)

[a] Type I IFN gene signature (4-gene) test status at baseline.

Only Stage I results are considered.

For results below LLOQ (0.02 µg/mL), a value of LLOQ/2 was used for calculation.

Exclusions: (i) if patients in the 100 mg treatment group increased their dose early, then subsequent results are excluded, (ii) if patient from any treatment group discontinued, then subsequent results are excluded, (iii) if the results are measured 3 days after planned day, then the results are excluded.

C_{max}, maximum concentration, C_{trough}, trough concentration; IFN, interferon; IFNGS, interferon gene signature; IV, intravenous; LLOQ, lower limit of quantification; N, number of patients in treatment group; n, number of patients in analysis; SD, standard deviation; SLE, systemic lupus erythematosus; $t_{1/2}$, half-life.

初回投与後の C_{max} は 100～1000 mg の用量で 42.4～259.2 μg/mL に増加した。$t_{½}$は 100 mg、300 mg 及び 1000 mg 群でそれぞれ 3.77 日、5.97 日及び 15.86 日であった。

最終投与後の $C_{ss,max}$ は 100～1000 mg の用量で 25.0～414.3 μg/mL に増加し、用量比を上回った。C_{trough} は 300～1000 mg の用量で 14.8～99.4 μg/mL に増加し、用量比を上回った。$t_{½}$は 100 mg、300 mg 及び 1000 mg 群でそれぞれ 3.64 日、5.33 日及び 15.52 日であった。

2.7.2.2.2.4.2 薬力学

ベースライン時の I 型 IFNGS スコア高値患者（4 遺伝子評価）は 17 例中 15 例（88.2%）であった（100 mg 群 5/6 例、300 mg 群 5/5 例、1000 mg 群 5/6 例）。

ベースライン時の I 型 IFNGS スコア高値患者における第 I 期の各来院時点の I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーの低下率を表 8 に示す。いずれの用量群でもアニフロルマブ投与後の PD マーカー発現は抑制された。各用量群の患者数は少なく、100 mg 及び 300 mg 群における個体間変動は大きかったが、日本人 SLE 患者におけるアニフロルマブ投与後の PD マーカーの低下率は用量に依存することが示唆された。

100 mg 群の患者では、PD マーカーの低下率は目標とした 80%に達しなかったが、これら患者が第 II 期で 300 mg に切り替えた後（4 例、第 I 期の投与 169 日目及び 253 日目でそれぞれ 2 例が 300 mg に切り替え）、低下率は改善した。300 mg 群における低下率は投与 85 日目で 50%超～95%の範囲にあり、投与 365 日目まで維持された。1000 mg 群における低下率は目標の 80%に達した。

表 8　ベースライン時の I 型 IFNGS スコア高値の日本人 SLE 患者における第 I 期の I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーのベースラインからの低下率（02 試験）

Visit	Statistic	100 mg IV (N=6)	300 mg IV (N=5)	1000 mg IV (N=6)
		% neutralization	% neutralization	% neutralization
Day 1	N	NA	NA	NA
	Mean (SD)	NA	NA	NA
	Median (range)	NA	NA	NA
Day 29	N	5	3	4
	Mean (SD)	-10.19 (38.02)	20.68 (67.17)	96.79 (1.91)
	Median (range)	-30.13 (-34.72–54.31)	-3.53 (-31.04–96.60)	96.97 (94.29–98.93)
Day 85	N	4	4	3
	Mean (SD)	8.04 (59.73)	57.07 (32.29)	97.72 (1.94)
	Median (range)	20.94 (-74.11–64.40)	53.39 (25.26–96.23)	98.64 (95.49–99.03)
Day 141	N	5	4	4
	Mean (SD)	-19.07 (63.57)	71.32 (23.16)	97.17 (2.36)
	Median (range)	-26.58 (-95.88–77.93)	70.52 (50.35–93.88)	97.56 (94.17–99.38)
Day 169	N	4	3	4
	Mean (SD)	-46.41 (50.19)	73.62 (29.05)	95.36 (3.47)
	Median (range)	-45.73 (-102.79–8.62)	85.34 (40.54–94.99)	95.27 (92.09–98.82)
Day 253	N	4	3	3
	Mean (SD)	-13.93 (83.51)	90.19 (10.83)	94.23 (5.46)
	Median (range)	-23.36 (-105.62–96.60)	95.10 (77.78–97.70)	95.73 (88.17–98.78)

表 8　ベースライン時の I 型 IFNGS スコア高値の日本人 SLE 患者における第 I 期の I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーのベースラインからの低下率（02 試験）

Visit	Statistic	100 mg IV (N=6)	300 mg IV (N=5)	1000 mg IV (N=6)
		% neutralization	% neutralization	% neutralization
Day 337	N	4	3	3
	Mean (SD)	64.21 (37.13)	84.26 (21.33)	96.17 (2.04)
	Median (range)	68.41 (21.54–98.47)	95.23 (59.67–97.87)	96.58 (93.96–97.97)
Day 365	N	4	4	3
	Mean (SD)	46.86 (39.32)	75.30 (24.86)	97.16 (1.87)
	Median (range)	40.66 (7.34–98.76)	74.83 (53.02–98.54)	96.81 (95.49–99.18)
Day 393	N	5	5	5
	Mean (SD)	27.42 (52.94)	54.20 (26.79)	95.08 (6.27)
	Median (range)	39.29 (-34.72–93.62)	47.51 (30.26–96.98)	98.58 (84.18–98.75)
Day 422	N	5	5	5
	Mean (SD)	36.60 (29.38)	46.40 (24.95)	90.46 (15.27)
	Median (range)	17.07 (11.73–72.26)	59.39 (11.73–70.48)	98.23 (63.40–98.70)

Data derived from: Table 11.2.9.1.1 in study 02 CSR (Module 5.3.5.2)

Percent neutralization of the type I IFN PD signature is shown as 100% minus percent of baseline signature levels. Median levels of type I IFN PD signature for each treatment group are derived based on individual subjects 100-(((baseline-Week X)/baseline)*100) for the 21 genes.

IFN, interferon; IV, intravenous; N, number of patients in treatment group; n, number of patients in analysis; NA, not applicable; PD, pharmacodynamic; SD, standard deviation; SLE, systemic lupus erythematosus.

2.7.2.2.2.4.3　免疫原性

100 mg 群における ADA 検出率は 33.3%（2/6 例）、投与後の ADA 発現率は 16.67%（1/6 例）であった。投与後に ADA 陽性となった 1 例は継続して陽性を示し、抗体価の最高値は 60 であった。300 mg 群における ADA 検出率は 20%（1/5 例）、投与後の ADA 発現率は 0%であった。ベースライン時及び投与 85 日目に ADA 陽性を示した 1 例に抗体価の増加は認められなかった。1000 mg 群における ADA 検出率は 33.3%（2/6 例）、投与後の ADA 発現率は 16.67%（1/6 例）であった。ADA 陽性であった 1 例はベースライン時のみ、1 例は投与後に一時的に ADA 陽性を示した。

ADA の PK に及ぼす影響は認められず、各用量群で ADA 陽性及び陰性の患者間で PK に明らかな違いは認められなかった。また、本試験で ADA 陽性の安全性への影響も観察されなかった。

2.7.2.2.2.5　05 試験：SLE 患者における第 III 相試験

試験デザイン及び目的

本試験は、SLE 患者を対象とした第 III 相、多施設、国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であり、プラセボ群とアニフロルマブ群の投与 52 週目の SRI(4)を達成した患者の割合の差に基づき、アニフロルマブ 300 mg IV 投与時の疾患活動性への効果を評価した。また、用量反応関係を明らかにし、ベネフィット・リスクの追加データを得るため 150 mg 群を含めた。スクリーニング後、患者をアニフロルマブ 150 mg 群、300 mg 群及びプラセボ群に 1:2:2 の割合

で無作為割付けし、4 週間 1 回 IV 投与を 52 週間（計 13 回投与）実施した。患者は I 型 IFNGS スコア（4 遺伝子評価、高値／低値）により層別割付けした。

対象集団

自己抗体陽性で標準治療を受けている中等症から重症の SLE 患者 457 例が無作為割付けされ、少なくとも 1 回治験薬を投与された患者はアニフロルマブ 150 mg 群、300 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 93 例、180 例及び 184 例であった。457 例中 357 例（82.1%）はベースライン時の I 型 IFNGS スコアが高値であった。アニフロルマブ 150 mg 群の患者 79.6%、300 mg 群の患者 80.6%、プラセボ群の患者 78.3%が試験を完了した。

PK、PD 及び免疫原性の結果を以下に要約する。

2.7.2.2.2.5.1 薬物動態

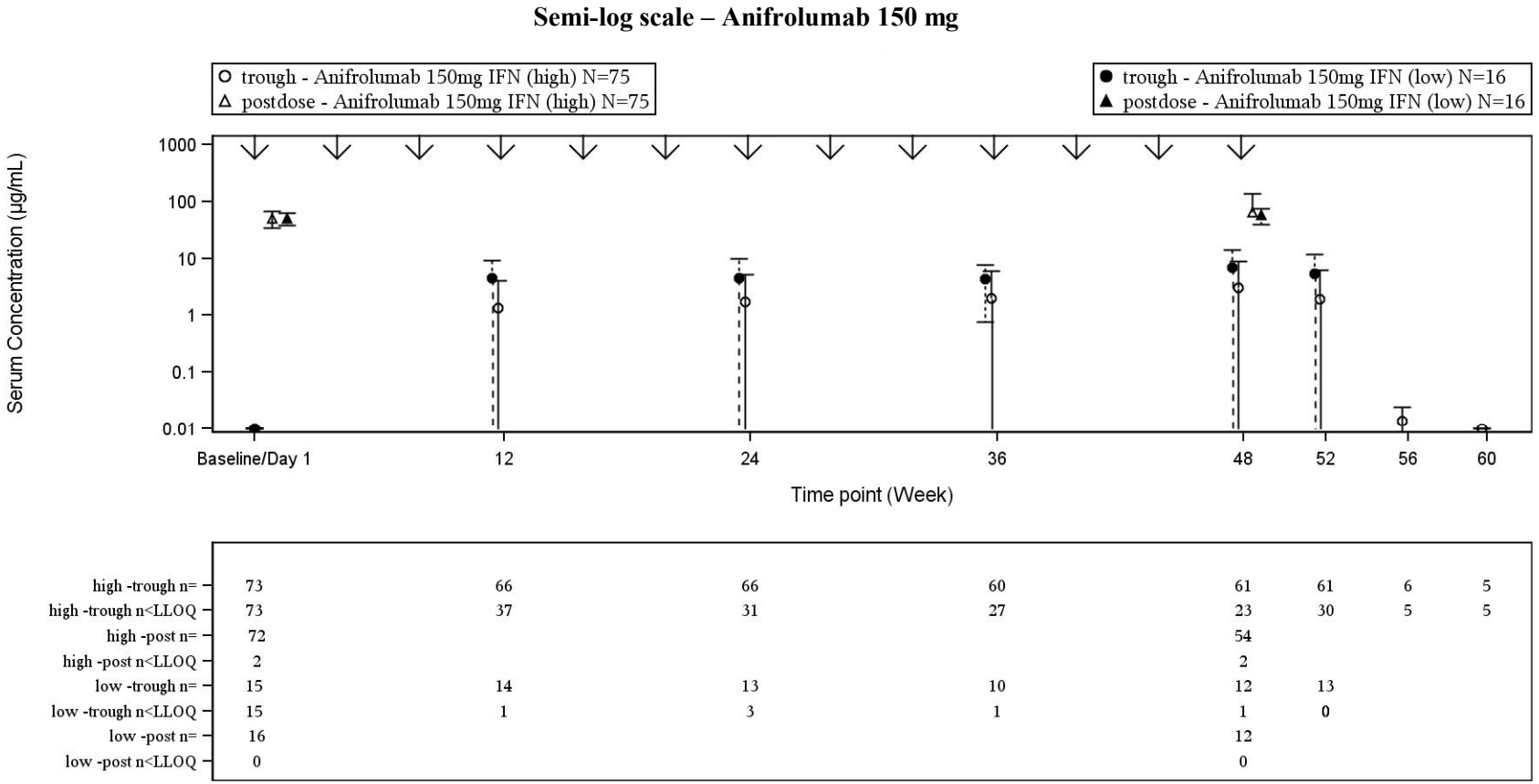
アニフロルマブ反復 IV 投与時の血清中アニフロルマブ濃度の時間推移を図 6 に、各測定時点における血清中アニフロルマブ濃度の要約統計量を表 9 に示す。

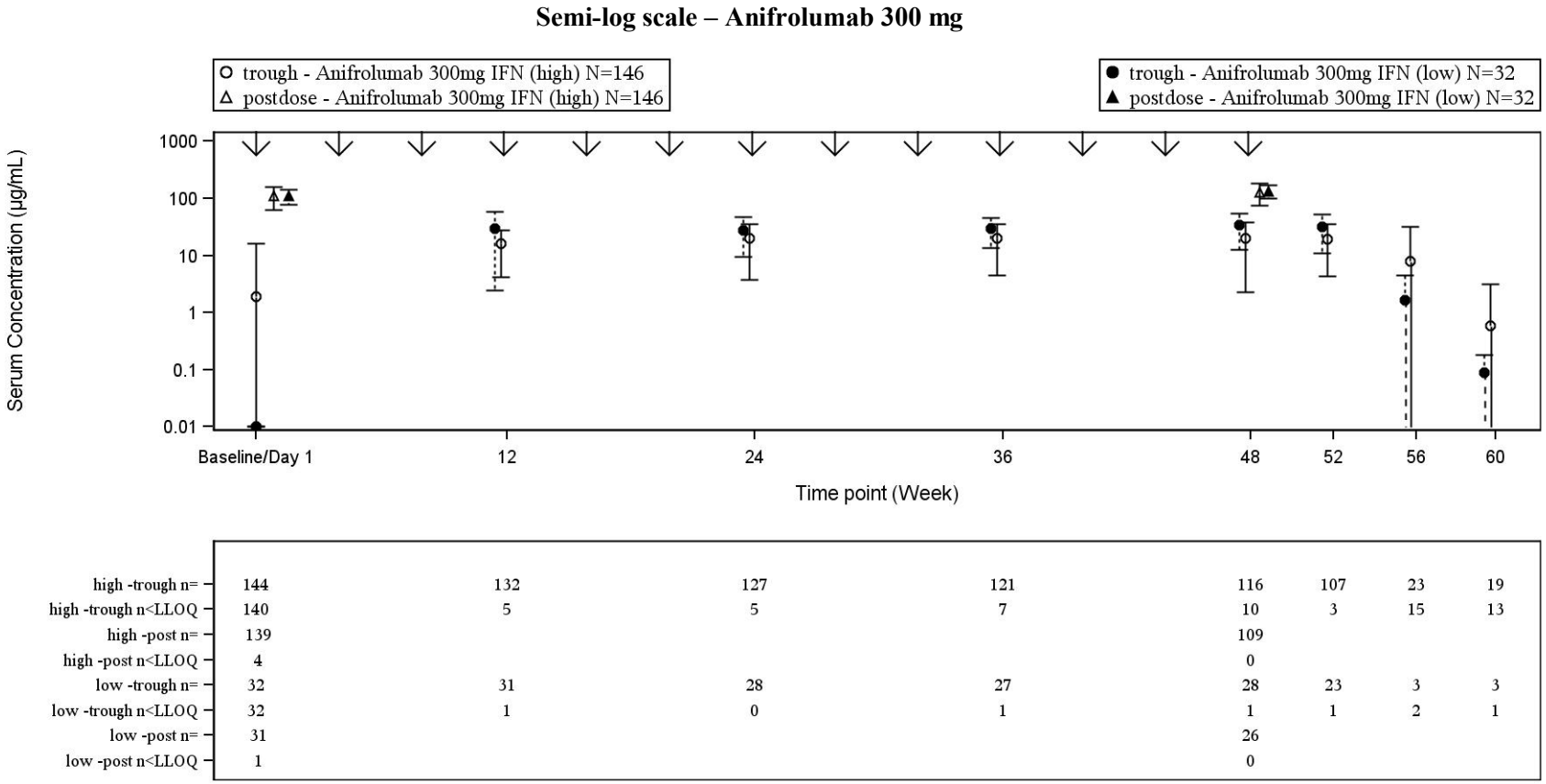
アニフロルマブの PK は 150 mg と 300 mg の間で非線形であった。初回投与後の血清中濃度は概ね用量比例的に増加したが、C_{trough}（24 週目）は用量比を上回る増加を示した。更に、最終投与後の血清中濃度は、150 mg 群の方が 300 mg 群よりも速やかな消失を示した。

反復投与後の累積係数（投与 1 日目と 48 週目の血清中濃度の中央値の比）は、ベースライン時の I 型 IFNGS スコア高値患者及び低値患者でそれぞれ 1.14 及び 1.28 であった。反復投与後の C_{trough} は 12 週目までに定常状態に達した。

大部分の患者はベースライン時の I 型 IFNGS スコア高値患者であった（150 mg 群 82.4%［75/91 例］、300 mg 群 82.0%［146/178 例］）。スコア高値患者の血清中濃度は、低値患者に比べて全測定時点で低い傾向にあった。全体的に 300 mg 群に比べて 150 mg 群における曝露量の個体間変動は大きかった。これは、300 mg 群に比べて標的介在性の消失（沈降効果）がより顕著に表れ、また試料数も少なかったためと考えられた。

図 6　　アニフロルマブを反復静脈内投与したときの血清中アニフロルマブ濃度の時間推移（05 試験）





Source: Figure 11.2.4.1 in study 05 CSR (Module 5.3.5.1)
The arrows represent the time of administration of investigational product.
Postdose samples were scheduled 15 minutes ± 5 minutes after the completion of investigational product administration.
Serum concentrations <LLOQ are set to LLOQ/2 where LLOQ=20 ng/mL for summary statistics calculations.
Arithmetic mean and standard deviation are presented.
IFN, interferon; LLOQ, lower limit of quantification; N, number of subjects in treatment group; n, number of non-missing values.

