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]

2.7.3　臨床的有効性
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 8
本概要で参照する試験 9

2.7.3.1 背景及び概観 10
2.7.3.1.1 活動性全身性エリテマトーデス患者を対象としたアニフロルマブの臨床試験の目的及び適用範囲 10
2.7.3.1.1.1 科学的背景及びアンメットメディカルニーズ 10
2.7.3.1.1.2 申請効能又は効果におけるアニフロルマブの開発根拠 12
2.7.3.1.1.3 有効性評価に寄与する試験の概観 12
2.7.3.1.2 試験デザインの特徴の概観 14
2.7.3.1.2.1 中等症から重症の SLE 患者を対象とした第 III 相試験のデザイン 17
2.7.3.1.2.1.1 全般的な試験デザイン 17
2.7.3.1.2.1.2 患者集団の選択 20
2.7.3.1.2.1.3 試験期間及び治験薬投与期間 22
2.7.3.1.2.1.4 アニフロルマブの用量選択 22
2.7.3.1.2.1.5 対照薬の選択及び基礎薬物治療 23
2.7.3.1.2.1.6 併用薬剤 24
2.7.3.1.2.1.7 有効性のエンドポイント 25
2.7.3.1.2.1.8 04 試験及び 05 試験における有効性解析及び統計手法 37
2.7.3.1.2.2 第 II 相試験（CD-IA-MEDI-546-1013 試験）のデザイン 39
2.7.3.1.2.2.1 1013 試験における有効性の解析及び統計手法 41
2.7.3.1.2.2.2 非盲検試験（CD-IA-MEDI-546-1145 試験）のデザイン 41

2.7.3.2 個々の試験結果の要約 42
2.7.3.2.1 臨床試験一覧 42
2.7.3.2.2 個々の試験の叙述 44
2.7.3.2.2.1 第 III 相試験 D3461C00004 試験（04 試験） 44
2.7.3.2.2.2 第 III 相 D3461C00005 試験（05 試験） 45
2.7.3.2.2.3 第 II 相 CD-IA-MEDI-546-1013 試験（1013 試験） 46
2.7.3.2.2.4 全 3 試験の主要な有効性の結果 48

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 52
2.7.3.3.1 試験対象集団 54
2.7.3.3.1.1 臨床試験における患者の内訳 54
2.7.3.3.1.2 治験実施計画書からの逸脱 57
2.7.3.3.1.3 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 58
2.7.3.3.1.4 ベースラインの SLE 疾患特性 61
2.7.3.3.1.5 ベースラインの SLE 関連併用薬 67
2.7.3.3.1.6 既往歴及び現病歴 71
2.7.3.3.1.7 前治療 71
2.7.3.3.1.8 SLE 併用薬 72
2.7.3.3.1.9 その他の併用薬 72
2.7.3.3.1.10 治験薬投与手順の遵守 72

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 72
2.7.3.3.2.1 全体的な疾患活動性 77
2.7.3.3.2.1.1 有効性の主要評価項目である投与 52 週目の BICLA 77
2.7.3.3.2.1.2 投与 52 週目まで持続した BICLA 達成 79
2.7.3.3.2.1.3 BICLA の個々の構成要素 87
2.7.3.3.2.1.4 投与 52 週目の BICLA の感度分析 89
2.7.3.3.2.1.5 I 型 IFNGS 検査スコアが高値の部分集団における BICLA 89
2.7.3.3.2.1.6 投与 52 週目の SRI(4) 92
2.7.3.3.2.1.7 投与 52 週目まで持続した SRI(4)達成 94
2.7.3.3.2.1.8 SRI(4)の個々の構成要素 94
2.7.3.3.2.1.9 SRI(4)の感度分析 95
2.7.3.3.2.1.10 SRI(4)における試験間の結果の不一致 95
2.7.3.3.2.1.11 中間事象を除外した修正 SRI(4)及び修正 BICLA 100
2.7.3.3.2.1.12 制限薬剤 102
2.7.3.3.2.1.13 高い改善基準の SRI 106
2.7.3.3.2.1.14 BILAG-2004 及び SLEDAI-2K のドメイン 106
2.7.3.3.2.1.15 PGA の経時的変化 109
2.7.3.3.2.1.16 MCR 及び PCR 達成率 109
2.7.3.3.2.2 OCS 減量の維持 110
2.7.3.3.2.3 臓器特有の指標（皮膚及び関節数） 115
2.7.3.3.2.3.1 皮膚 115
2.7.3.3.2.3.2 関節数 123
2.7.3.3.2.4 フレア 125
2.7.3.3.2.5 SLICC/ACR Damage Index 133
2.7.3.3.2.6 治療後の疾患活動性 133
2.7.3.3.2.7 患者の自己評価による医療効果 134
2.7.3.3.2.7.1 FACIT-Fatigue 134
2.7.3.3.2.7.2 Short Form-36 138
2.7.3.3.2.8 薬力学（I 型 IFN PD signature） 142
2.7.3.3.2.9 免疫学／血清学（抗 dsDNA 抗体、C3、C4、CH_{50}、SLEDAI-2K 免疫系） 143
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 144
2.7.3.3.3.1 人口統計学的特性項目の部分集団解析 145
2.7.3.3.3.2 SLE 疾患特性に関連した部分集団解析 153
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 158
2.7.3.4.1 第 III 相試験における用法・用量選択の根拠 158
2.7.3.4.2 推奨用法・用量 158
2.7.3.4.2.1 第 III 相試験におけるアニフロルマブ 150 mg 及び 300 mg Q4W の有効性 158
2.7.3.4.2.2 第 III 相試験データの母集団曝露量－反応解析 158
2.7.3.4.2.3 薬力学の概要 159
2.7.3.4.2.4 SLE に対するアニフロルマブ 300 mg Q4W の推奨用法・用量 160
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 160
2.7.3.6 付録 162