表 9　　SLE 患者における血清中アニフロルマブ濃度（μg/mL）の要約統計量（05 試験）

			Anifrolumab 150mg Result of type I IFN test		Anifrolumab 300mg Result of type I IFN test	
Timepoint	Pre- or post-dose		high (N=75)	low (N=16)	high (N=146)	low (N=32)
Baseline/Day 1	Pre-dose	n	73	15	144	32
		n <LLOQ	73	15	140	32
		Geometric mean (CV%)	0.01 (0.0)	0.01 (0.0)	0.01 (219.0)	0.01 (0.0)
		Median (min, max)	0.010 (0.01, 0.01)	0.010 (0.01, 0.01)	0.010 (0.01, 141.00)	0.010 (0.01, 0.01)
	Post-dose	n	72	16	139	31
		n <LLOQ	2	0	4	1
		Geometric mean (CV%)	36.75 (388.7)	48.73 (24.1)	76.95 (463.2)	81.14 (399.7)
		Median (min, max)	51.400 (0.01, 87.90)	46.000 (32.90, 81.10)	108.000 (0.01, 505.00)	108.000 (0.01, 196.00)
Week 12	Pre-dose	n	66	14	132	31
		n <LLOQ	37	1	5	1
		Geometric mean (CV%)	0.08 (3107.2)	1.28 (1682.2)	8.05 (575.4)	15.31 (654.7)
		Median (min, max)	0.010 (0.01, 12.40)	3.790 (0.01, 16.60)	15.250 (0.01, 49.00)	25.600 (0.01, 141.00)
Week 48	Pre-dose	n	61	12	116	28
		n <LLOQ	23	1	10	1
		Geometric mean (CV%)	0.19 (7516.0)	1.95 (2015.4)	6.99 (1847.3)	21.69 (382.0)
		Median (min, max)	0.076 (0.01, 38.50)	6.295 (0.01, 22.30)	15.750 (0.01, 87.70)	29.900 (0.01, 101.00)
Week 48	Post-dose	n	54	12	109	26
		n <LLOQ	2	0	0	0
		Geometric mean (CV%)	33.20 (907.0)	54.49 (36.2)	112.61 (65.5)	125.88 (43.4)
		Median (min, max)	53.950 (0.01, 554.00)	59.050 (26.70, 81.30)	123.000 (2.91, 429.00)	138.000 (20.10, 219.00)

Data derived from Table 11.2.4.1 in study 05 CSR (Module 5.3.5.1)

Postdose samples were scheduled 15 minutes ± 5 minutes after the completion of investigational product administration.

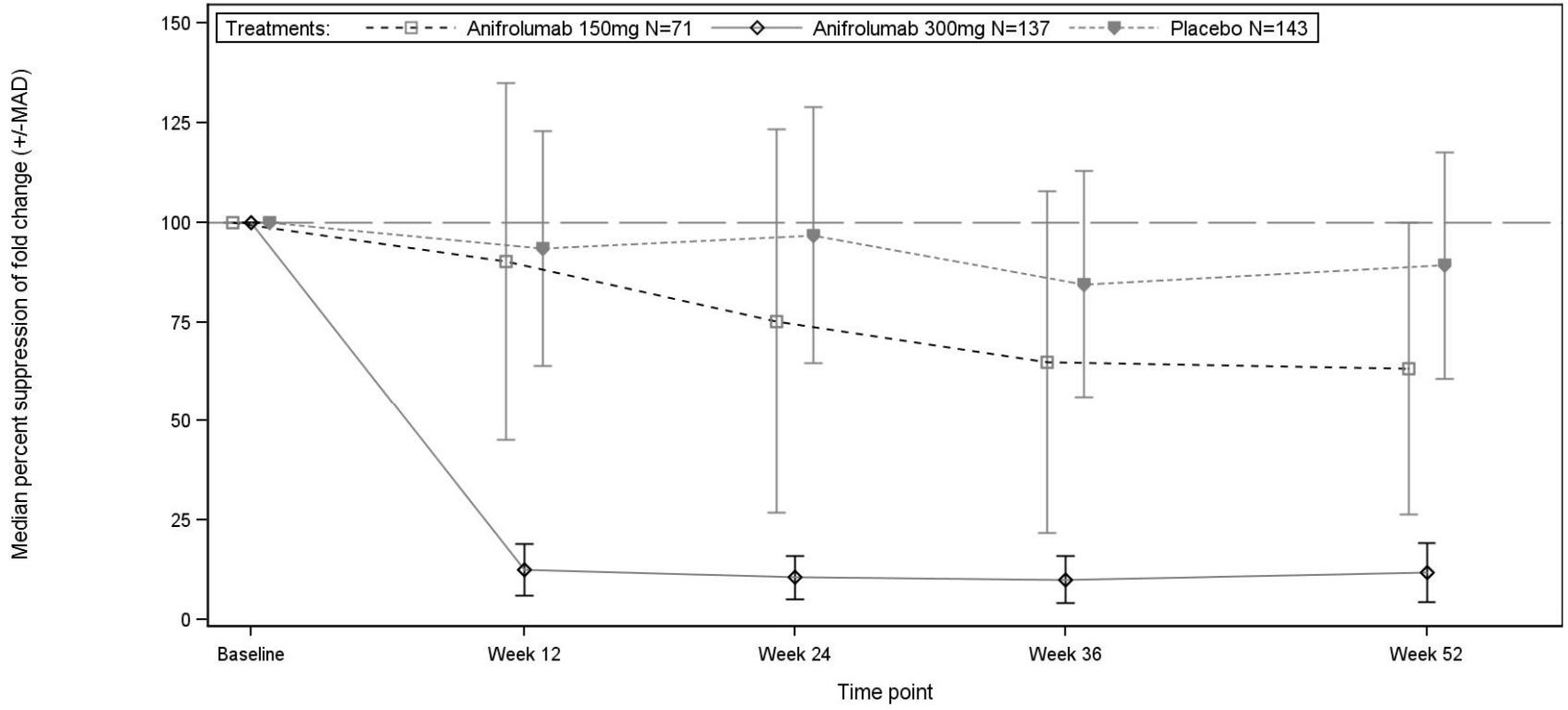
Serum concentrations <LLOQ are set to LLOQ/2 where LLOQ=20 ng/mL for summary statistics calculations.

CV, coefficient of variation; IFNGS, interferon gene signature test; LLOQ, lower limit of quantification; N, number of patients in treatment group; n, number of non-missing values; SLE, systemic lupus erythematosus.

2.7.2.2.2.5.2 薬力学

I 型 IFNGS スコア高値患者において、150 mg 群及び 300 mg 群のいずれも初回投与以降に I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーの発現は抑制され、PD マーカーの低下率は投与期間を通して 150 mg 群より 300 mg 群の方が高かった（図 7 及び表 10）。また、投与期間（52 週間）を通して PD マーカーは正常域が維持された。プラセボ群における PD マーカーの変化はほとんど認められず、いずれの時点でも明らかな低下は認められなかった。

図 7　　ベースライン時の I 型 IFNGS スコア高値患者における I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーのベースラインからの低下率（05 試験）



Source: Figure 11.2.5.1 in study 05 CSR (Module 5.3.5.1)

IFN, interferon; MAD, median absolute deviation; N, number of patients in treatment group; n, number of non-missing values; PD, pharmacodynamic; SLE, systemic lupus erythematosus.

表 10　　ベースライン時の I 型 IFNGS スコア高値患者における I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーのベースラインからの低下率（05 試験）

		Result				
Timepoint	Treatment Group	n	Median	MAD	Minimum	Maximum
Baseline	Anifrolumab 150mg (N=71)	71	100.000	0	100.00	100.00
	Anifrolumab 300mg (N=137)	137	100.000	0	100.00	100.00
	Placebo (N=143)	143	100.000	0	100.00	100.00
Week 12	Anifrolumab 150mg (N=71)	61	90.083	44.802	4.86	417.47
	Anifrolumab 300mg (N=137)	124	12.571	6.504	1.95	207.82
	Placebo (N=143)	130	93.476	29.454	6.16	479.88
Week 24	Anifrolumab 150mg (N=71)	61	75.054	48.253	3.23	316.31
	Anifrolumab 300mg (N=137)	113	10.663	5.473	0.93	272.70
	Placebo (N=143)	126	96.729	32.127	3.12	570.67
Week 36	Anifrolumab 150mg (N=71)	56	64.820	42.954	3.94	303.42
	Anifrolumab 300mg (N=137)	104	10.048	5.942	1.02	523.67
	Placebo (N=143)	123	84.440	28.378	10.85	686.85
Week 52	Anifrolumab 150mg (N=71)	56	63.216	36.727	4.82	2656.28
	Anifrolumab 300mg (N=137)	97	11.771	7.452	0.99	324.75
	Placebo (N=143)	114	89.178	28.360	3.80	1304.72

Data derived from Table 11.2.5.2 in study 05 CSR (Module 5.3.5.1)

IFN, interferon; MAD, median absolute deviation; N, number of patients in treatment group; n, number of non-missing values; PD, pharmacodynamic; SLE, systemic lupus erythematosus.

2.7.2.2.2.5.3 免疫原性

投与後の ADA 発現率はプラセボ群 3.9%に対し、150 mg 群及び 300 mg 群でそれぞれ 2.2%及び 2.9%であった。継続して ADA 陽性の患者はほとんどおらず（2 時点以上で陽性判定かつ最初及び最後の陽性判定の間が 16 週以上）、ADA 継続陽性率はプラセボ群 2.3%に対し、150 mg 群及び 300 mg 群でそれぞれ 0%及び 1.8%であった。ADA 継続陽性を示した患者 3 例は、いずれも最終評価時点のみ ADA 陽性であった（力価 30～120）。この 3 例中 1 例は最終評価時点で ADA と nAb が陽性であった（2 回目投与後 27 日の Week 12 の ADA 力価は 30 以下）。これらの結果から、アニフロルマブ投与による特異的な ADA 誘導はほとんどないことが示唆された（表 11）。

表 11　　ADA の検出結果（05 試験）

		Anifrolumab 150mg		Anifrolumab 300mg		Placebo		Total	
		IFN(+) (N=76)	All (N=93)	IFN(+) (N=148)	All (N=180)	IFN(+) (N=151)	All (N=184)	IFN(+) (N=375)	All (N=457)
Any ADA results available	n[a]	76	93	147	179	151	184	374	456
ADA prevalence (positive at any visit, baseline and/or post-baseline)	m (%)[b]	7 (9.2)	7 (7.5)	16 (10.9)	17 (9.5)	13 (8.6)	15 (8.2)	36 (9.6)	39 (8.6)
nAb prevalence	m(%)[b]	1 (1.3)	1 (1.1)	2 (1.4)	2 (1.1)	1 (0.7)	2 (1.1)	4 (1.1)	5 (1.1)
Baseline ADA result available	n[a]	75	92	146	178	148	181	369	451
ADA positive only at baseline	m (%)[b]	2 (2.7)	2 (2.2)	7 (4.8)	8 (4.5)	3 (2.0)	3 (1.7)	12 (3.3)	13 (2.9)
Baseline and ≥1 post-baseline ADA result available	n[a]	73	90	143	175	146	179	362	444
ADA positive at both baseline and post-baseline	m (%)[b]	3 (4.1)	3 (3.3)	4 (2.8)	4 (2.3)	5 (3.4)	5 (2.8)	12 (3.3)	12 (2.7)
ADA incidence (ADA positive post baseline or boosted[c] pre-existing baseline titers)	m (%)[b]	2 (2.7)	2 (2.2)	5 (3.5)	5 (2.9)	5 (3.4)	7 (3.9)	12 (3.3)	14 (3.2)
Negative ADA at baseline and ≥1 post-baseline ADA result available	n[a]	68	85	133	164	138	171	339	420
ADA positive only post-baseline (treatment induced)[d]	m (%)[b]	2 (2.9)	2 (2.4)	5 (3.8)	5 (3.0)	5 (3.6)	7 (4.1)	12 (3.5)	14 (3.3)
ADA persistently positive[e]	m (%)[b]	0	0	3 (2.3)	3 (1.8)	2 (1.4)	4 (2.3)	5 (1.5)	7 (1.7)
ADA transiently positive[f]	m (%)[b]	2 (2.9)	2 (2.4)	2 (1.5)	2 (1.2)	3 (2.2)	3 (1.8)	7 (2.1)	7 (1.7)
ADA positive with titer ≤ median of maximum titer[g]	m (%)[b]	2 (2.9)	2 (2.4)	3 (2.3)	3 (1.8)	4 (2.9)	6 (3.5)	9 (2.7)	11 (2.6)
ADA positive with titer > median of maximum titer[g]	m (%)[b]	0	0	2 (1.5)	2 (1.2)	1 (0.7)	1 (0.6)	3 (0.9)	3 (0.7)
nAb incidence[h]	m (%)[b]	0	0	0	0	0	0	0	0
nAb persistently positive[i]	m (%)[b]	0	0	0	0	0	0	0	0

Source: Table 11.2.6.1 in study 05 CSR (Module 5.3.5.1)

[a] Number of subjects with ADA results available in each category.

[b] Number and percentage of subjects with a positive results in each category; denominator uses n (defined below).

[c] An increase in baseline ADA titer by ≥ 4-fold during the study period.

[d] Treatment-induced ADA is defined as ADA developed post baseline (after first dose of investigational product) in a subject without pre-existing ADA at baseline (subject is ADA negative at baseline).

[e] Persistently positive ADA is defined as treatment-induced ADA detected at 2 or more assessments (with ≥ 16 weeks between first and last positive) or detected at last assessment (subjects are ADA negative at baseline).

[f] Transiently positive ADA is defined as treatment-induced ADA detected but not fulfilling the conditions of persistently positive (subjects are ADA negative at baseline).

[g] Median titer is defined as the median of the maximum titer post baseline timepoints only (in subjects with treatment-induced ADA) for each subject in the treatment group.

[h] nAb incidence is defined as subjects who are nAb positive at post-baseline timepoints only (ie, negative at baseline).

[i] Persistently positive nAb is defined as nAb positive at ≥ 2 post-baseline assessments (with ≥ 16 weeks between first and last positive) or positive at last post-baseline assessment (subjects are nAb negative at baseline).

ADA, anti-drug antibodies; IFN, interferon; nAb, neutralizing antibodies; N, number of subjects in treatment group.

2.7.2.2.2.6 04 試験：SLE 患者における第 III 相試験

試験デザイン及び目的

本試験は、SLE 患者を対象とした第 III 相、国際共同、多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であり、プラセボ群とアニフロルマブ群の投与 52 週目の BILAG-based Combined Lupus Assessment（BICLA）を達成した患者の割合の差に基づき、アニフロルマブ 300 mg IV 投与時の疾患活動性への効果を評価した。患者は I 型 IFNGS（4 遺伝子評価）のスコア（高値／低値）により無作為割付けした。

対象集団

自己抗体陽性で標準治療を受けている中等症から重症の SLE 患者 365 例が無作為割付けされ、少なくとも 1 回治験薬を投与された患者は 362 例であった。362 例中 301 例（83.1%）はベースライン時の I 型 IFNGS スコアが高値であった。アニフロルマブ 300 mg 群の患者 86.7%、プラセボ群の患者 74.7%が試験を完了した。

PK、PD 及び免疫原性の結果を以下に要約する。

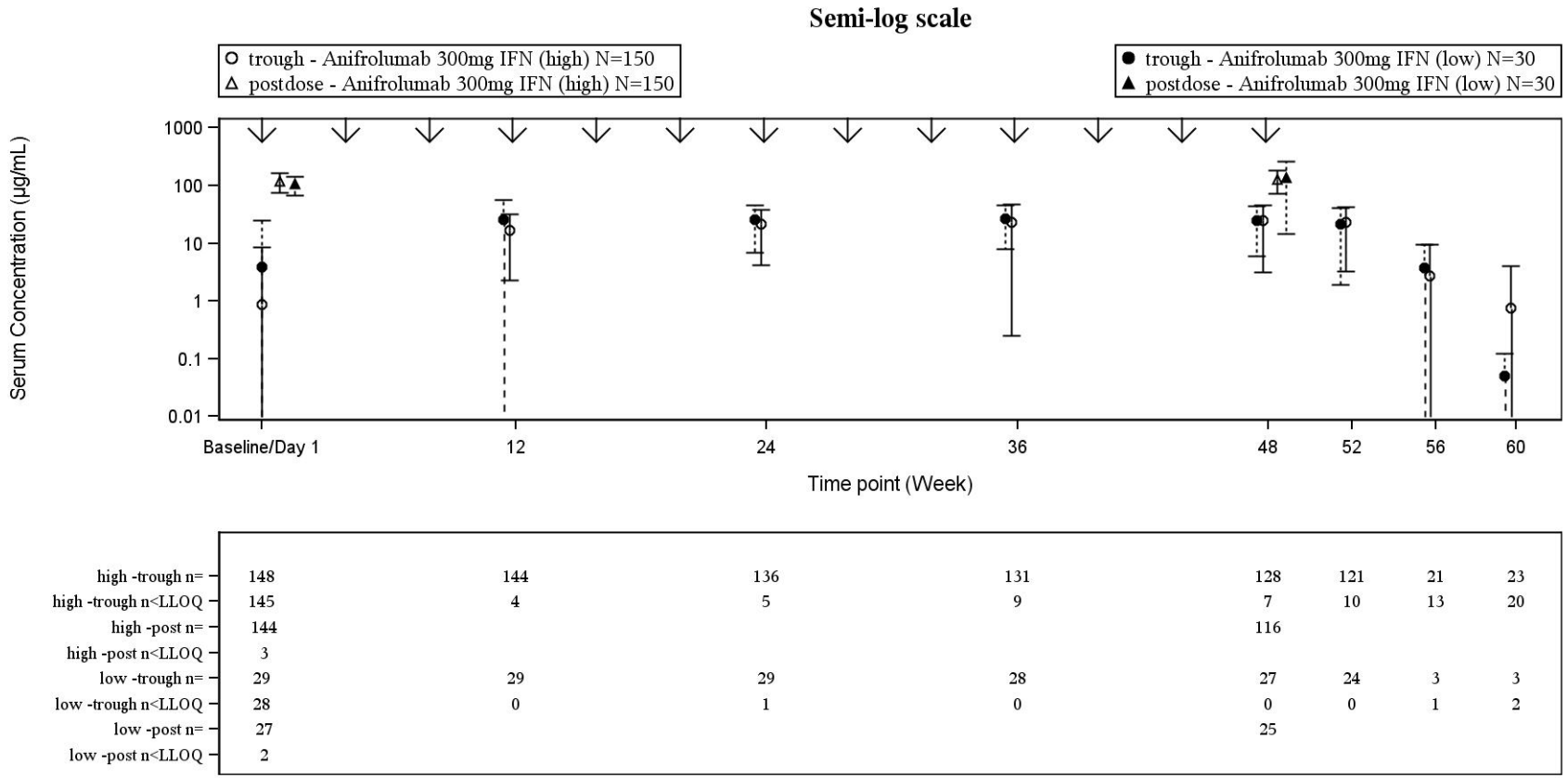
2.7.2.2.2.6.1 薬物動態

アニフロルマブ反復 IV 投与時の血清中アニフロルマブ濃度の時間推移を図 8 に、各測定時点における血清中アニフロルマブ濃度の要約統計量を表 12 に示す。

反復投与後の累積係数（投与 1 日目と 48 週目の血清中濃度の中央値の比）は、ベースライン時の I 型 IFNGS スコア高値患者及び低値患者でそれぞれ 1.05 及び 1.08 であった。反復投与後の C_{trough} は 12 週目までに定常状態に達した。

患者の大部分はベースライン時の I 型 IFNGS スコア高値患者であった（300 mg 群 83.3%［150/180 例］）。スコア高値患者の C_{trough} は全評価時点で低値患者に比べ低かった。

図 8　　アニフロルマブを反復静脈内投与したときの血清中アニフロルマブ濃度の時間推移（04 試験）



Source: Figure 11.2.4.1 in study 04 CSR (Module 5.3.5.1)
The arrows represent the time of administration of investigational product.
Postdose samples were scheduled 15 minutes ± 5 minutes after the completion of investigational product administration.
Serum concentrations <LLOQ are set to LLOQ/2 where LLOQ=20 ng/mL for summary statistics calculations.
Arithmetic mean and standard deviation are presented.
IFN, interferon; LLOQ, lower limit of quantification; N, number of subjects in treatment group; n, number of non-missing values

表 12　　SLE 患者における血清中アニフロルマブ濃度（μg/mL）の要約統計量（04 試験）

Time point	Pre- or postdose	Statistic	Anifrolumab 300mg Result of type I IFN gene signature test	
			high (N = 150)	low (N = 30)
Baseline/Day 1	Predose	n	148	29
		n<LLOQ	145	28
		Geometric mean (CV%)	0.01 (136.2)	0.01 (436.3)
		Median (min, max)	0.010 (0.01, 84.90)	0.010 (0.01, 112.00)
	Postdose	n	144	27
		n<LLOQ	3	2
		Geometric mean (CV%)	96.21 (236.7)	55.63 (2242.4)
		Median (min, max)	115.500 (0.01, 371.00)	110.000 (0.01, 164.00)
Week 12	Predose	n	144	29
		n<LLOQ	4	0
		Geometric mean (CV%)	6.75 (971.5)	12.74 (440.6)
		Median (min, max)	13.650 (0.01, 70.50)	17.900 (0.06, 158.00)
Week 48	Predose	n	128	27
		n<LLOQ	7	0
		Geometric mean (CV%)	9.95 (1311.2)	16.73 (160.0)
		Median (min, max)	20.450 (0.01, 123.00)	21.300 (0.45, 79.20)
Week 48	Postdose	n	116	25
		n<LLOQ	0	0
		Geometric mean (CV%)	101.60 (133.0)	83.93 (252.2)
		Median (min, max)	125.000 (0.11, 317.00)	116.000 (0.54, 627.00)

Data derived from: Table 11.2.4.1 in study 04 CSR (Module 5.3.5.1)

Postdose samples were scheduled 15 minutes ± 5 minutes after the completion of investigational product administration.