表目次

表 1 SLE 患者を対象としたアニフロルマブ IV 投与の臨床開発プログラムにおける有効性の評価に寄与する第 II/III 相試験の概要 14
表 2 04 試験及び 05 試験における主要評価項目及び重要な副次的評価項目 20
表 3 04 試験における評価項目の変更 30
表 4 04 試験の主要評価項目及び重要な副次的評価項目の変更に至った主な活動（米国） 31
表 5 04 試験及び 05 試験における主要評価項目及び重要な副次的評価項目 32
表 6 臨床的有効性を評価した試験資料の概要表 43
表 7 04 試験及び 05 試験の主要な有効性結果（05 試験の事前に規定した制限薬剤の規則を用いた解析：FAS） 49
表 8 04 試験及び 05 試験の主要な有効性結果（05 試験の改訂した制限薬剤の規則を用いた解析：FAS） 50
表 9 1013 試験の主要な有効性結果（FAS） 51
表 10 患者の内訳（04 試験及び 05 試験の全患者集団） 55
表 11 患者の内訳（1013 試験の無作為割付け患者） 57
表 12 人口統計学的特性（FAS） 59
表 13 ベースラインの SLE 疾患特性（FAS） 62
表 14 ベースラインの BILAG-2004 項目（FAS） 65
表 15 ベースラインの SLE 関連併用薬（04 試験及び 05 試験：FAS） 68
表 16 ベースラインの SLE 関連併用薬（1013 試験：FAS） 71
表 17 有効性の主要エンドポイントである投与 52 週目の BICLA 達成率（04 試験、05 試験、及び 1013 試験：FAS） 78
表 18 投与 52 週目における BICLA の各構成要素（04 試験、05 試験、及び 1013 試験：FAS） 88
表 19 重要な副次的評価項目である IFNGS 検査スコアが高い患者集団における投与 52 週目の BICLA 達成率（04 試験、05 試験、及び 1013 試験：FAS） 91
表 20 投与 52 週目の SRI(4)達成率（04 試験、05 試験、及び 1013 試験：FAS） 93
表 21 制限薬剤の使用を除外した投与 52 週目の BICLA 及び SRI(4)達成率（04 試験及び 05 試験：FAS） 98
表 22 多重代入法により治験薬投与中止を除外した投与 52 週目の BICLA 及び SRI(4)達成率（04 試験及び 05 試験：FAS） 99
表 23 多重代入法により治験薬の投与中止及び制限薬剤の使用を除外した投与 52 週目の BICLA 及び SRI(4)達成率（04 試験及び 05 試験：FAS） 101
表 24 投与 52 週目の MCR 及び PCR 達成率（04 試験及び 05 試験：FAS） 110

表 25 重要な副次的評価項目であるベースラインで OCS が 10 mg/日以上の患者における投与 52 週目の持続的な OCS 減量達成率（04 試験、05 試験、及び 1013 試験：FAS）.... 113
表 26 ベースラインで OCS が 10 mg/日以上の患者における評価期間別の標準化 OCS の AUC（04 試験及び 05 試験：FAS）.... 114
表 27 投与 52 週目の持続的な OCS 減量別の BICLA 達成率（04 試験及び 05 試験：FAS）.... 115
表 28 重要な副次的評価項目であるベースラインの CLASI 活動性スコアが 10 点以上の患者における投与 12 週目の CLASI 達成率（04 試験、05 試験、及び 1013 試験：FAS）.... 118
表 29 重要な副次的評価項目であるフレアの年間発現率の負の二項回帰モデル解析（FAS）.... 128
表 30 52 週間中のフレア（FAS）.... 132
表 31 投与 52 週目の FACIT-F 達成率（04 試験、05 試験、及び第 III 相試験併合解析：FAS）.... 136
表 32 評価時点別の SF-36 達成率（第 III 相試験併合解析：FAS）.... 138

図目次

図 1 04 試験及び 05 試験のフローチャート.... 19
図 2 04 試験における α リサイクリング.... 38
図 3 申請効能又は効果におけるアニフロルマブの有効性のフォレストプロット（04 試験、05 試験、及び 1013 試験：FAS）.... 75
図 4 層別 CMH 法を用いた評価時点別の BICLA 達成率の推定値及び標準誤差（04 試験：FAS）.... 80
図 5 層別 CMH 法を用いた評価時点別の BICLA 達成率の推定値及び標準誤差（05 試験：FAS）.... 81
図 6 層別 CMH 法を用いた評価時点別の BICLA 達成率の推定値及び標準誤差（1013 試験：FAS）.... 82
図 7 投与 52 週目まで維持した BICLA 達成までの期間の Kaplan-Meier 曲線（04 試験：FAS）.... 83
図 8 投与 52 週目まで維持した BICLA 達成までの期間の Kaplan-Meier 曲線（05 試験：FAS）.... 84
図 9 投与 52 週目まで維持した BICLA 達成までの期間の Kaplan-Meier 曲線（1013 試験：FAS）.... 85
図 10 制限薬剤の規則の違いによる投与 52 週目の BICLA 及び SRI(4)達成率（04 試験及び 05 試験：FAS）.... 104