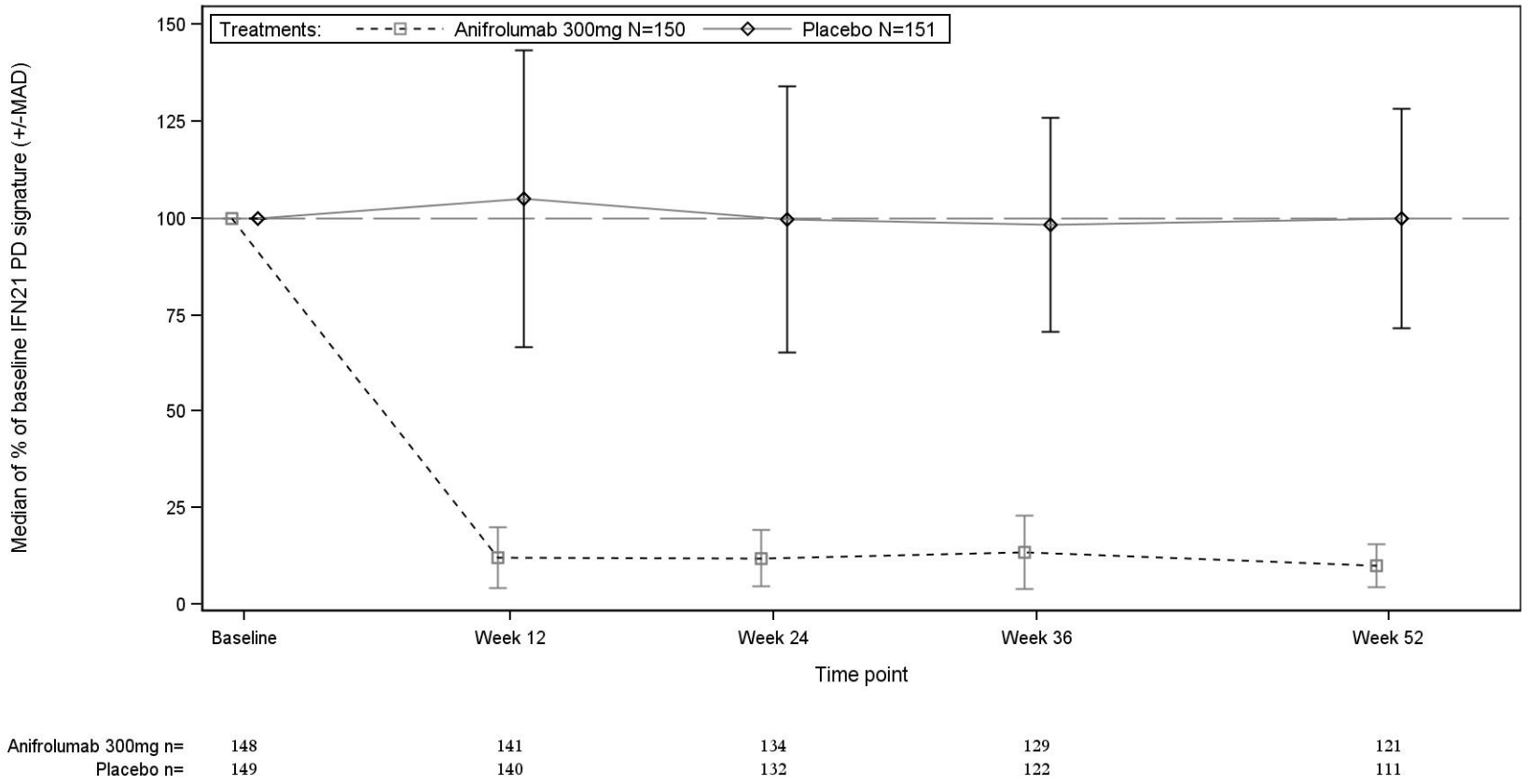
Serum concentrations <LLOQ are set to LLOQ/2 where LLOQ=20 ng/mL for summary statistics calculations.

CV, coefficient of variation; IFN, interferon; LLOQ, lower limit of quantification; N, number of subjects in treatment group; n, number of non-missing values; SLE, systemic lupus erythematosus.

2.7.2.2.2.6.2 薬力学

ベースライン時のI型IFNGSスコア高値患者において、I型IFN誘導遺伝子PDマーカーはアニフロルマブ300 mgの初回投与以降に低下した（図9及び表13）。また、投与期間（52週間）を通してPDマーカーの低下が維持された。プラセボ群におけるPDマーカーの変化はほとんど認められず、いずれの時点でも明らかな低下は認められなかった。

図 9　　ベースライン時の I 型 IFNGS スコア高値患者における I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーのベースラインからの低下率（04 試験）



Source: Figure 11.2.5.1 in study 04 CSR (Module 5.3.5.1)

Change in type I IFN PD signature expression over time is shown as percent of baseline signature levels, which are set to 100%. Median levels of type I IFN PD signature for each treatment group are derived based on individual subjects 100-(((baseline-Week X)/baseline)*100) for the 21 genes.

IFN, interferon; MAD, median absolute deviation; N, number of patients in treatment group; n, number of non-missing values; PD, pharmacodynamic; SLE, systemic lupus erythematosus.

表 13　　ベースライン時の I 型 IFNGS スコア高値患者における I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーのベースラインからの低下率（04 試験）

Time point	Treatment Group	Result						
		n	Mean	SD	Median	MAD	Minimum	Maximum
Baseline	Anifrolumab 300mg (N = 150)	148	100.000	0	100.000	0	100.00	100.00
	Placebo (N = 151)	149	100.000	0	100.000	0	100.00	100.00
Week 12	Anifrolumab 300mg (N = 150)	141	40.080	74.2561	12.002	7.911	1.59	650.55
	Placebo (N = 151)	140	128.612	121.1686	105.083	38.227	5.13	989.25
Week 24	Anifrolumab 300mg (N = 150)	134	28.522	41.6286	11.957	7.391	1.69	256.51
	Placebo (N = 151)	132	151.188	201.8883	99.643	34.366	10.40	1633.24
Week 36	Anifrolumab 300mg (N = 150)	129	28.864	35.0450	13.437	9.521	1.47	161.55
	Placebo (N = 151)	122	156.790	304.0283	98.237	27.567	15.98	2288.50
Week 52	Anifrolumab 300mg (N = 150)	121	25.662	31.9854	9.942	5.536	2.11	133.30
	Placebo (N = 151)	111	153.643	261.5423	99.931	28.175	4.46	2416.76

Data derived from: Table 11.2.5.2 in study 04 CSR (Module 5.3.5.1)

Change in type I IFN PD signature expression over time is shown as percent of baseline signature levels, which are set to 100%. Median levels of type I IFN PD signature for each treatment group are derived based on individual subjects 100-(((baseline-Week X)/baseline)*100) for the 21 genes.

IFN, interferon; MAD, median absolute deviation; N, number of patients in treatment group; n, number of non-missing values; PD, pharmacodynamic; SD, standard deviation

2.7.2.2.2.6.3　免疫原性

ADA 検出率はアニフロルマブ 300 mg 群（4.4%）よりプラセボ群（11.0%）の方が高く、アニフロルマブ投与による特異的な ADA 誘導はないと考えられた（表 14）。また、投与後の ADA 発現率もアニフロルマブ投与群の方が低かった（アニフロルマブ 300 mg 群 0.6%、プラセボ群 5.4%）。投与後の ADA 発現はアニフロルマブ 300mg 群では 1 例で、ADA 陽性は最終評価時点のみであった（最終投与から 128 日後の Week 24 の ADA 力価は 120）。アニフロルマブ 300 mg 群の ADA 陽性を示した 8 例に nAb 陽性を示した患者はいなかった。

表 14　　ADA 検討結果の要約（04 試験）

		Anifrolumab 300mg		Placebo		Total	
		IFN(+) (N=150)	All (N=180)	IFN(+) (N=151)	All (N=182)	IFN(+) (N=301)	All (N=362)
Any ADA results available	n[a]	150	180	151	182	301	362
ADA prevalence (positive at any visit, baseline and/or post-baseline)	m(%)[b]	8 (5.3)	8 (4.4)	18 (11.9)	20 (11.0)	26 (8.6)	28 (7.7)
nAb prevalence	m(%)[b]	0	0	5 (3.3)	5 (2.7)	5 (1.7)	5 (1.4)
Baseline ADA result available	n[a]	149	177	149	180	298	357
ADA positive only at baseline	m(%)[b]	5 (3.4)	5 (2.8)	1 (0.7)	1 (0.6)	6 (2.0)	6 (1.7)
Baseline and ≥1 post-baseline ADA result available	n[a]	149	177	147	178	296	355
ADA positive at both baseline and post-baseline	m(%)[b]	2 (1.3)	2 (1.1)	9 (6.1)	10 (5.6)	11 (3.7)	12 (3.4)
ADA incidence (ADA positive post baseline or boosted[c] pre-existing baseline titers)	m(%)[b]	1 (0.7)	1 (0.6)	9 (6.1)	10 (5.6)	10 (3.4)	11 (3.1)
Negative ADA at baseline and ≥1 post-baseline ADA result available	n[a]	142	170	137	167	279	337
ADA positive only post-baseline (treatment induced)[d]	m(%)[b]	1 (0.7)	1 (0.6)	8 (5.8)	9 (5.4)	9 (3.2)	10 (3.0)
ADA persistently positive[e]	m(%)[b]	1 (0.7)	1 (0.6)	3 (2.2)	3 (1.8)	4 (1.4)	4 (1.2)
ADA transiently positive[f]	m(%)[b]	0	0	5 (3.6)	6 (3.6)	5 (1.8)	6 (1.8)
ADA positive with titer ≤median of maximum titer[g]	m(%)[b]	0	0	4 (2.9)	5 (3.0)	4 (1.4)	5 (1.5)
ADA positive with titer > median of maximum titer[g]	m(%)[b]	1 (0.7)	1 (0.6)	4 (2.9)	4 (2.4)	5 (1.8)	5 (1.5)
nAb negative[h] at baseline and ≥1 post-baseline ADA result available	n[a]	142	170	137	167	279	337
nAb incidence[i]	m(%)[b]	0	0	3 (2.2)	3 (1.8)	3 (1.1)	3 (0.9)
nAb persistently positive[j]	m(%)[b]	0	0	3 (2.2)	3 (1.8)	3 (1.1)	3 (0.9)

Source: Table 11.2.6.1 in study 04 CSR (Module 5.3.5.1)

[a] Number of subjects with ADA results available in each category.

[b] Number and percentage of subjects with a positive results in each category; denominator uses n (defined above).

[c] An increase in baseline ADA titer by ≥ 4-fold during the study period.

[d] Treatment-induced ADA is defined as ADA developed post baseline (after first dose of investigational product) in a subject without pre-existing ADA at baseline (subject is ADA negative at baseline).

[e] Persistently positive ADA is defined as treatment-induced ADA detected at 2 or more assessments (with ≥ 16 weeks between first and last positive) or detected at last assessment (subjects are ADA negative at baseline).

[f] Transiently positive ADA is defined as treatment-induced ADA detected but not fulfilling the conditions of persistently positive (subjects are ADA negative at baseline).

[g] Median titer is defined as the median of the maximum titer post baseline timepoints only (in subjects with treatment-induced ADA) for each subject in the treatment group.

[h] nAb negative at baseline includes subjects who were ADA negative at baseline.

[i] nAb incidence is defined as subjects who are nAb positive at post-baseline timepoints only (ie, negative at baseline).

[j] Persistently positive nAb is defined as nAb positive at ≥ 2 post-baseline assessments (with ≥ 16 weeks between first and last positive) or positive at last post-baseline assessment (subjects are nAb negative at baseline).

ADA, anti-drug antibodies; IFN, interferon; nAb, neutralizing antibodies; N, number of subjects in treatment group

2.7.2.2.2.7 1145 試験：SLE 患者における長期安全性試験

試験デザイン及び目的

本試験は、1013 試験でアニフロルマブ又はプラセボを投与され、投与期間及び追跡期間（投与 422 日目まで）を完了した慢性の中等症から重症の SLE 成人患者を対象とした第 II 相非盲検試験であり、アニフロルマブ 300 mg 4 週間 1 回 IV 投与を最長 3 年間継続したときの長期安全性及び忍容性を評価した。当初の治験実施計画書で規定した用量は 1000 mg 4 週間 1 回 IV 投与であったが、1013 試験の中間データを用いて構築した母集団モデルに基づき 300 mg に修正された。すべての患者で投与 108 週目までに 300 mg に変更された。

対象集団

1013 試験を完了した中等症から重症の SLE 患者 218 例が非盲検の 1145 試験に移行した。患者の約 67%はベースライン時の I 型 IFNGS スコア（4 遺伝子評価）が高値であった。218 例中 183 例（83.9%）が非盲検の本継続試験で 1 年以上のアニフロルマブ投与を完了した。164 例（75.2%）が 24 カ月以上、57 例（26.1%）が 36 カ月以上の投与を完了した。最も多い中止理由は患者の自由意思による脱落／同意の撤回であった。

PK、PD 及び免疫原性の結果を以下に要約する。

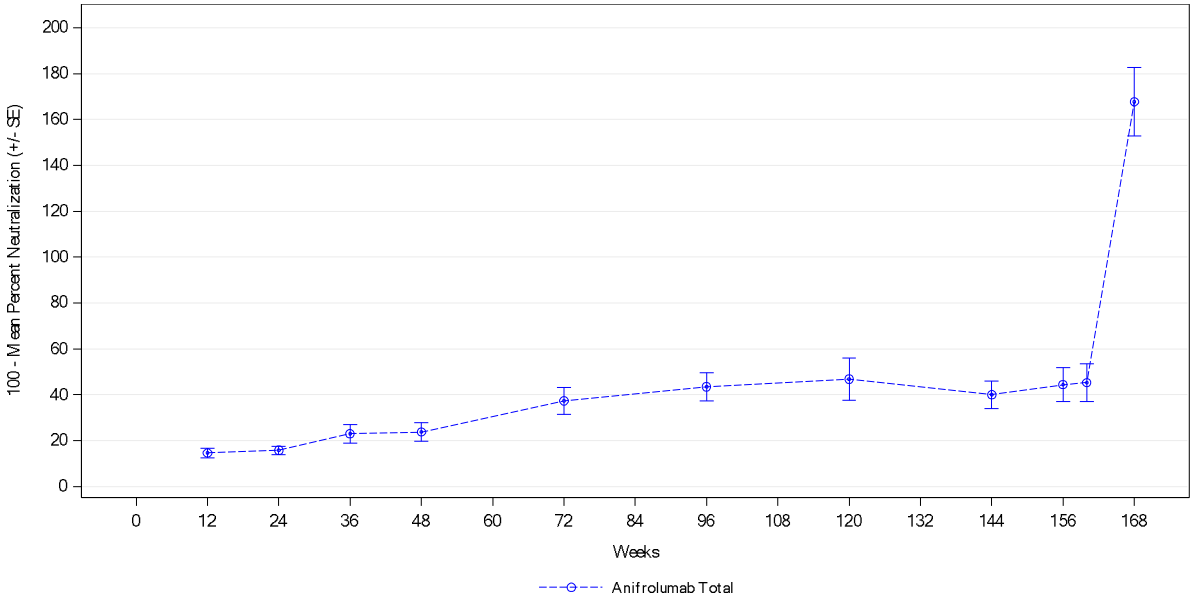
2.7.2.2.2.7.1 薬物動態

投与後最初の評価時点までに血清中アニフロルマブ濃度は増加した（幾何平均値 [SD]は 90.070 [3.961] µg/mL）。試験期間を通して継続した曝露が認められたが、多くの患者で用量を 1000 mg から 300 mg に変更したことに伴う曝露量低下が認められた。

2.7.2.2.2.7.2 薬力学

ベースライン時の I 型 IFNGS 高値患者において、投与期間を通して I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーの抑制が維持され、投与期間終了後に PD マーカーは元のレベルに戻る傾向が認められた（図 10）。

図 10　　ベースライン時の I 型 IFNGS スコア高値 SLE 患者における I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーのベースラインからの低下率（1145 試験）



Source: Figure 11.2.4.1 in study 1145 CSR (Module 5.3.5.2)
IFN, interferon; PD, pharmacodynamic; SE, standard error; SLE, systemic lupus erythematosus.