図 11 BILAG-2004 臓器系別の投与 52 週目における臓器障害の改善（第 III 相試験併合解析：FAS） 108
図 12 ベースラインの CLASI 活動性スコアが 10 点以上の患者における評価時点別の CLASI 活動性スコアの推定値及び標準誤差（04 試験：FAS） 119
図 13 ベースラインの CLASI 活動性スコアが 10 点以上の患者における評価時点別の CLASI 活動性スコアの推定値及び標準誤差（05 試験：FAS） 120
図 14 ベースラインの CLASI 活動性スコアが 10 点以上の患者における CLASI 活動性スコアが 75%以上低下した患者の割合の推定値及び標準誤差（04 試験：FAS） 121
図 15 ベースラインの CLASI 活動性スコアが 10 点以上の患者における CLASI 活動性スコアが 75%以上低下した患者の割合の推定値及び標準誤差（05 試験：FAS） 122
図 16 フレアの初回発現までの時間（日）の Kaplan-Meier プロット（04 試験：FAS） 129
図 17 フレアの初回発現までの時間（日）の Kaplan-Meier プロット（05 試験：FAS） 130
図 18 フレアの初回発現までの時間（日）の Kaplan-Meier プロット（1013 試験：FAS） 131
図 19 評価時点別の FACIT-F スケールのベースラインからの平均変化量の線形混合効果モデルによる推定値及び標準誤差（第 III 相試験併合解析：FAS） 137
図 20 評価時点別の SF-36 PCS のベースラインからの平均変化量の推定値及び標準誤差（第 III 相試験併合解析：FAS） 140
図 21 評価時点別の SF-36 MCS のベースラインからの平均変化量の推定値及び標準誤差（第 III 相試験併合解析：FAS） 141
図 22 I 型 IFN PD signature のベースラインからの変化率（第 III 相試験併合解析：FAS） 142
図 23 部分集団別の投与 52 週目の BICLA 達成率の差の推定値（%）及び 95% CI のフォレストプロット（改訂した制限薬剤の規則を用いた第 III 相試験併合解析：FAS） 147
図 24 部分集団別の投与 52 週目の BICLA 達成率の差の推定値（%）及び 95% CI のフォレストプロット（事前に規定した制限薬剤の規則を用いた第 III 相試験併合解析：FAS） 149
図 25 部分集団別の投与 52 週目の BICLA 達成率の標準化効果プロット（第 III 相試験併合解析：FAS） 151
図 26 I 型 IFNGS 検査スコア部分集団別の投与 52 週目の BICLA 達成率のフォレストプロット（改訂した制限薬剤の規則を用いた 04 試験、05 試験、及び第 III 相試験併合解析：FAS） 155
図 27 I 型 IFNGS 検査スコア部分集団別の投与 52 週目の BICLA 達成率のフォレストプロット（事前に規定した制限薬剤の規則を用いた 04 試験、05 試験、及び第 III 相試験併合解析：FAS） 156

図 28 21 遺伝子による I 型 IFN PD signature のベースラインからの変化率（04 試験、05 試験、及び 1013 試験における I 型 IFNGS 検査スコア高値患者） 159
図 29 SLEDAI-2K の平均スコアの経時的変化（As-treated 集団） 162

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
ACR	American College of Rheumatology：米国リウマチ学会
ADA	Anti-drug antibody(ies)：抗薬物抗体
ANA	Anti-nuclear antibody：抗核抗体
BICLA	British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment
BILAG	British Isles Lupus Assessment Group
BILAG-2004	British Isles Lupus Assessment Group 2004
BMI	Body mass index：ボディ・マス・インデックス
C_{trough}	Trough concentration：トラフ濃度
C3	Third component of complement：補体 C3
C4	Fourth component of complement：補体 C4
CLASI	Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index
CH_{50}	Total hemolytic complement：血清補体価
CI	Confidence interval：信頼区間
CR	Copy Reference
dsDNA	Double-stranded deoxyribonucleic acid：二本鎖デオキシリボ核酸
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁
FACIT-F	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue
FAS	Full analysys set：最大解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
ICH	International Council on Harmonisation：医薬品規制調和国際会議
IFN	Interferon：インターフェロン
IFNAR	Interferon alpha receptor：I 型インターフェロン α 受容体
IFNAR1	Interferon alpha receptor subunit 1：インターフェロン α 受容体のサブユニット 1
IFN PD signature	Interferon PD signature：インターフェロン誘導遺伝子発現 PD マーカー
IFNGS	Interferon gene signature：インターフェロン誘導遺伝子発現
IV	Intravenous：静脈内
MCR	Major clinical response
MCS	Mental Component Score
mITT	Modified intent-to-treat：修正 ITT 解析
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drug：非ステロイド性抗炎症薬
OCS	Oral corticosteroid：経口コルチコステロイド
PCR	Partial clinical response
PCS	Physical Component Score
PK/PD	Pharmacokinetics/Pharmacodynamics：薬物動態／薬力学
PGA	Physician’s global assessment
PRO	Patient-reported outcomes：患者の自己評価による医療効果
Q4W	Every 4 weeks：4 週ごとに 1 回投与
QoL	Quality of life：生活の質

略語及び専門用語	用語の説明
SAP	Statistical analysis plan：統計解析計画書
SDI	SLICC/ACR Damage Index
SF-36	Short Form-36
SLE	Systemic lupus erythematosus：全身性エリテマトーデス
SLEDAI-2K	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000
SLICC	Systemic Lupus International Collaborating Clinics
SMR	Standardized mortality ratio：観察された死亡数と死亡予測数の比
SRI	Systemic Lupus Erythematosus Responder Index
SRI(4)	Systemic Lupus Erythematosus Responder Index of ≥ 4
VAS	Visual analog scale：視覚的評価スケール
vs	versus：対

本概要で参照する試験

第 II／III 相試験（試験番号、第 5 部内の治験実施計画書の略称及び記載場所）

試験番号	試験の略称	第 5 部内の記載場所
第 III 相試験		
D3461C00004	04 試験（又は TULIP 2）	5.3.5.1
D3461C00005	05 試験（又は TULIP 1）	5.3.5.1
D3461C00009	09 試験	5.3.5.1
第 II 相試験		
CD-IA-MEDI-546-1013	1013 試験（又は MUSE）	5.3.5.1
CD-IA-MEDI-546-1145	1145 試験	5.3.5.1

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 活動性全身性エリテマトーデス患者を対象としたアニフロルマブの臨床試験の目的及び適用範囲