2.7.2.2.2.7.3　免疫原性

1145 試験期間中のいずれかの時点で ADA 陽性であった患者は 5 例（2.3%）であり、5 例中 3 例はベースライン時のみ陽性、継続して陽性を示した患者は 5 例中 2 例であった。本試験で継続した陽性は、ベースライン以降に 2 回以上陽性判定（最初及び最後の陽性判定の間が 16 週以上）又はベースライン以後の最後の評価時点で陽性と定義した。この定義は Shankar による報告（Shankar et al 2014）に記載された定義（上記に加え薬物投与後に ADA 陽性の継続）とは異なる。本試験で Shankar による定義に合致する ADA 継続陽性患者は 1 例のみで、継続陽性を示した他の 1 例はベースラインで陽性判定を示し、その後の力価はベースライン時から増加しなかった。

ADA 継続陽性患者の 1 例は、1013 試験ではプラセボ群で 1013 試験期間中は ADA 陰性であり、1145 試験のベースライン時も陰性であった。最初の陽性判定は 12 週目であり、2 回目の陽性判定は 48 週目であった。なお、48 週目に血清中濃度の低下及び PD 抑制効果の低下が認められたが、これは 44 週目の 1000 mg から 300 mg への用量変更によるものと考えられる。

ADA の PK、PD 及び有効性（SLEDAI-2K スコア）への影響は ADA 陽性であった患者毎に判定した。ADA 陽性患者 5 例中 4 例で ADA と血清中アニフロルマブ濃度、PD 反応又は SLEDAI-2K スコアの間に関連は認められなかった。残りの 1 例は ADA 継続陽性を示し（上記参照）、48 週目に血清中濃度の低下及び PD 抑制効果の低下が認められたが、これは 44 週目の 1000 mg から 300 mg への用量変更によるものと考えられる。

1013 試験の投与期間中又は追跡期間中に ADA 陽性であった患者 7 例が 1145 試験に組み入れられた。4 例は 1013 試験の投与 422 日目で ADA 陽性であり、1145 試験のベースライン時も

ADA 陽性であったが、4 例中 3 例はベースライン時のみ ADA 陽性、残りの 1 例は 1145 試験の続きの 2 評価時点で ADA 陽性であった。7 例中 2 例は 1013 試験期間中の 1 評価時点以上で ADA 陽性であったが、1013 試験の投与 422 日目で ADA 陰性であり、1145 試験を通して ADA 陰性であった。残りの 1 例は 1013 試験の投与 422 日目で ADA 陽性であったが、1145 試験のベースラインでは ADA 陽性に含まれなかった（投与 9 分後に試料採取したためベースラインの評価は missing）。この 1 例は 1145 試験のベースライン後の ADA 陽性はなかった。

2.7.2.2.2.8 09 試験：SLE 患者における長期安全性試験

試験デザイン及び目的

本試験は、SLE 患者を対象とした第 III 相、国際共同、多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、継続投与試験（04 試験及び 05 試験の継続）であり、アニフロルマブ 300 mg IV 投与の長期安全性及び忍容性をプラセボ群との比較により評価することを目的として実施中である。患者はアニフロルマブ 300 mg 又はプラセボに割付けされ、4 週間 1 回投与を最長 39 回（投与 152 週目）まで実施する。04 試験及び 05 試験でアニフロルマブ（150 mg 又は 300 mg）投与の患者はすべて 09 試験で 300 mg に移行したが、プラセボ投与の患者はアニフロルマブ 300 mg 又はプラセボのいずれかに 1:1 の比で無作為割付けされた。したがって、アニフロルマブ群及びプラセボ群の患者比は概ね 4:1 である。試験は 2015 年 7 月より開始した。09 試験ではプロセス 2 製剤（臨床試験用製剤）及びプロセス 3 製剤（市販用製剤）を用い、プロセス 3 製剤（市販用製剤）は 20[redacted] 年[redacted]より使用した。

対象集団

04 試験又は 05 試験の 52 週間の投与期間を完了した標準治療を受けている中等症から重症の SLE 患者 556 例が割付けされ、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点で少なくとも 1 回治験薬を投与された患者は 446 例であった（有効性及び安全性解析のデータカットオフ日が 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であり、PD のデータカットオフ日は 20[redacted] 年 [redacted] 月）。

PK、PD 及び免疫原性の結果を以下に要約する。

2.7.2.2.2.8.1 薬物動態

09 試験のアニフロルマブ 300 mg 群における C_{trough} 平均値は、04 試験及び 05 試験で投与されていた用量群（アニフロルマブ 150 mg、300 mg 又はプラセボ）に関係なく同程度であった。プロセス 3 製剤（市販用製剤）及びプロセス 2 製剤（臨床試験用製剤）の PK は同様であった。

2.7.2.2.2.8.2 薬力学

I 型 IFNGS スコア高値患者において、09 試験のアニフロルマブ 300 mg 群（151 例）の 1 年間投与後の I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーの低下率は 85%超であった。09 試験のプラセボ群（36 例）で PD マーカーが低下した患者はいなかった。

2.7.2.2.2.8.3 免疫原性

09 試験における安全性の中間解析は、長期の免疫原性を評価するため 04 試験及び 05 試験から ADA 結果を併合した。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

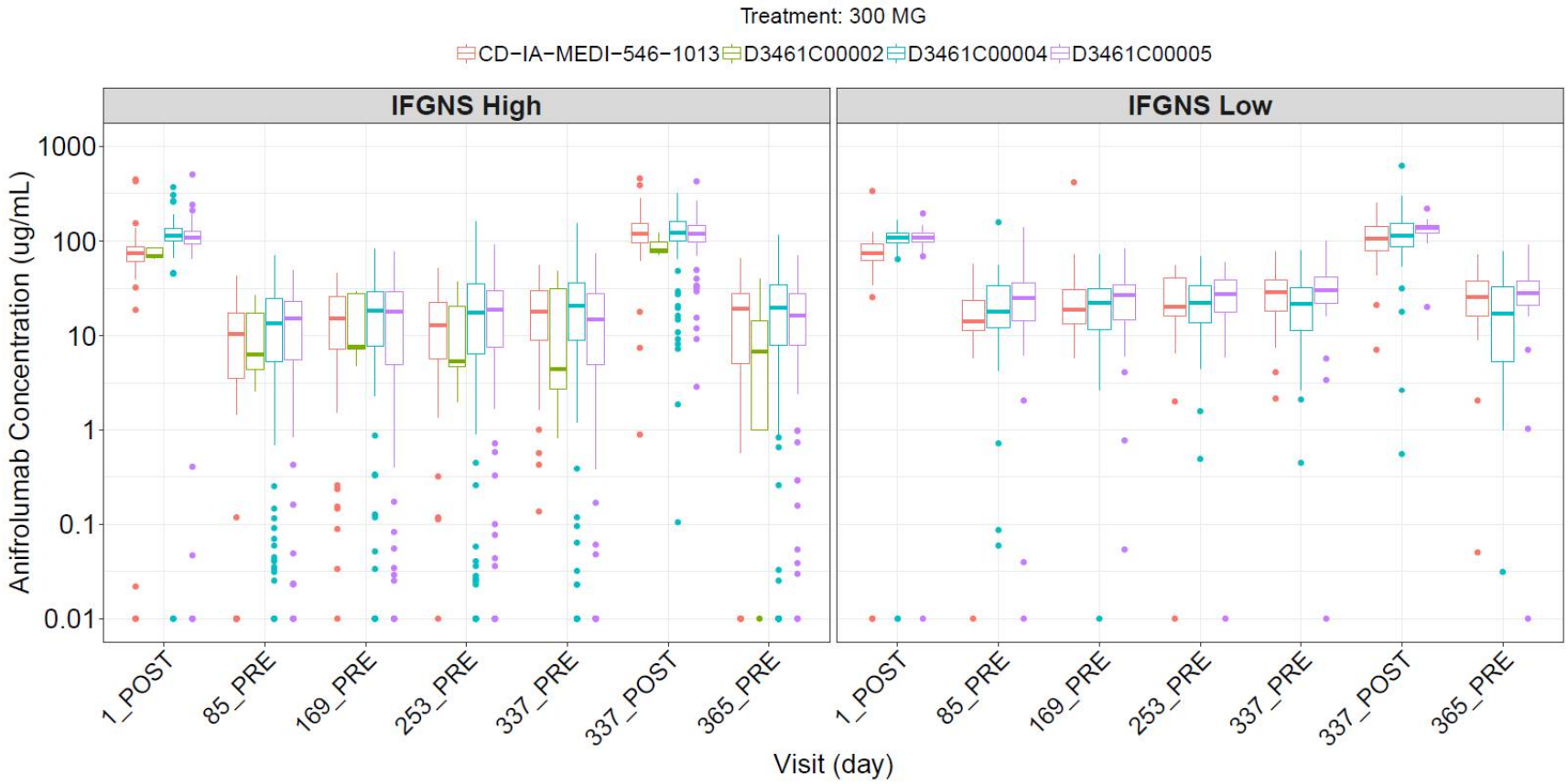
本項では、臨床試験を通した PK 及び PD 結果の要約、並びに 04 試験及び 05 試験を併合した曝露量－PD／有効性／安全性の解析結果について記載する。

SLE 患者及び健康被験者における PK 特性を特徴付けるため、併合した PK 成績を用いて母集団 PK 解析を実施した。曝露量－有効性解析では、曝露量と SLE 成人患者における有効性評価項目 BICLA、SRI(4)、CLASI、OCS 減量効果及び年間フレア発生率の関連性を評価し、また曝露量及び／又は有効性評価項目に影響する可能性のある共変量（人口統計学的特性、ベースラインの臨床検査値、患者の疾患特性等）について評価した。曝露量－安全性解析では、曝露量と安全性パラメータ（帯状疱疹、重篤な感染症、注入に伴う反応、過敏症反応、悪性腫瘍等の発現率）の関連性を評価した。また、I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーの結果を要約し、PK／PD 及び PD／有効性の関連性を評価した。

2.7.2.3.1 薬物動態

アニフロルマブの PK は非線形であり、SSc 患者試験（第 I 相用量漸増の MI-CP180 試験で 0.1～10 mg/kg）及び SLE 患者試験（第 II/III 相の 1013 試験、02 試験、04 試験及び 05 試験で 100～1000 mg/kg）の両方で AUC は用量比を上回る増加を示した。300 mg 投与後の血清中アニフロルマブ濃度の時間推移は 1013 試験、04 試験及び 05 試験を通して概ね一致した（図 11）。02 試験における 300 mg 投与後の血清中アニフロルマブ濃度－時間プロファイルは低かったが、患者数が少なく（N = 6）、また 24 週目以降で患者 2 例が投与中止となった。

図 11　　アニフロルマブ 300 mg 投与後の血清中アニフロルマブ濃度の時間推移（1013 試験、02 試験、04 試験及び 05 試験）



Post-dose samples were taken approximately 15 minutes after completion of dosing.
IFNGS, type I interferon gene signature test; POST, post-dose; PRE, pre-dose.

1013 試験、04 試験及び 05 試験を通し、C_{trough} の中央値はベースライン時の I 型 IFNGS スコア高値患者の方が低値患者に比べて低かった。

体重が重い又は BMI が高い患者の方が試験を通して血清中アニフロルマブ濃度は低かった。体重は mAb の PK に影響することが報告されている（Keizer et al 2010, Dirks and Meibohm 2010）。アジア地域の患者は体重が軽い傾向にあり、他の地域の患者に比べて血清中アニフロルマブ濃度は高かった。しかしながら、体重は有効性に対する臨床的に意義のある影響を示さなかった（2.7.2.3.1.1 項参照）。

長期安全性試験の 1145 試験では、1013 試験を完了した患者が 3 カ月間の休薬期間後に組み入れられた。1013 試験で 300 mg 群であった患者の大部分において、3 カ月以内に血清中アニフロルマブは消失していた。

プロセス 3 製剤（市販用製剤）は長期安全性試験の 09 試験において 20[redacted] 年[redacted]から使用を開始した。実施中の 09 試験の中間解析からは、プロセス 2 製剤（臨床試験用製剤）及びプロセス 3 製剤（市販用製剤）の間でアニフロルマブの PK に違いは認められなかった。

以上、アニフロルマブの PK は標的介在性の消失を示し、用量 150 mg 以上の IV 投与で大きな個体間変動を示した。アニフロルマブの曝露量は、I 型 IFNGS スコア高値患者の方がスコア低値患者より低く、また体重の軽い患者の方が一貫して高い曝露量を示したが、高い曝露量による臨床的に意義のある影響は認められなかった。

2.7.2.3.1.1 母集団薬物動態モデル

健康被験者（06 試験［IV 群のみ］）及び SLE 患者（1013 試験、02 試験、04 試験及び 05 試験）の試験結果を併合し、母集団 PK モデルを構築した。母集団 PK 解析により、アニフロルマブの PK 特性を評価し、アニフロルマブの曝露量に影響する共変量（人口統計学的特性、腎／肝機能検査値、等）について評価した。

体重の重い患者及び I 型 IFNGS スコア高値患者は有意に高い CL を示し、また体重の重い患者では有意に高い V_c を示した。体重の重い患者は有意に高い CL を示したが、BMI 35 kg/m^2 超の肥満患者で臨床的に意義のある有効性への影響は認められず、04 試験及び 05 試験のいずれも投与 52 週目の BICLA 達成率はプラセボ群より高かった（プラセボ群との差：15%～17%）。BMI 35 kg/m^2 超の患者における投与 52 週目の BICLA 達成率は BMI 35 kg/m^2 以下の患者と同程度であった。52 週までのアニフロルマブの安全性プロファイルは BMI 28 kg/m^2 以上の患者と BMI 28 kg/m^2 未満の患者で同様であった。有害事象の発現頻度及び種類に臨床的に意義のある違いは認められなかった。また第 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（2.7.2.3.4.2 項参照）。

アニフロルマブの PK は標的介在性の消失を示した。I 型 IFNGS スコア高値患者における低い血清中アニフロルマブ濃度は、アニフロルマブの高い CL（アニフロルマブの一次消失）又は過剰発現した IFNAR1（標的）へのアニフロルマブの結合によるものであり、そのため低い濃度では非線形のより速やかな消失を示す。しかしながら、アニフロルマブの線形 CL に共変量として血清中アニフロルマブ濃度に及ぼす発現スコアの影響を加えたときの目的関数の低下は、共変量としてモデル推定の IFN-α 受容体 1 のベースライン値（R_0）を加えたときよりも大きかった。これは、スコア高値患者では、1013 試験で収集した炎症由来の探索的バイオマーカーである TNF-α 及び IFN-α のベースライン値が高いためだと示唆された（Casey et al 2018）。SLE 患者を対象とした IFN-α の mAb である sifalimumab の検討でも、ベースライン時の 21 遺伝子評価によるスコア高値患者の方がスコア低値患者より CL は高く、スコアは sifalimumab の CL に影響することが報告されている（Lahita 1999）。なお、04 試験及び 05 試験の SLE 患者に占めるスコア高値患者

は 82.6%であり、高い CL に関わらずプラセボ群に対して統計的に有意な有用性を示した（臨床的有効性 2.7.3 項参照）。

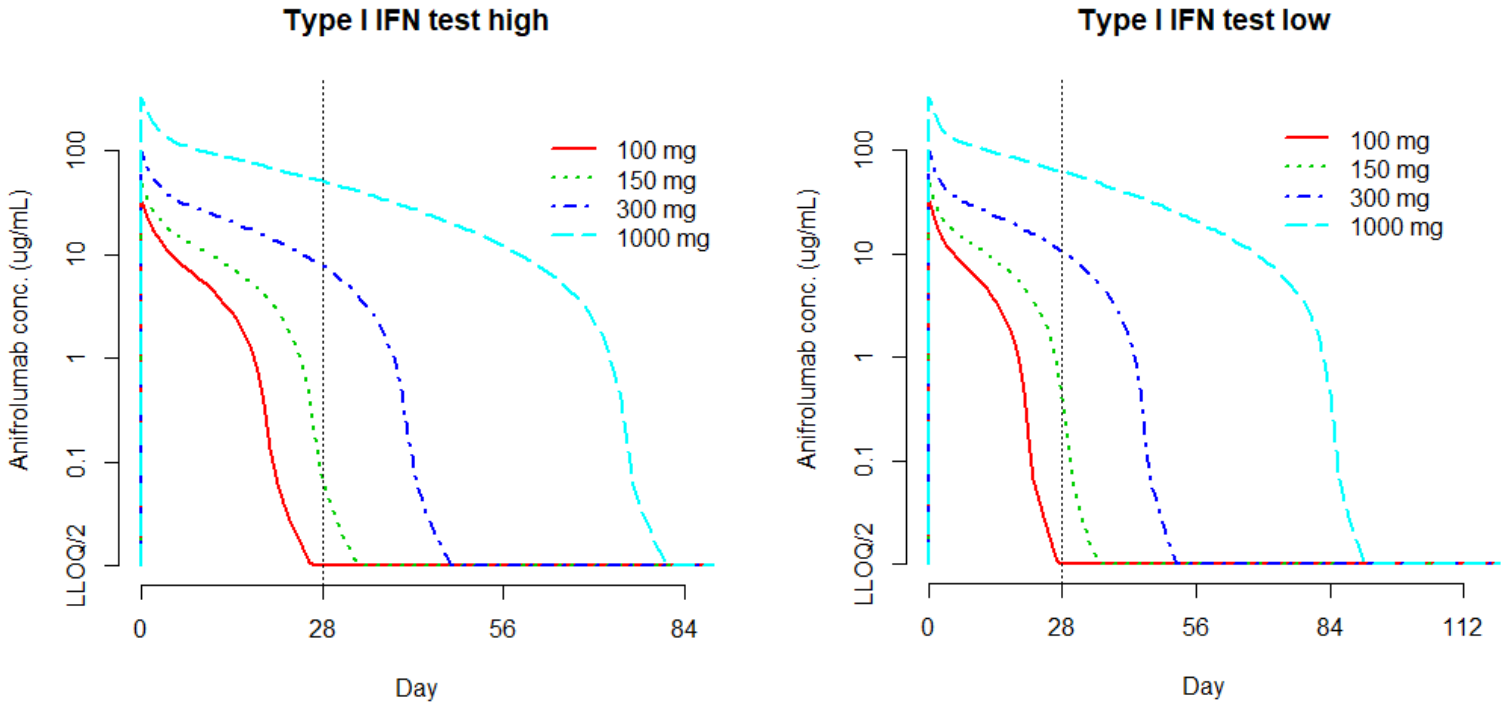
上記の炎症マーカーに加え、スコア高値患者では、抗二本鎖 DNA（dsDNA）抗体が陽性、補体第 3 成分（C3）及び補体第 4 成分（C4）の異常値／低値を示す患者が多い。これら患者でも高い CL を示したが、CL と C3 の間に明らかな関連性は認められなかった。また、抗 dsDNA 抗体陽性患者、C3 又は C4 異常値患者では、投与 52 週目の BICLA 達成率はプラセボ群に比べて高かった。

アニフロルマブの CL は経時的に緩やかに低下し、それに伴い曝露量は経時的に緩やかに増加した。CL は投与 1 年後に 8.4%（中央値）低下し、最終的な低下率は 16.4%と推定された。経時的な CL 低下は相対的に軽度であり、臨床的に意義のあるものではないと考えられた。大部分の患者で CL は経時的に低下したが、約 15%の患者で CL は経時的に増加し、CL 増加患者の割合は用量依存的に減少した。高い CL を示した患者は炎症又は疾患活動の程度が高く、CL の経時的低下は疾患改善の指標となる可能性がある。04 試験及び 05 試験の 300 mg 群の試験完了患者で、投与 52 週目の BICLA 達成率は、CL 低下患者で 60%（N = 245）、CL 増加患者で 47%（N = 53）であった。

母集団 PK 解析の最終モデルは時間依存的な線形 CL 及び標的介在性の消失（非線形 CL）が並立する 1 次消失の 2-コンパートメントモデルであった。最終モデルは各試験で検討された用量におけるアニフロルマブの血清中濃度推移を適切に表現した。

本モデルでは、150 mg 以下の用量で血清中アニフロルマブ濃度は 28 日以内に急速に低下し、4 週間 1 回投与の用法では最適な曝露量は得られなかった（図 12）。また、4 週間 1 回投与の用法では、用量 150 mg は 300 mg 及び 1000 mg に比べ、24 週時点の血清中トラフ濃度が LLOQ を下回る患者の割合が高いことが予測された。

図 12　　モデル予測による I 型 IFNGS スコア別にアニフロルマブ 100、150、300 及び 1000 mg を単回静脈内投与後の血清中アニフロルマブ濃度の時間推移（体重 70 kg）



IFN, interferon; IV, intravenous; LLOQ, lower limit of quantification (0.02 µg/mL).

以上、I 型 IFNGS スコア及び体重はアニフロルマブの CL に有意に影響したが、いずれも臨床的に意義のあるものではなかった。アニフロルマブは時間依存的な CL を示したが、モデルから示唆された CL 増加は臨床的に意義のあるものとは考えられなかった。

2.7.2.3.1.2 吸収

本項は、本申請用法の静脈内投与には該当しない。

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

2.7.2.3.1.3 分布

IgG 及び他の遺伝子組換え蛋白質の細胞外液への分布は一般的に僅かである。アニフロルマブの中央コンパートメントの分布容積（V_c）及び末梢コンパートメントの分布容積（V_p）の推定値は、それぞれ 2.93 L（個体間変動の%CV：26.9%）及び 3.3 L であり、IgG の典型的な値であった。V_cに対する体重の影響の指数の推定値は 0.764 であった。

2.7.2.3.1.4 消失

IFNAR1 を介した消失があり、抗原沈降により低濃度での消失はより速やかになるため、曝露量は用量比以上の減少を示す。

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

2.7.2.3.1.5 アニフロルマブの PK に影響する共変量

2.7.2.3.1.1 項に記載した通り、母集団 PK 解析から体重及び I 型 IFNGS スコアは有意な共変量であったが、これらに関して用量調節の必要はないと考えられた。

母集団 PK 解析において、特別な集団について他の共変量も検討したが、以下の項に記載したように有意な共変量は認められなかった。

2.7.2.3.1.5.1 年齢

母集団 PK 解析において、年齢（解析対象集団の中央値 41 歳、範囲 18～69 歳）はアニフロルマブの CL に影響しなかった。なお、解析対象集団における 65 歳以上は 20 例（3%）であった。

2.7.2.3.1.5.2 性別

母集団 PK 解析において、体重補正した CL に性差は認められなかった。なお、解析対象集団における男性は 50 例（7.5%）であった。

2.7.2.3.1.5.3 人種／民族／地域

母集団 PK 解析において、人種は CL に影響しなかった。地域及び民族を通して CL は同程度であった。すなわち、ヒスパニック／ラテン系民族患者と非ヒスパニック／ラテン系民族患者で CL は同程度であった。アジア系民族で認められた高い血清中濃度は軽い体重によるものであり、体重補正した CL はアジア系民族（日本及び韓国を含む）と非アジア系民族で同程度であった。

2.7.2.3.1.5.4　腎機能障害

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

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

2.7.2.3.1.5.5　肝機能障害

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

2.7.2.3.1.5.6　薬物相互作用

アニフロルマブは IFNAR1 に結合する IgG1κの mAb であり、標的介在性の消失及び細網内皮系により消失し、これらの消失機構は CYP に依存しないため、正式な薬物相互作用試験は実施しなかった。

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

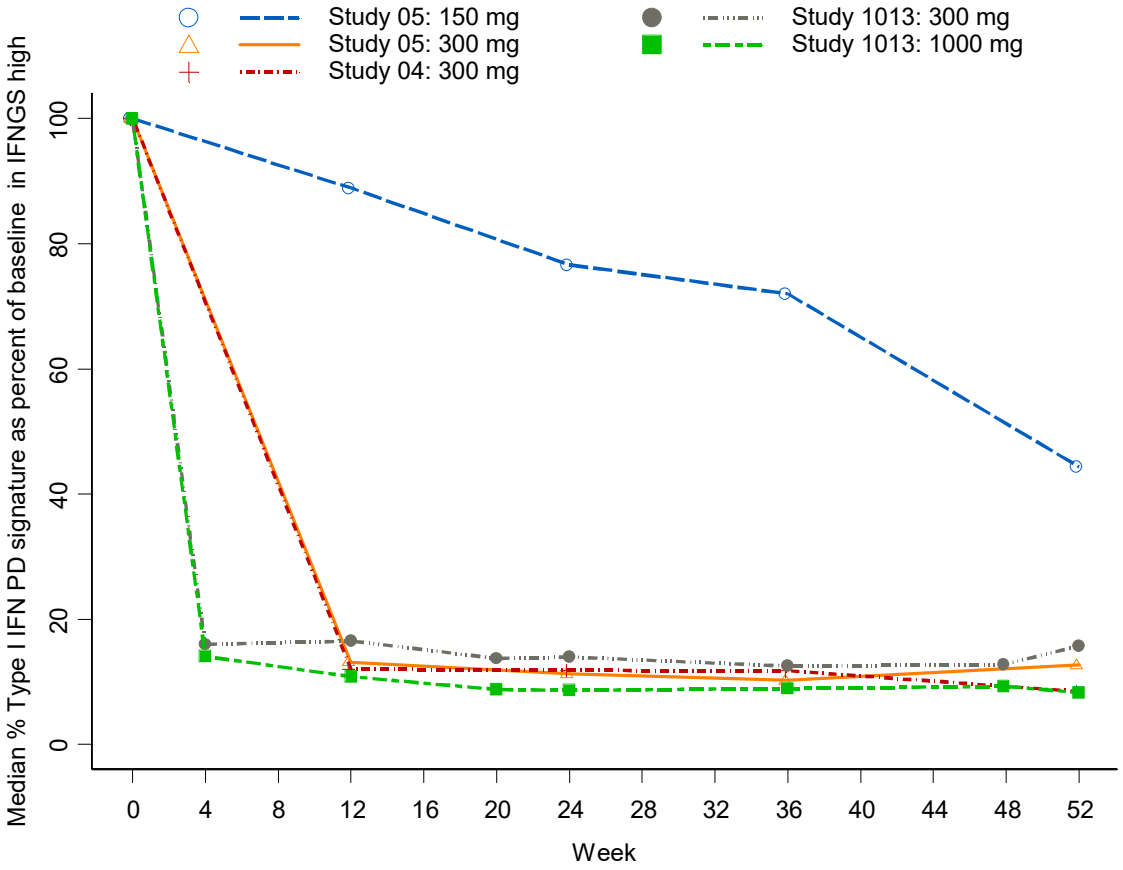
2.7.2.3.2　アニフロルマブの薬力学の概観

2.7.2.3.2.1　I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカー

SLE 患者を I 型 IFNGS スコア（4 遺伝子評価）に基づき層別化した。試験全体を通し、患者の大部分（約 60%～80%）はベースライン時のスコアが高値であった。

I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーは 300 mg 以上の群で 4 週目以内に速やかに低下し、スコア高値患者における PD マーカーの低下率の中央値は 80%以上であった。150 mg 群では PD マーカーの低下は認められなかった（図 13）。用量の増加に伴って低下率 80%及び 90%以上の達成率の増加が認められた（表 15）。

図 13　　ベースライン時の I 型 IFNGS スコアが高値の SLE 患者における I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーのベースラインからの低下率（1013 試験、04 試験及び 05 試験）



PD samples collected after discontinuation from treatments and the end of treatments were excluded.
IFN, interferon; IFNGS, interferon gene signature; PD, pharmacodynamic; SLE, systemic lupus erythematosus.

表 15　　ベースライン時の I 型 IFNGS スコアが高値の SLE 患者における I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーのベースラインからの低下率（1013 試験、04 試験及び 05 試験）

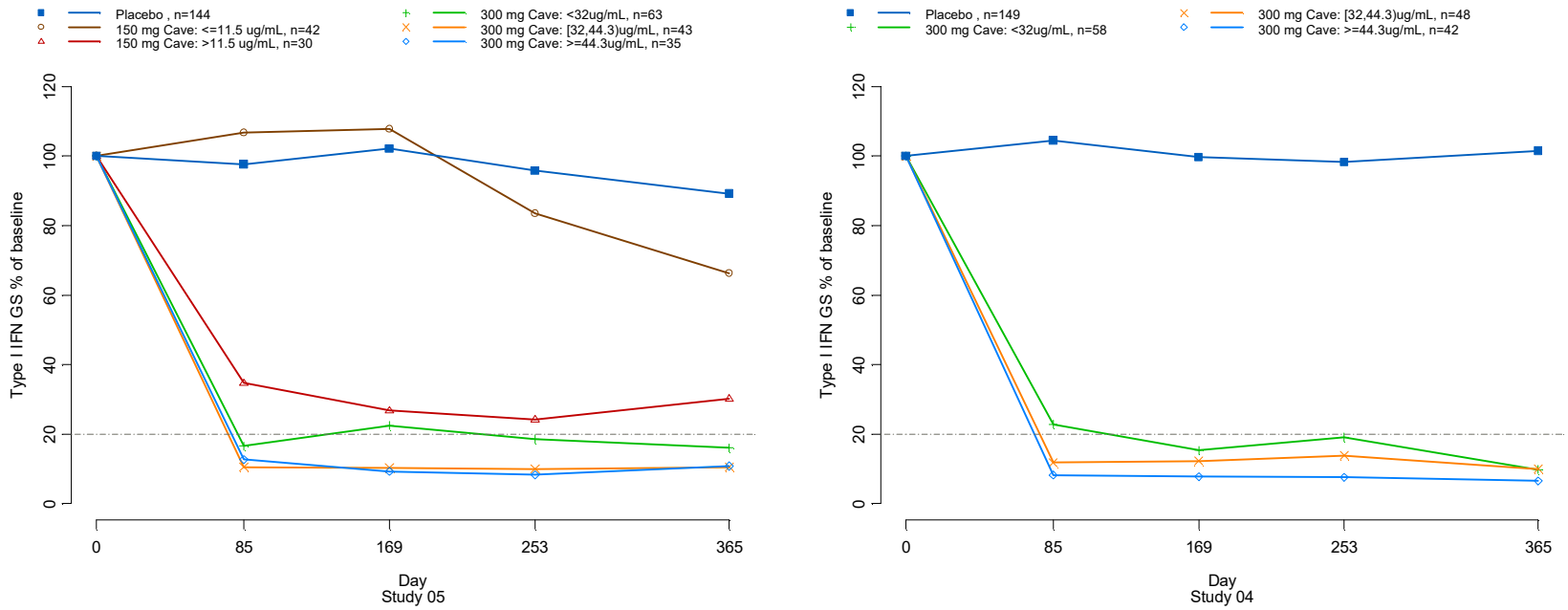
Time point	Statistic	Study 05 150 mg	Study 1013 300 mg	Study 04 300 mg	Study 05 300 mg	Study 1013 1000 mg
Week 24	N	61	67	129	115	68
	Median PD as % of baseline PD	76.6%	14.0%	11.8%	11.3%	8.7%
	% patients with ≥ 80% PD neutralization (95% CI)	16.4 (8.2, 28.1)	59.7 (47.0, 71.5)	65.1 (56.2, 73.3)	69.6 (60.3, 77.8)	82.4 (71.2, 90.5)
Week 52	N	34	48	81	68	49
	Median PD as % of baseline PD	44.4%	15.7%	8.4%	12.7%	8.3%
	% patients with ≥ 80% PD neutralization (95% CI)	20.6 (8.7, 37.9)	58.3 (43.2, 72.4)	72.8 (61.8, 82.1)	63.2 (50.7, 74.6)	81.6 (68.0, 91.2)

PD samples collected after discontinuation from treatments and the end of treatments were excluded.
CI, confidence interval; IFN, interferon; PD, pharmacodynamic.

2.7.2.3.2.2 PK/PD の相関

I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーのベースラインからの低下率は上記の通り用量依存的に増加し、04 試験及び 05 試験における低下率はアニフロルマブの平均血清中濃度が高くになるに従い増加した（図 14）。以前に確立した SSc 患者における PK/PD モデル（Wang et al 2013）に 04 試験及び 05 試験の結果を用いて PK/PD 相関を確認した。アニフロルマブ 300 mg 群では大部分の患者で 24 週目の C_{trough} 値が IC_{80} 値より高く、150 mg 群では IC_{80} 値より高い C_{trough} 値を示した患者は約 27%であり、150 mg は十分に作用する用量でないことが確認された（図 15）。

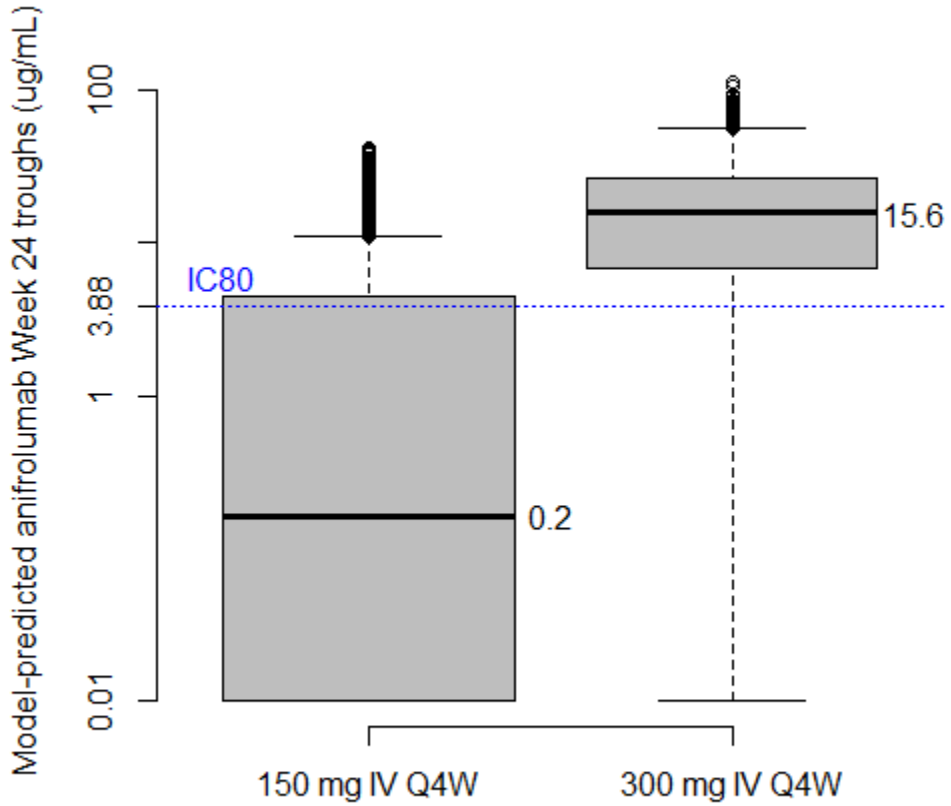
図 14　　I 型 IFNGS スコア高値患者における 52 週の投与期間中の I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーのベースラインからの低下率及び用量群毎のアニフロルマブ平均血清中濃度の相関（04 試験及び 05 試験）



The y-axis refers to the 21-gene type I IFN PD signature.

C_{ave}, average anifrolumab concentrations (up to the end of treatment or prior to discontinuation); IFN, interferon; IFNGS, type I interferon gene signature; PD, pharmacodynamic.

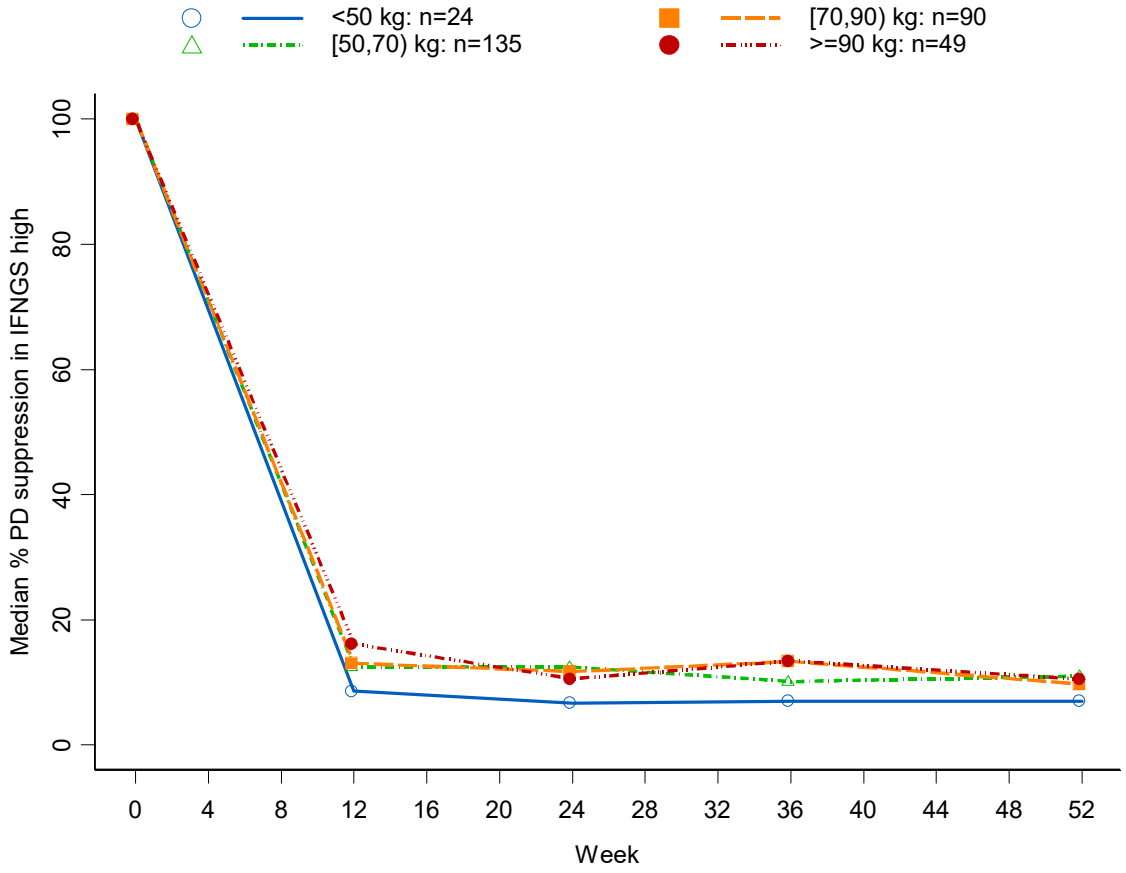
図 15　　アニフロルマブ 150 mg 及び 300 mg IV Q4W 投与時の 24 週目トラフ濃度のモデルからの推定値



IC80, anifrolumab concentration corresponding to 80% of the maximum inhibition of PD signature production; IV, intravenous; Q4W, once every 4 weeks.