2.7.3.1.1.1 科学的背景及びアンメットメディカルニーズ

全身性エリテマトーデス（以下、SLE）は、多臓器障害を引き起こす原因不明の慢性自己免疫性リウマチ性疾患である。SLE の臨床症状には、全身症状、脱毛症、発疹、漿膜炎、炎症性関節炎、腎疾患、全身性血管炎、リンパ節腫脹、脾腫、溶血性貧血、認知機能障害、及びその他の中枢神経症状がある。関節炎及び光線過敏性皮膚発疹は SLE でよくみられる症状である。患者は 1 つ又は多岐にわたる臨床症状を呈することがあり、最も使用される血清学的マーカー（抗核抗体［ANA］検査陽性）は感度は高いが、SLE の診断に特異的ではない。このため、診断や治療が困難になることがある。SLE の症状及び進行は予測困難であり、2017 年に Györi らが報告したように、SLE には慢性活動性の期間、臨床的に静止状態の期間、及び疾患活動性が急性増悪した期間（再燃）がある（Györi et al 2017）。再燃（フレア）は一般的に、高用量の経口コルチコステロイド（OCS）又は非経口コルチコステロイドにより治療される。SLE は病状が変化するという特性があり、それに伴い治療法も変わるため、患者は身体機能の低下だけでなく、雇用の喪失及び著しい健康関連の生活の質（QoL）の悪化も経験する。2000 例を超える SLE 患者を対象とした最近のコホート研究によると、重症の疲労は患者の負担の大きい症状の 1 つに挙げられている（Lupus Patient Voices 2017）。

入院の増加及び治療薬の副作用は疾患負荷を増大させる（Doria and Briani 2008、Petri 2001、Zonana-Nacach et al 2000）。SLE により疾患活動性が持続すると、臓器障害や冠動脈疾患等を来し、予後不良になるとされている（Ibanez et al 2003、Ibanez et al 2005）。疾患活動性をコントロールする薬剤の用量が高いと、蓄積性で不可逆性の臓器障害（未熟白内障、網膜症、骨粗鬆症性骨折、心血管障害、無血管性壊死、及び感染症など［Lichtman et al 2012、Durcan and Petri 2016］）が引き起こされる。また、感染症や心血管疾患による早期死亡にも関連し（Nived et al 2002、Alarcón et al 2004）、寿命が約 10 年短くなるとされ、ほとんどの患者に深刻な影響をもたらす（American College of Rheumatology 1999）。一般集団と比較して、SLE 患者集団における全死亡率は依然として高く、70000 人・年以上追跡調査された 9457 例の患者からなる大規模な国際コホートでは、SMR（Standardized mortality ratio：観察された死亡数と死亡予測数の比として定義）は 2.4 であった（Bernatsky et al 2006）。女性、若年、及び黒人／アフリカ系アメリカ人の部分集団では、SMR 推定値は更に高かった。

世界中の SLE の発症率及び有病率はそれぞれ、一般に 10 万人・年あたり 0.3～23.7 人、及び人口 10 万人あたり 6.5～178.0 人と推定されているが（Pons-Estel et al 2017）、これらの推定値は、軽症例、未診断例、又は誤診例を考慮していないため、保守的な値と考えることができる（Pons-Estel et al 2017）。性別、年齢、及び民族に基づく SLE の発症率及び有病率には地理的変動が大きい（Rees et al 2017）。SLE は男性よりも女性に多く発症し（約 1：9）、主に妊娠可能年齢の女性に影響を及ぼす。アフリカ系又はアジア系人種における発症率及び有病率は、白人集団よりも 2～3 倍高い。更に、非白人では、血液系、漿膜、神経系、腎臓の症状発現の増加など、より重症の臨床症状を呈することが多く、時間の経過に伴ってより速いペースでより多くの障害が引き起こされる（Pons-Estel et al 2017、Pons-Estel et al 2010）。SLE の治療では、特に中等症又は重症の患者でアンメットメディカルニーズがかなり高い。近年、SLE 患者の管理を改善できる選択

肢として適応外使用による治療も行われているが、多くの患者の長期予後は依然として不良である。

重大なリスクは、以下に概説するように、特にOCSや免疫抑制薬による既存のSLE治療と関連している。使用される薬剤は多岐にわたり、発熱、関節痛、及び関節炎等より軽症の場合は非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）を含む鎮痛薬を、また、光線過敏症を最小限に抑えるためには日焼け止めの局所的使用などがある。免疫抑制薬及びコルチコステロイド（以下、ステロイド）とは対照的に、NSAID及び鎮痛薬はいずれも、疾患進行に影響を及さず、一時的な症状のコントロールに使用される。抗マラリア薬（ヒドロキシクロロキンなど）及びステロイドが、関節痛、関節炎、及び皮疹のコントロールに用いられることがある。また、抗マラリア薬はフレア及び心血管疾患を予防するため、治療ガイドラインでは、忍容性のあるSLE患者のすべてに対して使用が推奨されている。ステロイドは依然として軽症から重症患者の治療の中心である（Apostolopoulos and Morand 2017）。ステロイドはSLE治療の早期段階からベネフィットをもたらすが、慢性的なステロイド使用は長期合併症に影響する因子であり、心血管イベントや早期死亡のリスクが高まる（Petri 2001、Ruiz-Arruza et al 2014、Sawah et al 2015）。4年間の平均ステロイド使用量が7.5 mg/日を超えると、臓器障害の集積のリスクがほぼ10倍高くなり（Ruiz-Arruza et al 2014）、1日用量が7.5 mg未満であると有害作用が最小限に抑えられる（Ruiz-Irastorza et al 2012）。Prednisone（日本ではプレドニゾロンを使用。以降プレドニゾロンと示す）5～10 mg程度の少ない1日用量でも、長期間使用すると白内障、骨粗鬆症、及び冠動脈疾患などの副作用のリスクが増大する（Petri 2001）。慢性的なステロイド使用によるその他のリスクには、肥満、糖尿病、高血圧、感染感受性の上昇、内因性コルチゾール産生抑制、気分変動、挫傷、筋力低下などがある。しかしながら、長期合併症及び早期心血管死亡率の増加を抑えるために、中等症又は重症の患者に対してステロイドを減量し完全に中止することはしばしば困難である（Petri 2001、Ruiz-Arruza et al 2014、Sawah et al 2015）。ステロイド減量の重要性が認識されているため、新規SLE治療薬の臨床試験において、ステロイド減量効果が重要なエンドポイントとなってきている（Apostolopoulos and Morand 2017）。メトトレキサート、アザチオプリン、シクロホスファミド、及びミコフェノール酸モフェチル／ミコフェノール酸などの免疫抑制薬は、SLEに対しては承認されていないが、より重症例や、ステロイドの長期使用時に十分減量できない場合に使用される。しかしながら、これらの薬剤はすべて、感染症、悪性腫瘍、心血管疾患、及び骨髄抑制のリスクを増大させるなど、安全性の懸念があることが確認されている。また、SLEのすべての徴候に対してすべての患者で効果が認められるわけではない（Campar et al 2011）。