母集団 PK 解析より体重は有意な共変量であったが、体重の重い患者と軽い患者の間で PD プロファイルに顕著な違いは認められなかった（図 16）。

図 16　　アニフロルマブ 300 mg 群の I 型 IFNGS スコア高値患者における体重別の I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーのベースラインからの低下率（04 試験及び 05 試験）

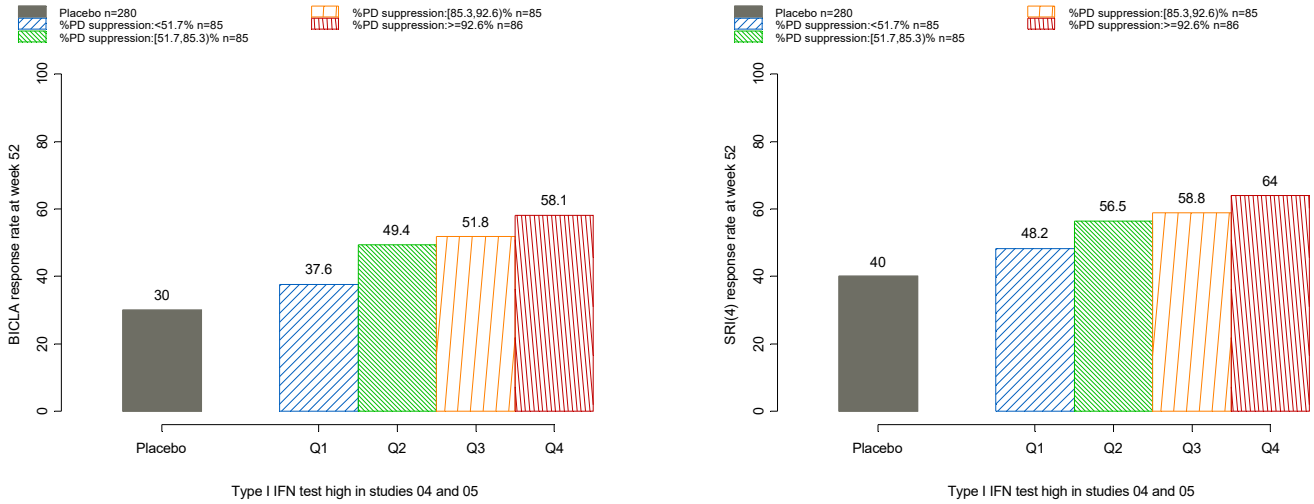


IFN, interferon; IFNGS, type I interferon gene signature; PD, pharmacodynamic.

2.7.2.3.2.3　PD／有効性の相関

図 17 に示したように、04 試験及び 05 試験における投与 52 週目の BICLA 達成率は I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーのベースラインからの低下率を四分位で分けた群の順に高くなり、この結果はアニフロルマブの作用機序を反映していた。同様に投与 52 週目の SRI(4)達成率も PD マーカーの低下率が高くなるに従い高くなった。

図 17　　投与 52 週目の BICLA 及び SRI(4)達成率とアニフロルマブ 150 mg 群及び 300 mg 群の I 型 IFNGS スコア高値患者における I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカー低下率の 4 半期毎の推移（04 試験及び 05 試験）



% neutralization also referred to as % PD suppression.

BICLA, British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment; IFN, interferon; PD, pharmacodynamic; Q, quartile; SRI(4), Systemic Lupus Erythematosus Responder Index ≥ 4.

2.7.2.3.3 免疫原性

第 III 相試験の 04 試験及び 05 試験におけるアニフロルマブ 300 mg 群を併合し、ADA と PK、PD、有効性及び安全性との関連性について検討した。長期の免疫原性の評価は 04 試験及び 05 試験に加え、実施中の 09 試験の長期安全性の中間結果（カットオフ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の ADA の結果に基づき評価した。

アニフロルマブ 300 mg 群の ADA 検出率は 7%（25/359 例）、投与後の ADA 発生率は 1.7%（6/359 例）であり、プラセボ群の ADA 検出率は 9.6%（35/365 例）、投与後の ADA 発生率は 4.8%（17/365 例）であった。アニフロルマブ 300 mg 群及びプラセボ群の陽性検体における ADA 抗体価の中央値は同程度であった（抗体価範囲 30～120）。4 例が ADA 陽性継続と判定された。この 4 例中 2 例は早期に投与中止（2 回投与後に中止、12 週目に投与後最初の PD 評価用試料採取）、残りの 2 例は I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーが十分に発現しておらず（04 試験及び 05 試験を併合した PD マーカーの中央値のそれぞれ約 10%及び約 50%）、継続した ADA 陽性の PK 又は PD への影響は確認されなかった。

ADA 陽性患者における結果は限られているが、ADA 陽性と有効性の間に関連性は認められず、また ADA 陽性と有害事象、重篤な有害事象、有害事象による投与中止及び注目すべき有害事象の間に何らかの傾向又はパターンは認められなかった。

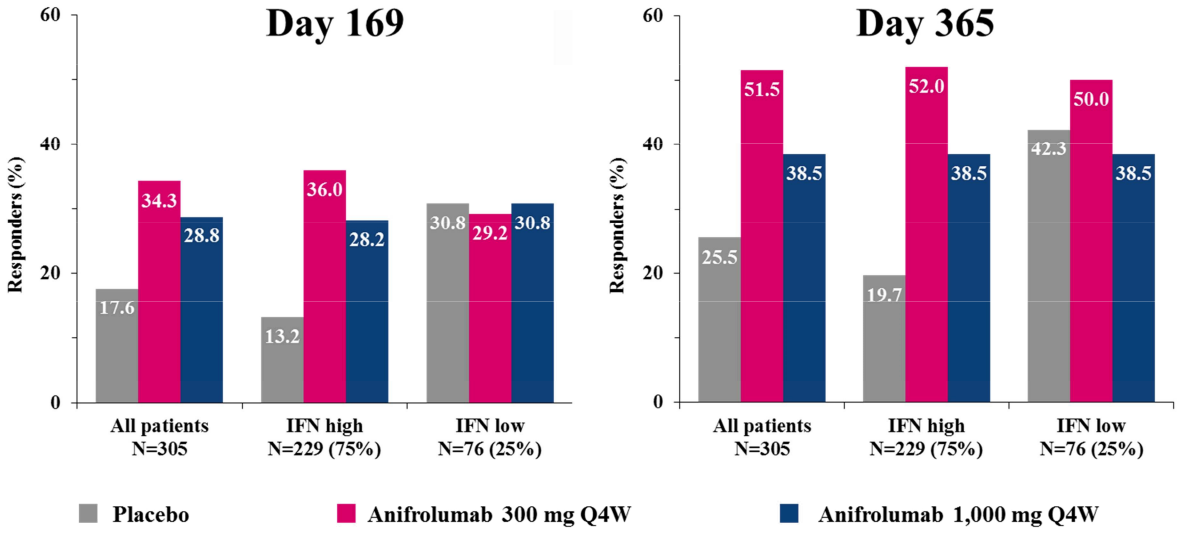
以上、アニフロルマブを中等症及び重症の SLE 患者に IV 投与したとき、ADA 発生は僅かであり、PK/PD に臨床的に意義のある影響は認められず、また安全性及び有効性との関連性は検出できなかった。

2.7.2.3.4 曝露量－反応解析

2.7.2.3.4.1 第 III 相試験の用量設定

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）は主要評価項目の投与 24 週目における SRI(4)及び OCS 減量効果がプラセボ群に比べて有意に改善し、反応例の割合は 300 mg 群及び 1000 mg 群で同程度であった（300 mg 群：34.3%、1000 mg 群：28.8%、プラセボ群：17.6%）。同様の結果が OCS 減量効果を含まない SRI(4)（図 18）及び BICLA（第 III 試験と同じ評価項目）に認められ、両投与群共に有効であったが、1000 mg 群には 300mg 群に比べてさらなるベネフィットは認められなかった。1013 試験では用量依存的に帯状疱疹の増加が認められた（2.7.2.3.4.3.1 項参照）。これらの結果から、300 mg をさらに評価するため第 III 相試験の用量として選択した。100 mg Q4W は日本の第 II 相試験（02 試験）で血清中濃度の低下が早く PD 抑制効果も不十分だったため、第 III 相試験（05 試験）には 100 mg より高い 150 mg を含めた。

図 18　　OCS 減量効果を含まない SRI(4)達成例の割合（1013 試験）



Source: Figure 11.4.1.1-1 in study 1013 CSR in Module 5.3.5.1.
IFN, interferon; OCS, oral corticosteroid; Q4W, every 4 weeks; SRI(4), Systemic Lupus Erythematosus Responder Index ≥ 4.

2.7.2.3.4.2　曝露量－反応解析

第 III 相試験（04 試験及び 05 試験）のデータを併合し、アニフロルマブの有効性及び安全性パラメータと共に曝露量－反応関係について評価した。また、免疫原性についても併合データを用いて解析し、ADA と PK、有効性及び安全性との関連性について評価した。

また、アニフロルマブの有効性について曝露量－反応関係を評価するため、第 III 相試験（04 試験及び 05 試験）の併合データの最大解析対象集団を用いて曝露量－反応関係を解析した。曝露量－反応関係の解析に用いた最大解析対象集団をこれ以降「all-comers」と記載する。投与中止患者は BICLA、SRI(4)、OCS 減量及び CLASI のノン・レスポンダーと考えられる。したがって、中止に伴う交絡効果を排除して曝露量－反応関係を評価するため、試験を完了した 1) all-comers 及び 2) I 型 IFN 発現スコア高値患者のサブグループで BICLA 及び SRI(4)について追加解析を行った。

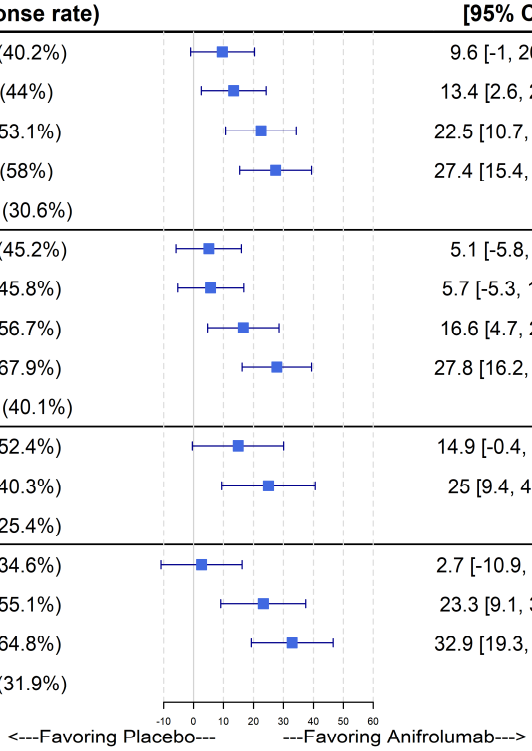
有効性評価項目との関係評価のために、有効性評価時点までの投与期間における個々の患者の血清中濃度の平均値（C_{ave}）を母集団 PK モデルより推定した。05 試験及び 04 試験でアニフロルマブ 300 mg 群の C_{ave} 中央値は同程度であったが、C_{ave} 値の上位四分位点は 04 試験の方が 05 試験よりわずかに高かった。

2.7.2.3.4.2.1　主要評価項目及び重要な副次評価項目を通した曝露量—有効性解析

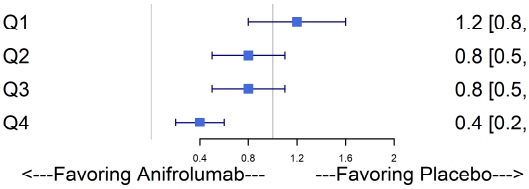
第 III 相試験（04 試験及び 05 試験）の併合データにおいて、プラセボ群に対しアニフロルマブ 300 mg 群の投与 52 週目の BICLA 評価による全般的な改善効果が四分位点及び三分位点による層別群を通し一貫して認められた（図 19）。したがって、300 mg における曝露量は十分で、有効性への PK のバラツキの影響は少ないと考えられた。SRI(4)及び重要な副次的評価項目である持続的な OCS 減量、CLASI 及び SLE フレア率にも全般的な改善効果が認められた。

図 19　第 III 相試験併合のアニフロルマブ 300 mg 群における主要評価項目及び重要な副次的評価項目の曝露量—有効性解析（All-comers）

Endpoint	Group	Anifrolumab Arms n/N (response rate)	Difference [95% CI]
BICLA	Q1	40/100 (40.2%)	9.6 [-1, 20.3]
at Week 52	Q2	44/98 (44%)	13.4 [2.6, 24.2]
	Q3	43/81 (53.1%)	22.5 [10.7, 34.3]
	Q4	44/77 (58%)	27.4 [15.4, 39.4]
	Placebo	112/366 (30.6%)	
SRI(4)	Q1	46/100 (45.2%)	5.1 [-5.8, 16]
at Week 52	Q2	45/98 (45.8%)	5.7 [-5.3, 16.8]
	Q3	46/81 (56.7%)	16.6 [4.7, 28.5]
	Q4	51/77 (67.9%)	27.8 [16.2, 39.4]
	Placebo	147/366 (40.1%)	
CLASI response	<Med	22/53 (52.4%)	14.9 [-0.4, 30.1]
at Week 12	>=Med	27/54 (40.3%)	25 [9.4, 40.6]
	Placebo	24/94 (25.4%)	
Maintained OCS reduction	G1	22/63 (34.6%)	2.7 [-10.9, 16.2]
at Week 52	G2	34/62 (55.1%)	23.3 [9.1, 37.4]
	G3	40/62 (64.8%)	32.9 [19.3, 46.6]
	Placebo	59/185 (31.9%)	



Annual flare rate	Q1	1.2 [0.8, 1.6]
through Week 52	Q2	0.8 [0.5, 1.1]
	Q3	0.8 [0.5, 1.1]
	Q4	0.4 [0.2, 0.6]



Response rates and rate difference for BICLA, SRI(4), CLASI, and OCS reduction were calculated using the AME approach based on logistic regression models by treating quartile/median groups along with placebo group as one covariate, and stratification factors by SLEDAI-2K score at screening (< 10 points vs ≥ 10 points), Week 0 OCS dose (< 10 mg/day vs ≥ 10 mg/day prednisone or equivalent), and type I IFN gene signature test result at screening (high vs low), whenever applicable.

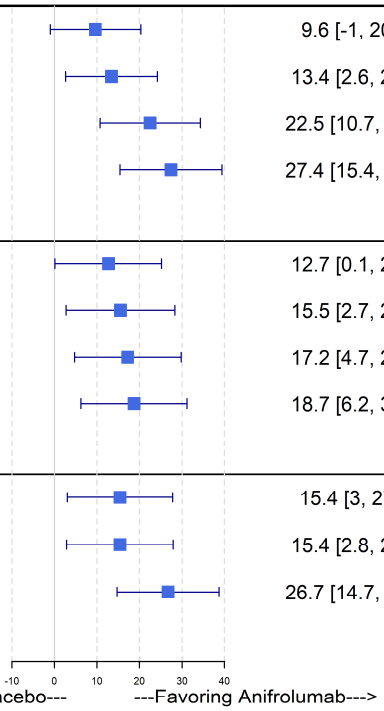
AME, average marginal effect; BICLA, British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment; CI, confidence interval; CLASI, Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index; G, tertile; IFN, interferon; Med, median; n, number of patients; N, number of patients in group; OCS, oral corticosteroids; Q, quartile; SLEDAI-2K, Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; SRI(4), Systemic Lupus Erythematosus Responder Index ≥ 4.

2.7.2.3.4.2.2　投与 52 週目における BICLA の曝露量—有効性解析

第 III 相試験の併合データを用いた投与 52 週目の BICLA 達成率の曝露量—有効性解析で、各解析対象集団を通し、プラセボ群に対しアニフロルマブ 300 mg 群は四分位点及び三分位点による層別群を通し一貫して正の点推定値を示した（図 20）。曝露量－反応関係が正の相関を示した all-comers の解析では、早期で投与中止した患者の C_{ave} 値は低く、試験を完了した all-comers 及び I 型 IFNGS スコア高値患者では曝露量－反応関係は平坦であった。したがって、投与 52 週目で BICLA 達成を示したいずれの解析対象集団でも、アニフロルマブ 300 mg は四分位点及び三分位点による全層別で適切な曝露量を示した。

図 20　　第 III 相試験併合の各解析対象集団における投与 52 週目の BICLA 達成率

BICLA at Week 52	Group	Anifrolumab Arms n/N (response rate)	Difference [95% CI]
All comers	Q1	40/100 (40.2%)	9.6 [-1, 20.3]
	Q2	44/98 (44%)	13.4 [2.6, 24.2]
	Q3	43/81 (53.1%)	22.5 [10.7, 34.3]
	Q4	44/77 (58%)	27.4 [15.4, 39.4]
	Placebo	112/366 (30.6%)	
All comers (completed treatments)	Q1	40/75 (53.7%)	12.7 [0.1, 25.2]
	Q2	44/74 (56.5%)	15.5 [2.7, 28.3]
	Q3	43/74 (58.2%)	17.2 [4.7, 29.8]
	Q4	44/75 (59.7%)	18.7 [6.2, 31.2]
	Placebo	112/276 (41%)	
IFNGS High (completed treatments)	G1	44/81 (54.4%)	15.4 [3, 27.8]
	G2	46/81 (54.4%)	15.4 [2.8, 27.9]
	G3	52/81 (65.7%)	26.7 [14.7, 38.7]
	Placebo	88/227 (39%)	



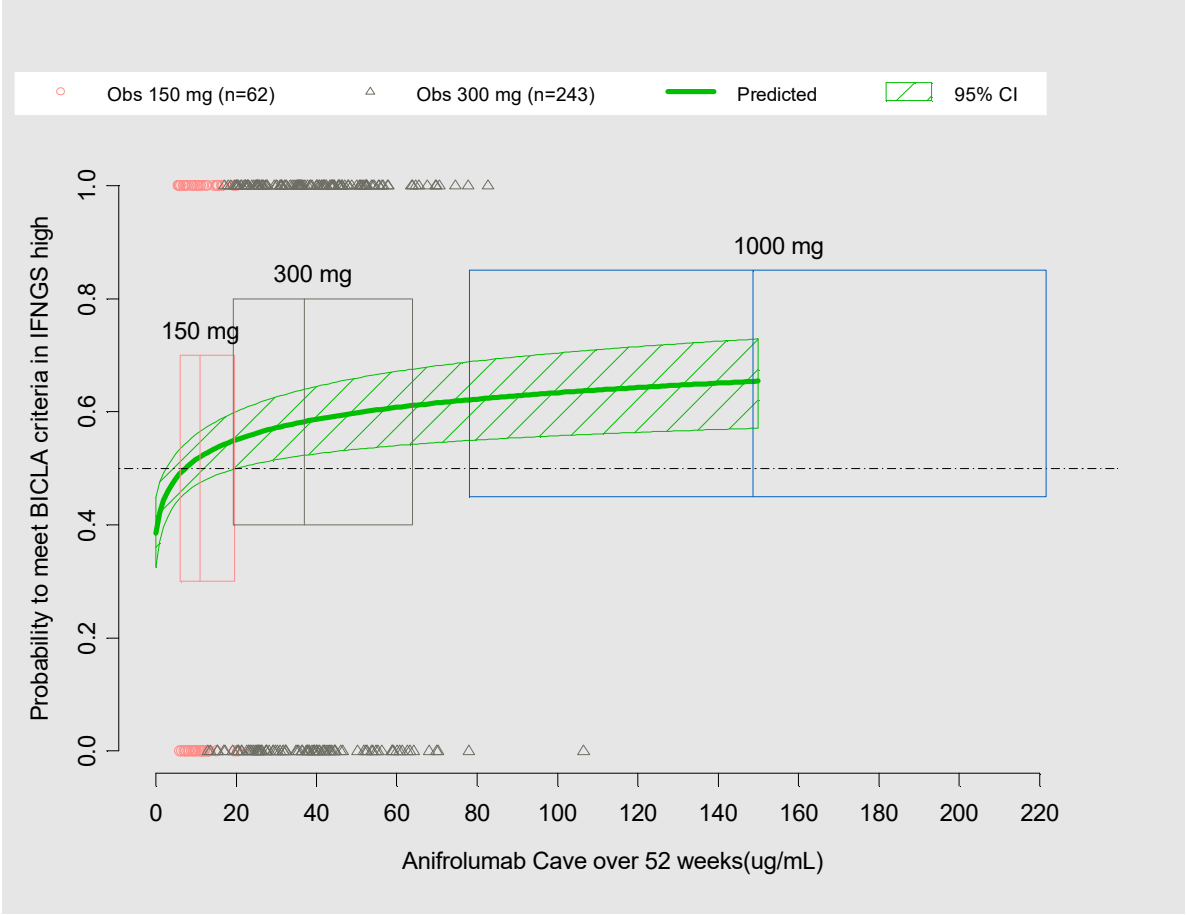
Response rates and rate difference for BICLA, SRI(4), CLASI, and OCS reduction were calculated using the AME approach based on logistic regression models by treating quartile/median groups along with placebo group as one covariate, and stratification factors by SLEDAI-2K score at screening (< 10 points vs ≥ 10 points), Week 0 OCS dose (< 10 mg/day vs ≥ 10 mg/day prednisone or equivalent), and type I IFN gene signature test result at screening (high vs low), whenever applicable.

AME, average marginal effect; BICLA, British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment; CI, confidence interval; CLASI, Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index; G, tertile; IFN, interferon; IFNGS, interferon gene signature; n, number of patients; N, number of patients in group; OCS, oral corticosteroids; Q, quartile; SLEDAI-2K, Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; SRI(4), Systemic Lupus Erythematosus Responder Index ≥ 4.

試験完了の I 型 IFNGS スコア高値患者の結果（150 mg 群及び 300 mg 群）を用い、C_{ave} 値の継続が重要であることを評価するため、さらに BICLA 達成率のロジスティック回帰分析を実施し

た。投与中止に伴う交絡効果なしで投与 52 週目の BICLA 達成率と C_{ave} 値は有意な正の相関が認められた。図 21 に示すように、150 mg 群は曝露量－反応曲線の最適領域になかったが、300 mg 群は曝露量－反応曲線の平坦部分にあり、有効性に対する曝露量変動の影響が小さかった。また、1013 試験の最高用量（1000 mg）はさらにベネフィットありと予測された。

図 21　　第 III 相試験併合の試験完了した I 型 IFNGS スコア高値患者における投与 52 週目における BICLA 達成率の予測

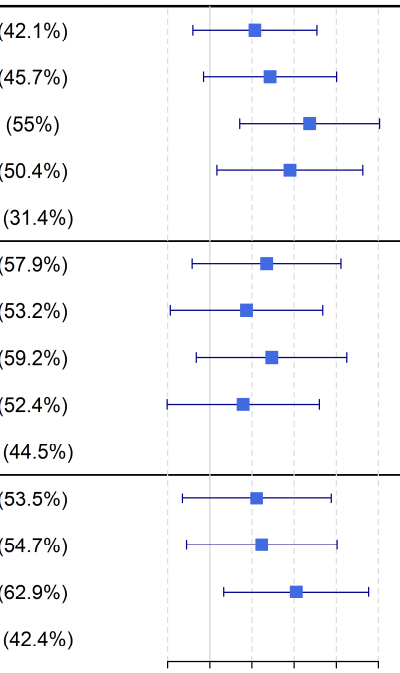


227 type I IFN test high placebo patients from pooled studies 04 and 05 who completed the treatment were included in the analysis; C_{ave} was set to 0 µg/mL.
BICLA, British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment; C_{ave}, average serum concentration; CI, confidence interval; IFN, interferon; IFNGS, interferon gene signature; Obs, observed.

第 III 相試験の併合解析結果と同じく 04 試験及び 05 試験共に、投与 52 週目における BICLA 達成率に関し、各解析対象集団を通し、プラセボ群に対してアニフロルマブ 300 mg 群は一貫して正の点推定値を示した（図 22 及び図 23）。

図 22　　04 試験の各解析対象集団における投与 52 週目の BICLA 達成率

BICLA at Week 52	Group	Anifrolumab Arms n/N (response rate)	Difference [95% CI]
All comers	Q1	23/54 (42.1%)	10.7 [-4, 25.4]
	Q2	21/46 (45.7%)	14.3 [-1.5, 30.1]
	Q3	23/41 (55%)	23.7 [7.1, 40.3]
	Q4	19/39 (50.4%)	19 [1.7, 36.3]
	Placebo	57/182 (31.4%)	
All comers (completed treatments)	Q1	23/39 (57.9%)	13.5 [-4.2, 31.1]
	Q2	21/38 (53.2%)	8.7 [-9.4, 26.8]
	Q3	23/38 (59.2%)	14.7 [-3.2, 32.5]
	Q4	19/38 (52.4%)	7.9 [-10.1, 26]
	Placebo	57/130 (44.5%)	
IFNGS High (completed treatments)	G1	23/42 (53.5%)	11.1 [-6.5, 28.8]
	G2	23/41 (54.7%)	12.3 [-5.5, 30.2]
	G3	26/42 (62.9%)	20.5 [3.3, 37.7]
	Placebo	46/110 (42.4%)	

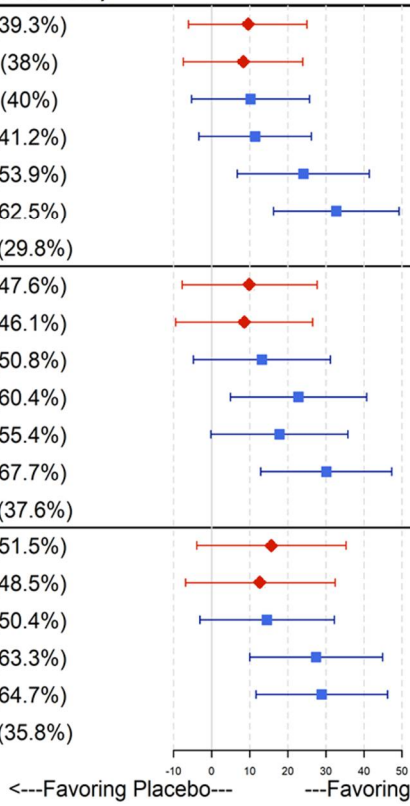


Response rates and rate difference for BICLA, SRI(4), CLASI, and OCS reduction were calculated using the AME approach based on logistic regression models by treating quartile/median groups along with placebo group as one covariate, and stratification factors by SLEDAI-2K score at screening (< 10 points vs ≥ 10 points), Week 0 OCS dose (< 10 mg/day vs ≥ 10 mg/day prednisone or equivalent), and type I IFN gene signature test result at screening (high vs low), whenever applicable.

AME, average marginal effect; BICLA, British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment; CI, confidence interval; CLASI, Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index; G, tertile; IFN, interferon; IFNGS, interferon gene signature; n, number of patients; N, number of patients in group; OCS, oral corticosteroids; Q, quartile; SLEDAI-2K, Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; SRI(4), Systemic Lupus Erythematosus Responder Index ≥ 4.

図 23　　05 試験の各解析対象集団における投与 52 週目の BICLA 達成率

BICLA at Week 52	Group	Anifrolumab Arms n/N (response rate)	Difference [95% CI]
All comers	<Med	18/46 (39.3%)	9.5 [-6.1, 25]
	>=Med	17/45 (38%)	8.2 [-7.5, 23.9]
	Q1	19/47 (40%)	10.2 [-5.3, 25.7]
	Q2	22/53 (41.2%)	11.4 [-3.4, 26.2]
	Q3	20/37 (53.9%)	24.1 [6.7, 41.4]
	Q4	24/39 (62.5%)	32.7 [16.2, 49.2]
	Placebo	55/184 (29.8%)	
All comers (completed treatments)	<Med	18/38 (47.6%)	9.9 [-7.8, 27.7]
	>=Med	17/37 (46.1%)	8.5 [-9.5, 26.5]
	Q1	19/37 (50.8%)	13.2 [-4.8, 31.2]
	Q2	22/36 (60.4%)	22.8 [4.9, 40.7]
	Q3	20/36 (55.4%)	17.8 [-0.2, 35.8]
	Q4	24/36 (67.7%)	30.1 [12.9, 47.3]
	Placebo	55/146 (37.6%)	
IFNGS High (completed treatments)	<Med	16/31 (51.5%)	15.7 [-3.9, 35.3]
	>=Med	15/31 (48.5%)	12.7 [-6.9, 32.4]
	G1	20/40 (50.4%)	14.5 [-3.1, 32.2]
	G2	25/39 (63.3%)	27.4 [10, 44.9]
	G3	25/39 (64.7%)	28.9 [11.6, 46.2]
	Placebo	42/117 (35.8%)	



Red represents 150 mg; Blue represents 300 mg.

Response rates and rate difference for BICLA, SRI(4), CLASI, and OCS reduction were calculated using the AME approach based on logistic regression models by treating quartile/median groups along with placebo group as one covariate, and stratification factors by SLEDAI-2K score at screening (< 10 points vs ≥ 10 points), Week 0 OCS dose (< 10 mg/day vs ≥ 10 mg/day prednisone or equivalent), and type I IFN gene signature test result at screening (high vs low), whenever applicable.

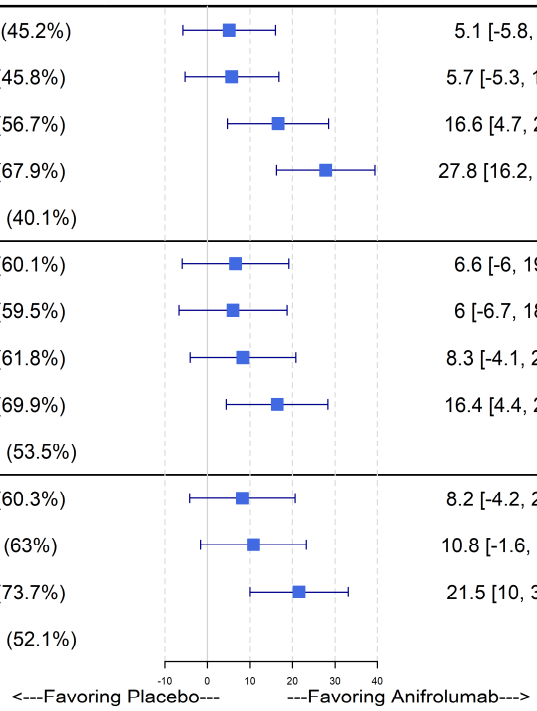
AME, average marginal effect; BICLA, British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment; CI, confidence interval; CLASI, Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index; G, tertile; IFN, interferon; IFNGS, interferon gene signature; Med, median; n, number of patients; N, number of patients in group; OCS, oral corticosteroids; Q, quartile; SLEDAI-2K, Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; SRI(4), Systemic Lupus Erythematosus Responder Index ≥ 4.

2.7.2.3.4.2.3　投与 52 週目における SRI(4)達成率の曝露量—有効性解析

第 III 相試験の併合データを用いた投与 52 週目における SRI(4)達成率の曝露量—有効性解析で、四分位点及び三分位点による層別群を通し、プラセボ群に対してアニフロルマブ 300 mg 群は一貫して正の点推定値を示した（図 24）。

図 24　　第 III 相試験併合の各解析集団における投与 52 週目の SRI(4)達成率

SRI(4) at Week 52	Group	Anifrolumab Arms n/N (response rate)	Difference [95% CI]
All comers	Q1	46/100 (45.2%)	5.1 [-5.8, 16]
	Q2	45/98 (45.8%)	5.7 [-5.3, 16.8]
	Q3	46/81 (56.7%)	16.6 [4.7, 28.5]
	Q4	51/77 (67.9%)	27.8 [16.2, 39.4]
	Placebo	147/366 (40.1%)	
All comers (completed treatments)	Q1	46/75 (60.1%)	6.6 [-6, 19.1]
	Q2	45/74 (59.5%)	6 [-6.7, 18.7]
	Q3	46/74 (61.8%)	8.3 [-4.1, 20.8]
	Q4	51/75 (69.9%)	16.4 [4.4, 28.3]
	Placebo	147/276 (53.5%)	
IFNGS High (completed treatments)	G1	49/81 (60.3%)	8.2 [-4.2, 20.6]
	G2	52/81 (63%)	10.8 [-1.6, 23.2]
	G3	59/81 (73.7%)	21.5 [10, 33.1]
	Placebo	118/227 (52.1%)	

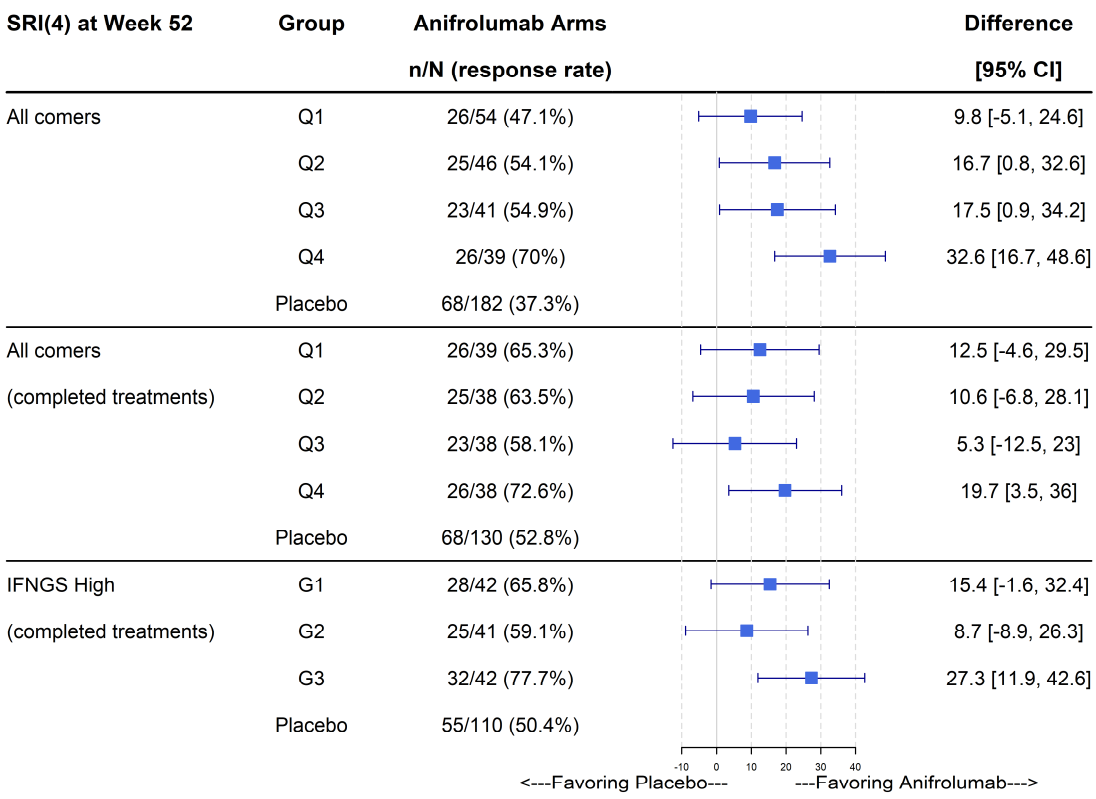


Response rates and rate difference for BICLA, SRI(4), CLASI, and OCS reduction were calculated using the AME approach based on logistic regression models by treating quartile/median groups along with placebo group as one covariate, and stratification factors by SLEDAI-2K score at screening (< 10 points vs ≥ 10 points), Week 0 OCS dose (< 10 mg/day vs ≥ 10 mg/day prednisone or equivalent), and type I IFN gene signature test result at screening (high vs low), whenever applicable.

AME, average marginal effect; BICLA, British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment; CI, confidence interval; CLASI, Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index; G, tertile; IFN, interferon; IFNGS, interferon gene signature; n, number of patients; N, number of patients in group; OCS, oral corticosteroids; Q, quartile; SLEDAI-2K, Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; SRI(4), Systemic Lupus Erythematosus Responder Index ≥ 4.

投与 52 週目における SRI(4)達成率の曝露量－有効性解析で、04 試験ではプラセボ群に対してアニフロルマブ 300 mg 群は全四分位点で正の点推定値を示した（図 25）。05 試験では各解析対象集団の四分位点による曝露量－有効性に見かけの傾向はあったが（図 26）、C_{ave} 及び SRI(4)への投与中止の影響、並びにベースラインにおける疾患特性などの交絡因子があることから、解析対象集団「all-comers」における解釈は困難であった。

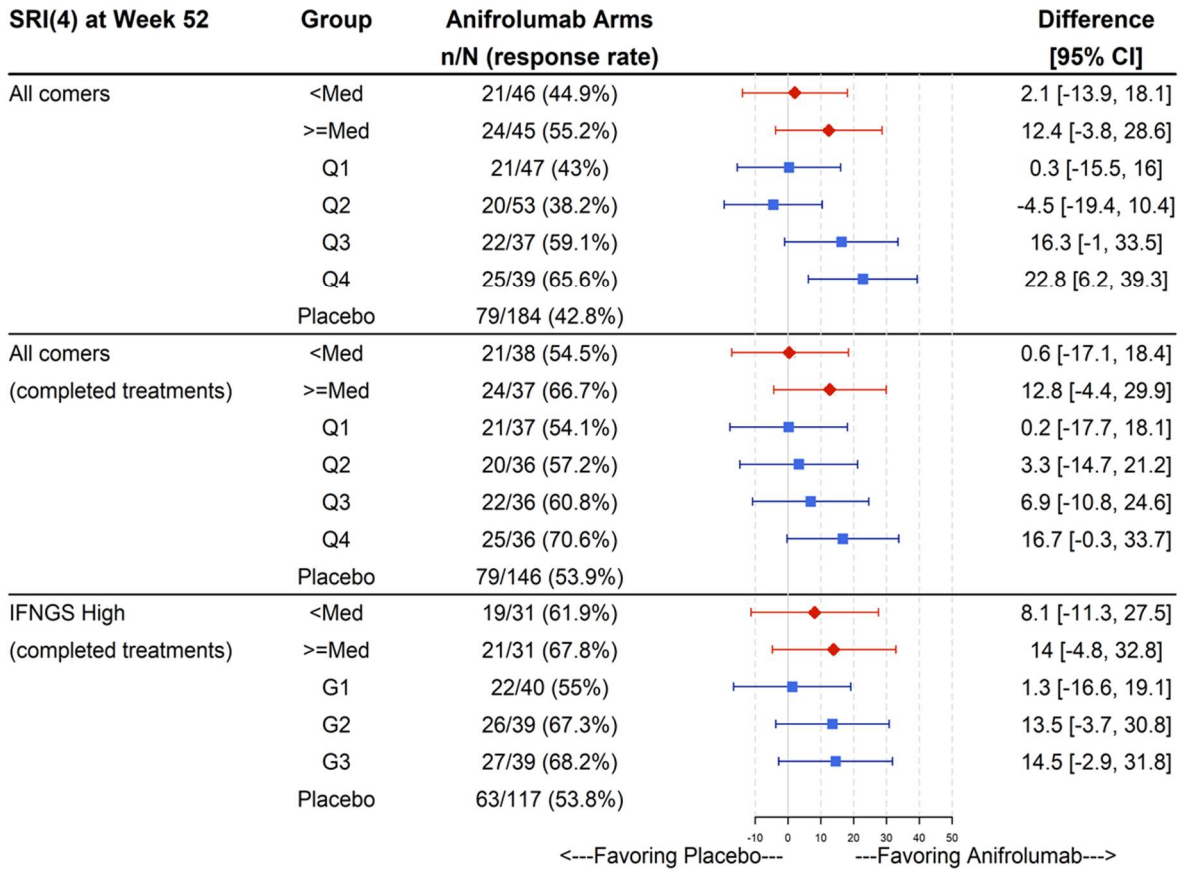
図 25　　04 試験の各解析集団における投与 52 週目の SRI(4)達成率



Response rates and rate difference for BICLA, SRI(4), CLASI, and OCS reduction were calculated using the AME approach based on logistic regression models by treating quartile/median groups along with placebo group as one covariate, and stratification factors by SLEDAI-2K score at screening (< 10 points vs ≥ 10 points), Week 0 OCS dose (< 10 mg/day vs ≥ 10 mg/day prednisone or equivalent), and type I IFN gene signature test result at screening (high vs low), whenever applicable.