ベリムマブ（ベンリスタ®）は、過去60年間に米国食品医薬品局（FDA）及び欧州医薬品庁（EMA）よりSLEを適応症として承認された唯一の標的治療薬である。Bリンパ球刺激因子（BLyS）を中和するモノクローナル抗体であるベリムマブは、2011年に米国及び欧州で初めて承認され、現在、世界各国で使用可能となっている。ベリムマブ10 mg/kgの静脈内（IV）投与は、SLEの追加療法として評価した第III相試験2試験（BLISS-52試験及びBLISS-76試験）において、投与52週目に評価したSystemic Lupus Erythematosus Responder Index of ≥ 4［SRI(4)］から、全体的な疾患活動性の低下作用が示された（BLISS-76試験及びBLISS-52試験におけるプラセボ群と比較した場合のSRI(4)の改善率の差はそれぞれ9.7%及び14%）（Navarra et al 2011、Furie et al 2011）。ベリムマブの皮下投与も2017年から承認されている。

前述のように、SLE患者はしばしば最善とは言い難い治療を受けている。ステロイドや他の免疫抑制薬のような非標的療法は効果が不十分で、不可逆的な臓器障害を引き起こすなどの用量制限が必要な副作用を発現する場合があり、しばしば併用療法が必要となる。疾患の病態生理に関わる免疫学的メカニズムを更に解明する試みから、SLEに関与する重要な免疫学的経路を特異的に標的とする30を超える生物学的製剤が検討されてきているが（Merrill et al 2018）、これらの臨床試験のほとんどは、SLEの臨床症状の不均一性、多様な疾患メカニズム、及び適切かつ臨床

的に意義のある評価項目の選択などを含めた試験デザインの複雑さにより不成功に終わっている（Touma and Gladman 2017）。ベリムマブは唯一承認されている標的治療薬であるが、SLE 患者のすべてで効果が期待できるわけではない。ベリムマブは 1 つの経路を標的とするが、SLE では患者によって異なった免疫病理学的経路が症状発現に関与している可能性が高い（Dörner and Furie 2019）。このように SLE では、疾患に特異的な作用機序を有し、全体的な疾患活動性を低下させ、OCS の併用量を減量でき、その一方でフレア、合併症、及び長期的な臓器障害リスクも軽減することができる新規治療薬が依然として求められており、アンメットメディカルニーズが高い疾患である。

2.7.3.1.1.2 申請効能又は効果におけるアニフロルマブの開発根拠

I 型インターフェロン（IFN）が SLE などの自己免疫疾患の病因において中心的な役割を果たすことが明らかになってきた（Lichtman et al 2012）。I 型 IFN は樹状細胞成熟、ANA 産生、免疫複合体の生成、臓器炎症、及び自己免疫を促す更なる I 型 IFN の産生を促進する。すべての I 型 IFN による細胞シグナル伝達に I 型 IFNα 受容体（IFNAR）が関与し、IFN gene signature（IFNGS）として知られている IFN 刺激による遺伝子転写をもたらす。成人 SLE 患者のほとんど（約 60～80%）では、I 型 IFN 誘導遺伝子の発現レベルが増加する（Yao et al 2010、Kennedy et al 2015、Hoffman et al 2017）。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、及び臓器障害を含む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）。したがって、IFNAR を標的とし I 型 IFN シグナル伝達を遮断することにより、免疫調節不全の一部を逆転させ、SLE 患者、特に I 型 IFNGS が持続して亢進している患者に対して治療上のベネフィットをもたらすことが期待される。

アニフロルマブ（又は MEDI-546）は完全ヒト型免疫グロブリン G1κ（IgG1κ）モノクローナル抗体であり、高い特異性及び親和性で I 型 IFNAR のサブユニット 1（IFNAR1）に結合することにより、I 型 IFN の生物活性を阻害し、I 型 IFN シグナル伝達を阻害する。アニフロルマブは、抗体依存性細胞傷害及び補体依存性細胞傷害などの Fc 領域を介するエフェクター機能を回避するため、重鎖に 3 種のアミノ酸変異（L234F、L235E、及び P331S）を導入して設計された。アニフロルマブは IFNAR1 の細胞内取り込みを誘導し、これにより、受容体会合に利用可能な細胞表面の IFNAR1 の発現レベルも低下させる。受容体を介した I 型 IFN のシグナル伝達を遮断することにより、IFN 応答性の遺伝子発現が抑制され、下流の炎症及び免疫のプロセス及び事象も抑制される（Riggs et al 2018）。これまで、本薬理学的作用機序を有する薬剤は国内外で承認されていない。

アニフロルマブの臨床開発プログラムは、標準治療を受けたにもかかわらず中等症から重症の重症度を示す成人 SLE 患者集団を治療するための新しい標的療法を開発するために計画された。全体的な疾患活動性及びフレアの発現率の臨床的に意義のある低下を達成する治療法を開発することを目的とし、同時に、長期的な臓器障害を回避するために併用するステロイドの減量を目的とした。

2.7.3.1.1.3 有効性評価に寄与する試験の概観

有効性の評価を主要目的とした第 III 相試験 2 試験（04 試験及び 05 試験）及び第 II 相試験 1 試験（1013 試験）により、申請効能又は効果におけるアニフロルマブ IV 投与の効果を裏付ける十分なエビデンスが示された（表 1 参照）。04 試験で検証されたアニフロルマブの有効性に関する結果、及びそれを裏付ける 1013 試験及び 05 試験の結果は、アニフロルマブの有効性に関する十分な根拠データを示している。3 試験の評価から、いずれの試験においても、また臨床的に重要な幅広い評価項目においても、一貫したベネフィットが示された。

第 II 相試験である 1013 試験のデータは、20[redacted] 年 [redacted] 月に盲検解除された。第 III 相試験である 05 試験のデータは 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に、04 試験のデータは 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に盲検解除された。

第 II 相 1013 試験において、主要評価項目とした投与 24 週目における OCS の減量基準に合致しかつ SRI(4)（SLE Response Index 4）（SRI の項目のうち SLE Disease Activity Index 2000［SLEDAI-2K］スコアの 4 点以上の改善［減少］）を達成した患者の割合は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ群で有意に高かった。また、投与 24 週目及び投与 52 週目における臨床的に重要な多くの副次的評価項目に関してアニフロルマブ投与のベネフィットが示唆された（2.7.3.2.2.4 項を参照）。第 II 相試験の成績は有望であったが、05 試験では、主要評価項目として評価した投与 52 週目の SRI(4)による疾患活動性に、統計学的に有意な低下は示されなかった。しかしながら、British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment（BICLA）（SLE における治療効果評価のため確立された別の複合エンドポイント）の評価からは、05 試験においてアニフロルマブの臨床的に意義のある効果が示唆された。更に、05 試験の成績から、個々の疾患症状（Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index［CLASI］でみた皮膚の疾患活動性及び活動性関節数）及び OCS 減量に臨床的に意義のある改善と、血清学的活動性が低下する傾向が示唆された（2.7.3.2.2.4 項を参照）。

05 試験から得られた結果及びこれまでに得られている総合的な知見から、アニフロルマブ IV 投与により臨床的に意義のある反応が期待されること、SLE では緊急性の高いアンメットニーズが存在すること、及び SLE のいずれの治療薬の評価にも適する万能なエンドポイントが確立していないことを考慮して、04 試験の主要評価項目として SRI(4)に代わるより適切なエンドポイントを検討した。エンドポイントの変更を検討するため、客観的な意思決定の枠組みを用い、透明性が高く厳密なプロセスを確保した。検討の結果、データ固定及びその後の 04 試験データの盲検解除前に、04 試験の主要評価項目及びいくつかの重要な副次的評価項目を変更した。04 試験の主要評価項目として、SRI(4)に代わり BICLA を選択した。

評価項目変更及びその意思決定の枠組みについては、2.7.3.1.2.1.7 項に詳述する。04 試験のすべてのエンドポイントの変更は、データ固定及び盲検解除の前に実施した。

04 試験では、主要評価項目に加えて多くの重要な副次的評価項目を達成した（2.7.3.2.2.1 項、2.7.3.2.2.4 項、及び 2.7.3.3.2 項を参照）。1013 試験及び 05 試験の結果は、この 04 試験で検証されたアニフロルマブの有効性を裏付けるものであり、これら 3 試験によりアニフロルマブの有効性に関する十分な根拠データが提示される。3 試験の治験総括報告書は、第 5 部 3.5.1 項に添付している。

申請効能又は効果におけるアニフロルマブ IV 投与の臨床試験のうち、有効性の情報が得られていない、又は現在進行中である試験については、「臨床的安全性 2.7.4 項」に詳述する。

表 1　SLE 患者を対象としたアニフロルマブ IV 投与の臨床開発プログラムにおける有効性の評価に寄与する第 II/III 相試験の概要

有効性及び安全性を評価した二重盲検、無作為化、並行群間比較、プラセボ対照試験：3 試験で無作為割付けされた 1129 例のうち、658 例がアニフロルマブ Q4W IV 群に無作為に割り当てられた。		
第 III 相		
D3461C00004[a] (04 試験) 又は (TULIP2)	標準治療にもかかわらず中等症から重症の重症度を示す成人 SLE 患者に対してアニフロルマブ 300 mg を 52 週間投与したときの SLE 疾患活動性の低下をプラセボと比較し評価した試験： • 投与 52 週目の BICLA	参加国：アルゼンチン、ベルギー、ブラジル、ブルガリア、カナダ、フランス、ドイツ、日本、リトアニア、メキシコ、ロシア、南アフリカ、韓国、スペイン、米国
D3461C00005[a] (05 試験) 又は (TULIP1)	標準治療にもかかわらず中等症から重症の重症度を示す成人 SLE 患者に対してアニフロルマブ 150 mg 及び 300 mg を 52 週間投与したときの SLE 疾患活動性の低下をプラセボと比較し評価した試験： • 投与 52 週目の SRI(4)	参加国：アルゼンチン、オーストラリア、ブラジル、チリ、コロンビア、ドイツ、ハンガリー、イスラエル、イタリア、ニュージーランド、ペルー、ポーランド、ルーマニア、韓国、台湾、ウクライナ、英国、米国
第 II 相		
CD-IA-MEDI-546-1013[b] (1013 試験) 又は (MUSE)	標準治療にもかかわらず中等症から重症の重症度を示す成人 SLE 患者に対してアニフロルマブ 300 mg 及び 1000 mg を 52 週間投与したときの SLE 疾患活動性の低下をプラセボと比較し評価した試験： • 投与 24 週目の OCS 減量を伴う SRI(4)	参加国：ブラジル、ブルガリア、コロンビア、チェコ共和国、ハンガリー、インド、メキシコ、ペルー、ポーランド、ルーマニア、韓国、台湾、ウクライナ、米国