AME, average marginal effect; BICLA, British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment; CI, confidence interval; CLASI, Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index; G, tertile; IFN, interferon; IFNGS, interferon gene signature; n, number of patients; N, number of patients in group; OCS, oral corticosteroids; Q, quartile; SLEDAI-2K, Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; SRI(4), Systemic Lupus Erythematosus Responder Index ≥ 4.

図 26　　05 試験の各解析集団における投与 52 週目の SRI(4)達成率



Red represents 150 mg; Blue represents 300 mg

Response rates and rate difference for BICLA, SRI(4), CLASI, and OCS reduction were calculated using the AME approach based on logistic regression models by treating quartile/median groups along with placebo group as one covariate, and stratification factors by SLEDAI-2K score at screening (< 10 points vs ≥ 10 points), Week 0 OCS dose (< 10 mg/day vs ≥ 10 mg/day prednisone or equivalent), and type I IFN gene signature test result at screening (high vs low), whenever applicable.

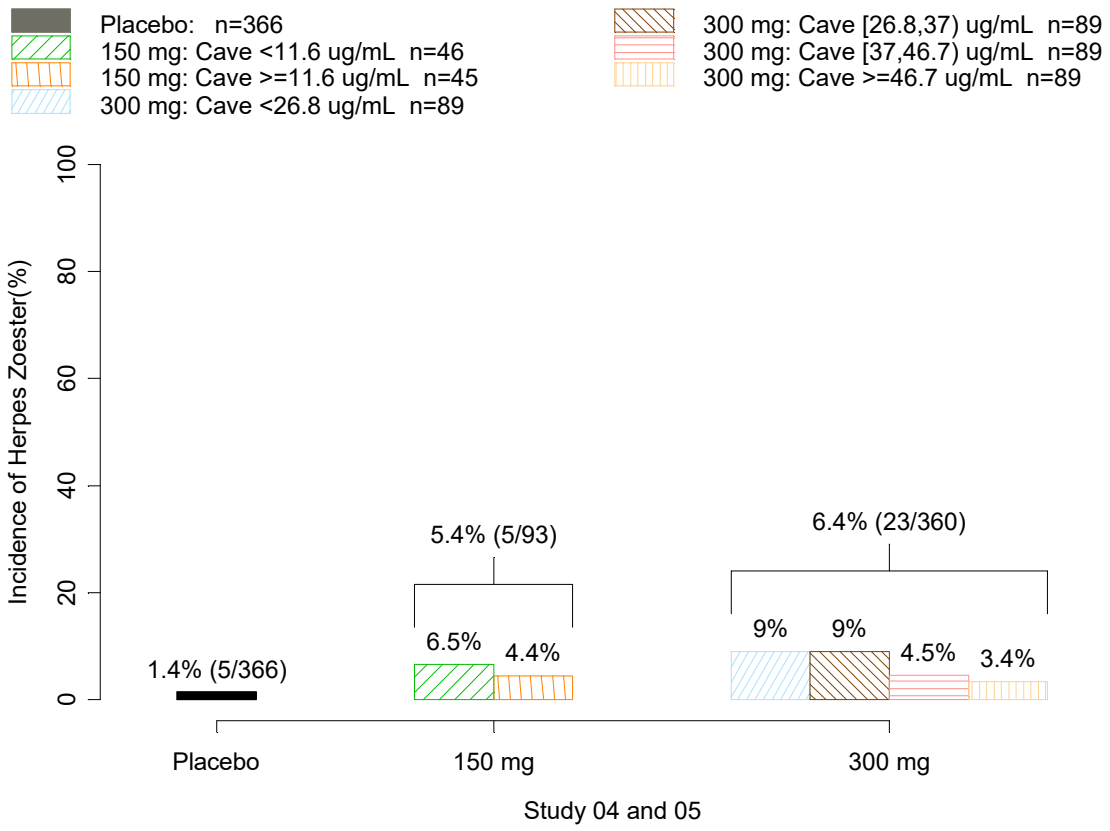
AME, average marginal effect; BICLA, British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment; CI, confidence interval; CLASI, Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index; G, tertile; IFN, interferon; IFNGS, interferon gene signature; Med, median; n, number of patients; N, number of patients in group; OCS, oral corticosteroids; Q, quartile; SLEDAI-2K, Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; SRI(4), Systemic Lupus Erythematosus Responder Index ≥ 4.

2.7.2.3.4.3　曝露量－安全性解析

2.7.2.3.4.3.1　帯状疱疹

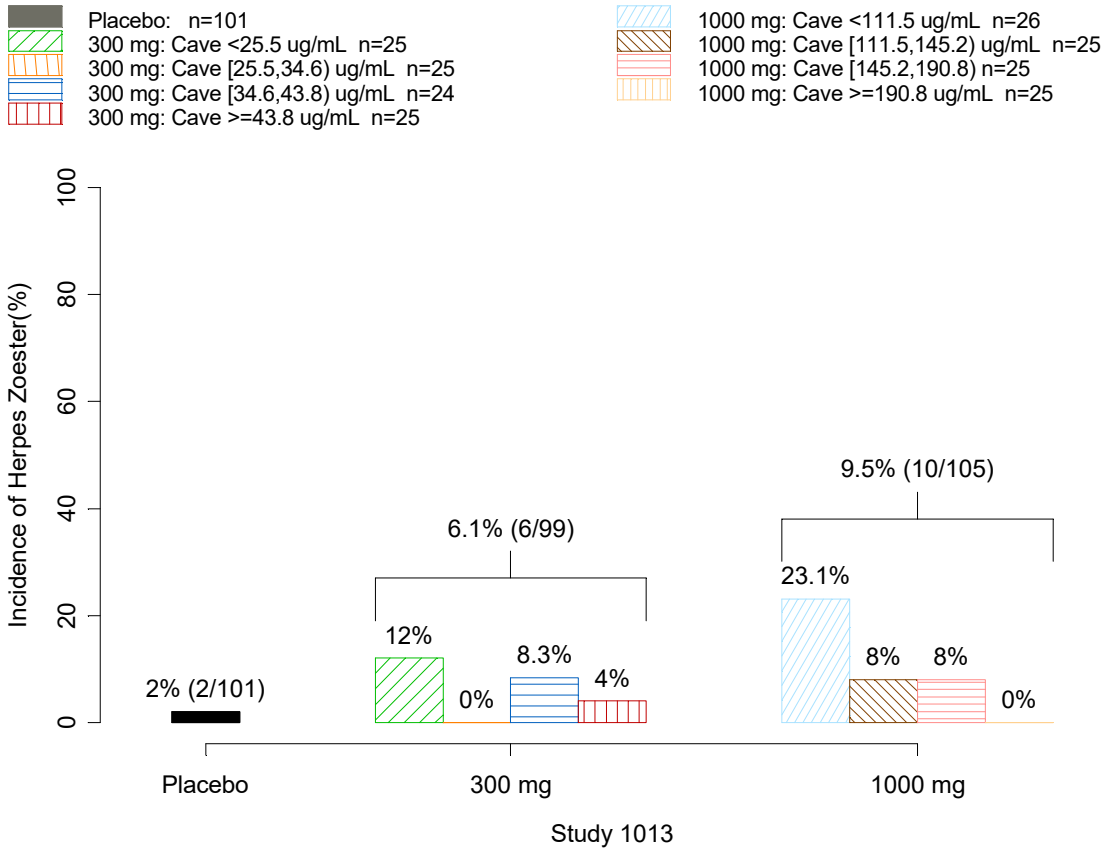
1013 試験、04 試験及び 05 試験のアニフロルマブ投与群で帯状疱疹の発現頻度の増加が認められ、発現頻度は 150 mg 群及び 300 mg 群で同程度であったが 1000 mg 群では高かった。しかしながら、各投与群内で曝露量と帯状疱疹の発現頻度に関連は認められなかった（図 27 及び図 28）。

図 27　　第 III 相試験併合集団における曝露量四分位点毎の帯状疱疹発現率



The overall incidence rate included the patients excluded from the exposure-response analysis set.
C_{ave}, average anifrolumab concentrations up to the first incidence of herpes zoster or end of treatment.

図 28　　1013 試験における曝露量四分位点毎の帯状疱疹発現率



C_{ave}, average anifrolumab concentrations up to the first incidence of herpes zoster or end of treatment.

2.7.2.3.4.3.2　日和見感染以外の重篤な感染症

アニフロルマブ 150 mg 群及び 300 mg 群における重篤な感染症の発現頻度は同程度で、プラセボ群より低かった。曝露量と重篤な感染症の発現頻度に関連は認められなかった。

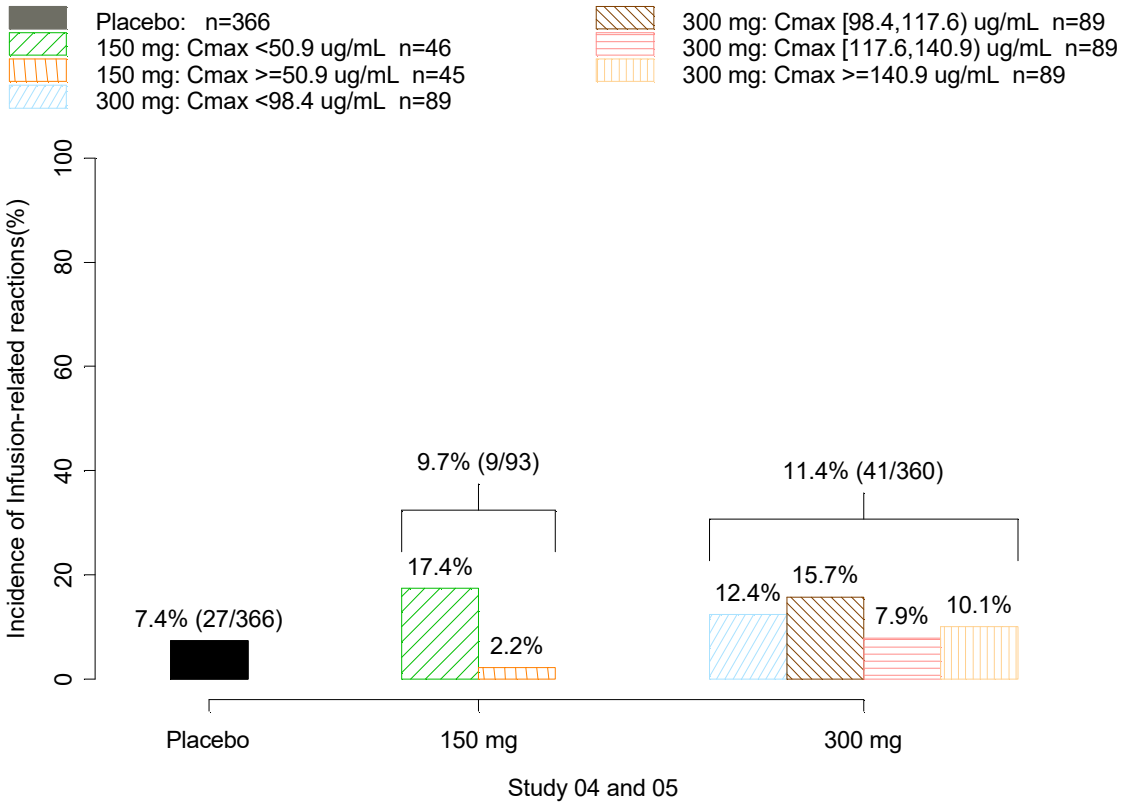
2.7.2.3.4.3.3　過敏症／アナフィラキシー

過敏症／アナフィラキシーの発現頻度は低く（過敏症：04 試験及び 05 試験併合で 150 mg 群及び 300 mg 群共に約 4%、アナフィラキシー：150 mg 群で 1 例）、これら有害事象と C_{max} に関連は認められなかった。

2.7.2.3.4.3.4　注入に伴う反応

注入に伴う反応の発現頻度はプラセボ群に比べアニフロルマブ投与群で増加した。曝露量と注入に伴う反応の発現頻度に関連は認められなかった（図 29）。

図 29　　第 III 相試験併合集団における曝露量四分位点毎の注入に伴う反応の発現率



The overall incidence rate included the patients excluded from the exposure-response analysis set.
C_{max}, latest anifrolumab peak concentrations at the end of infusion prior to first incidence of infusion-related events or end of treatment; PK, pharmacokinetic.

2.7.2.3.4.3.5　悪性疾患

アニフロルマブ投与群で悪性疾患の発現はほとんど認められず、曝露量との関連は認められなかった。

2.7.2.3.4.4　申請用量の設定根拠

第 III 相試験の 04 試験及び 05 試験において、アニフロルマブ 300 mg 4 週間 1 回投与は、有効であり、安全且つ良好な忍容性が認められた。両試験で一貫して正の BICLA 達成率を示し、また SRI(4)及び第 III 相試験の重要な副次的評価項目についても改善効果が認められた。第 III 相試験併合の安全性に関する事象と曝露量に関連性は認められなかった。

アニフロルマブの PK は非線形であり、低用量域の方が速やかな消失を示した。アニフロルマブ 150 mg 群では血清中濃度が持続しない患者の割合が高く、その結果、I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーの低下率及び BICLA 達成率は低かった。第 II 相試験の 1013 試験で、投与 4 週目より I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーを評価した結果、300 mg 以上の用量で投与 4 週以内の PD マー

カーの低下が認められ、300 mg 群及び 1000 mg 群における低下率の中央値は投与期間を通して同程度であった。

04 試験及び 05 試験の曝露量－反応解析より、アニフロルマブ 300 mg は各種評価項目を通して良好な有効性プロファイルを示した。投与 52 週目の評価項目 BICLA 及び SRI(4)のロジスティック回帰分析において、150 mg より 300 mg の方が曝露量―反応曲線の最適な領域にあり、1000 mg はさらにベネフィットありと予測された。これらの曝露量－反応解析より、アニフロルマブ 300 mg 4 週間 1 回投与は最適のベネフィット・リスクを示すと考えられた。体重及び発現スコアに基づく用量調整は必要ないと考えられた。

2.7.2.3.5 結論

2.7.2.3.5.1 薬物動態

- アニフロルマブの PK は非線形であり、曝露量は 100～1000 mg で用量比を上回る増加を示した。
- 体重及び I 型 IFNGS スコアが共変量であり、これらの値が高くなるに従い曝露量は低下するが、有効性（投与 52 週目の BICLA 達成率）又は安全性に臨床的に意義のある影響はなく、用量調整の必要はないと考えられた。体重は I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーの低下に影響しなかった。
- 人種／民族／地域、年齢、性別、腎／肝機能検査値、標準的な治療薬（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、等）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、ACE 阻害薬及び HMG-CoA 還元酵素阻害薬）はアニフロルマブの PK に影響しなかった。
- 母集団 PK 解析の結果、投与 1 年後に CL は軽度の低下（中央値で 8.4%）を示し、曝露量は僅かに増加したが、CL の低下に臨床的な意義はないと考えられた。
- 300 mg 以上の用量で 4 週間 1 回投与したときに曝露量は持続したが、これより低い用量で 4 週間 1 回投与したときには C_{trough} 値が定量下限未満となる患者の割合が高かった。
- 実施中の 09 試験の中間解析からは、プロセス 2 製剤（臨床試験用製剤）及びプロセス 3 製剤（市販用製剤）の間でアニフロルマブの PK に違いは認められなかった。

2.7.2.3.5.2 薬力学

- I 型 IFNGS スコア高値患者において、I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーはアニフロルマブ 300 mg 以上の用量で 4 週目以内に速やかに低下し、低下が維持された。
- I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーの低下率が高くなるに従い、投与 52 週目の BICLA 及び SRI(4)達成率は高まった。
- I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーの低下率中央値は、300 mg に比べ 150 mg の方が低かった。第 II 相試験の 1013 試験で 300 mg 群及び 1000 mg 群の PD マーカー低下率中央値は同程度であった。

2.7.2.3.5.3 免疫原性

- アニフロルマブを中等症及び重症の SLE 患者に IV 投与したとき、ADA 発生は僅かであり、PK/PD に臨床的に意義のある影響は認められず、また安全性及び有効性との関連性について検出できなかった。

2.7.2.3.5.4 04 試験及び 05 試験における曝露量－反応解析

- アニフロルマブ 300 mg は主要評価項目及び重要な副次的評価項目と正の曝露量－反応関係を示した。
  - 投与 52 週目の BICLA 達成率に関する曝露量—反応解析において、04 試験及び 05 試験併合及び試験別で C_{ave} 値の四分位点に基づき層別した全群でアニフロルマブ 300 mg はプラセボに対し一貫して正の点推定値を示した。
  - 投与 52 週目の SRI(4)達成率に関する曝露量—反応解析において、04 試験及び 05 試験併合で C_{ave} 値の四分位点に基づき層別した全群でアニフロルマブ 300 mg はプラセボに対し一貫して正の点推定値を示した。
  - 重要な副次的評価項目である OCS 減量の継続、投与 12 週目の 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、帯状疱疹については 1013 試験の 1000 mg 群で発現頻度が高かった。
- 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。

2.7.2.4 特別な試験

PK 及び PD に関する特別な試験は実施しなかった。