[a] 04 試験及び 05 試験を完了した患者は、アニフロルマブ 300 mg IV Q4W を最長 3 年間投与する現在進行中の無作為化、二重盲検、プラセボ対照、長期継続投与試験（09 試験）に組み入れた。09 試験の主要目的は長期安全性及び忍容性とした（安全性の中間データは、「臨床的安全性 2.7.4 項」に記載している）。SLEDAI-2K スコアの経時的変化を含む探索的有効性評価項目は、試験が完了した時点で報告する予定である。

[b] 1013 試験の投与期間及び追跡調査期間を完了した患者は、アニフロルマブ IV Q4W の 3 年間の長期安全性及び忍容性を検討する非盲検の長期投与試験（CD-IA-MEDI-546-1145 試験）（156 週間で最高 40 回投与）に登録可能とした。本長期投与試験では、SLEDAI-2K スコアを用いた 12 週間ごとの疾患活動性を評価した。

BICLA = British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment、CLASI = Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index、IV = 静脈内、Q4W = 4 週ごとに 1 回投与、SLE = 全身性エリテマトーデス、SLEDAI-2K = SLE Disease Activity Index 2000、SRI = SLE Response Index、SRI(4) = SRI の項目のうち SLEDAI-2K スコアの 4 点以上の改善（減少）

2.7.3.1.2　試験デザインの特徴の概観

アニフロルマブの臨床プログラムは、申請効能又は効果におけるアニフロルマブの有効性を裏付けるものである。これは、医薬品規制調和国際会議（ICH）E9 の検証試験の基準を満たすように計画されたプラセボ対照、二重盲検第 III 相試験 2 試験（04 試験及び 05 試験）、並びにプラセ

ボ対照、二重盲検、第 II 相試験 1 試験（1013 試験）から、総合的なエビデンスが得られている。04 試験からアニフロルマブ 300 mg の検証されたエビデンスが、05 試験及び 1013 試験からはその裏付けとなるエビデンスが得られた。

第 III 相臨床試験 2 試験はいずれもアストラゼネカ社が実施し、主な提携開発業務受託機関は [redacted] 社であった。第 II 相試験は、アストラゼネカ社のグローバルバイオ医薬品研究開発部門であるメディミューン社が実施し、主な提携開発業務受託機関は [redacted] 社であった。本概要に記載した臨床試験は、ICH 及び FDA の医薬品等の製造品質管理基準及び医薬品の臨床試験の実施の基準のガイドライン（GCP）に従って実施したことを保証するために、適切な標準業務手順書、品質管理、及び監査体制を遵守して実施した。

3 試験はすべて、国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であり、52 週間の投与期間をはじめとして試験デザインは極めて類似しており、試験対象患者集団も概ね同じであった。適切で安定した用量での SLE 標準治療を受けていたにもかかわらず中等症から重症（SLEDAI-2K スコアが 6 点以上、かつ British Isles Lupus Assessment Group 2004［BILAG-2004］のカテゴリーA の臓器病変が 1 つ以上又はカテゴリーB の臓器病変が 2 つ以上、かつ Physician’s global assessment［PGA］スコアが 1 点以上）の SLE 患者を特定するために、一貫した選択／除外基準を用いて実施した。患者はスクリーニング時に、ANA、抗二本鎖デオキシリボ核酸（dsDNA）抗体又は抗 Smith 抗体が陽性であることを含めて、米国リウマチ学会（ACR）の SLE 分類基準を満たす必要があった。

3 試験の主要目的はいずれも、全体的な疾患活動性を評価することであった。

- 04 試験及び 05 試験では、投与 52 週目の BICLA（04 試験）及び SRI(4)（05 試験）をエンドポイントとして検討した。BICLA 及び SRI(4)のエンドポイントの定義は 2.7.3.1.2.1.7 項に示す。
- 1013 試験では、投与 24 週目における疾患活動性である SRI(4)及び OCS 減量に関する指標を組み合わせて検討した。また、投与 52 週目にも同じ評価項目について検討した。

3 試験はいずれも、各試験の主要目的を達成するのに十分な症例数を設定した。04 試験及び 05 試験ではアニフロルマブ 300 mg 又はプラセボをそれぞれ約 180 例に投与し、1013 試験ではアニフロルマブ 300 mg、1000 mg 又はプラセボをそれぞれ約 100 例に投与した。

3 試験すべてにおいて、用量減量が許容された OCS を除き、標準治療は試験期間全体を通して変更せずに継続することとした。

- 04 試験及び 05 試験では、ベースラインで経口プレドニゾロン 10 mg/日（又は相当量）以上の OCS 投与を受けていた患者は、投与開始 8 週目から 40 週目の間に用量を 7.5 mg/日以下にする OCS 減量を必ず試行することとし、ベースラインで 10 mg/日未満の OCS を投与されていた患者についても OCS 減量を試行可とした。投与 52 週目の主要評価項目の評価前の最後の 12 週間は、OCS 用量は安定していることを要件とした。
- 1013 試験では、無作為化後、主要評価項目（投与 24 週目）及び副次的評価項目（投与 52 週目）の評価の前 8 週間以内を除き、疾患活動性に基づいた OCS 減量が推奨された。10 mg/日以下への OCS 減量を主要及び副次的評価項目の構成要素の一つとして、疾患活動性の指標である SRI(4)と組み合わせて評価した。また、目標用量を 7.5 mg/日以下とする OCS 減量は、OCS 使用量の減少という副次的目的を評価するために用いた。

SLE の不均一性は非常に大きな課題である。アニフロルマブ第 III 相試験の臨床プログラムは、それ以前の開発プログラム及びガイドラインの包括的なレビューから得られた知見を用い、厳密に実施された。具体的には、以下のことを取り入れた。

- 1013 試験を含む SLE におけるこれまでの開発計画からの知見。
- SLE の治療研究に関する主要な学術文献。
- FDA の SLE ガイダンス（2010 年）及び EMA の SLE ガイダンス（2015 年）。
- 欧米の国際治療ガイドライン。
- 第 III 相試験計画の試験デザインと実施に対する [redacted]。

第 III 相試験の有効性の評価における主要な試験デザインの要素を以下に示す。

- 実臨床でみられる患者と概ね同様であり、SLE の不均一性を反映し、申請適応症の患者集団に一般化が可能な試験集団。
- I 型 IFN 誘導遺伝子が過剰発現した患者（4 遺伝子による IFNGS 検査スコア高値の患者）を特定するために、スクリーニング期間中に IFNGS 検査を実施し、重要な副次的評価項目での評価、及び患者の層別割付けに用いた。詳細は 2.7.3.1.2.1.1 項に記載する。
- 1013 試験から得られた安全性及び有効性の結果、並びに曝露量－反応関係のモデリング及びシミュレーションに基づいて、第 III 相試験ではアニフロルマブ 300 mg IV Q4W の用法・用量を選択した。用量反応性を明確にすることでベネフット・リスク評価の助けとなるように、150 mg IV Q4W 群（93 例を無作為割付け）を 05 試験に含めた（推奨用量については 2.7.3.4 項を参照）。
- アニフロルマブの効果の持続性を評価し、安全性プロファイルを適切に確認するため、また、慢性疾患の適切な試験期間として投与期間を 52 週間とした。
- 欧州リウマチ学会（Bertsias et al 2008）及び ACR（American College of Rheumatology 1999）の中等症から重症の重症度を示す SLE 患者に対する診療ガイドラインに準拠して、すべての患者は、アニフロルマブに加えて、OCS、抗マラリア薬、免疫抑制薬、又はこれらの併用による標準治療を受けることとした。これは、適切な治療が提供され、プラセボ群の設定を可能にするためであった。
- スクリーニングにおいて、BICLA 及び SRI の構成要素である疾患活動性の 2 種類の独立した総合指標（SLEDAI-2K スコアが 6 点以上、及び BILAG-2004 のカテゴリーA の臓器病変が 1 つ以上又はカテゴリーB の臓器病変が 2 つ以上）並びに PGA スコア（0～3 点までの 3 段階で 1 点以上）を用いて、中等症から重症の疾患活動性を有する患者を特定した。
- 潜在的な交絡因子に関する投与群間のベースラインでの不均衡のリスクを最小限に抑えるため、ベースラインの疾患活動性（SLEDAI-2K スコアが 10 点未満 vs 10 点以上）、投与 1 日目の OCS 用量（プレドニゾロン換算で 10 mg/日未満 vs 10 mg/日以上）、及びスクリーニング時の I 型 IFNGS 検査スコア（高値 vs 低値）による層別割付けを行った。

- SLE 疾患活動性の臨床的に意義のある改善を評価するため、確立された複合エンドポイントである BICLA（04 試験の主要評価項目）及び SRI（05 試験の主要評価項目）を用いた。いずれのエンドポイントも BILAG-2004、SLEDAI-2K、及び PGA を構成要素としており、これらは規制当局により検証され、受け入れられているが（FDA 及び EMA のガイダンスを参照）、疾患活動性の改善の捉え方が異なっている（2.7.3.1.2.1.7 項を参照）
- 主要評価項目及びいくつかの重要な副次的評価項目は、「治験薬の投与中止なし」及び「治験実施計画書で許容された範囲を超える制限薬剤の使用なし」の中間事象（intercurrent event）を含む複合エンドポイントとし、満たさない場合は患者を非達成例として取り扱った（2.7.3.1.2.1.7 項を参照）。これらの中間事象は、治療反応性の欠如の代替指標であるため、有効性の評価に組み込んだ。
- SLE 患者集団では皮膚粘膜及び筋骨格系の症状が最も一般的であるため、全体的な疾患活動性の指標の一部としても評価されているが、治療による皮膚及び関節病変への効果を別々に評価することも重要である。全般的な疾患活動性の指標は、様々な臓器における疾患活動性を考慮する必要があるため、CLASI や活動性を示す関節数のようなより臓器特異的指標と比較して、各臓器障害の詳細な情報が限られている。
- 必要に応じて最初の 12 週間にステロイドのレスキュー治療を許可する一方で、治験実施計画書にステロイドの減量を規定した。
- 主要評価項目及び重要な副次的評価項目に対する全体の第 1 種の過誤を強い意味で 0.05 に制御するために閉検定手順を用いた。
- 盲検下の独立した中央判定委員会により、不均一な患者集団における質の高い一貫性のあるデータを担保した。主要評価項目の構成要素である BILAG-2004、SLEDAI-2K、及び PGA のスコア算出について、委員会は治験実施施設に対してトレーニングを実施した。無作為割付けに先立ち、委員会は患者のスクリーニングデータをリアルタイムでレビューし、すべての適格性及び分類判定基準を満たしていることを確認した。更に、個々の疾患活動性スコアの評価に反映される疾患活動性の適切な特性評価、及び試験期間中のスコア変動の解釈を保証するために、必要なすべてのデータをレビューした。
- 患者の自己評価による医療効果（PRO）を用いて、患者自身により疾患活動性及び機能について評価した。
- 実臨床に即して、有効性及び安全性の交絡因子となる可能性のある薬剤のみを制限／禁止するように併用薬剤の使用に関する規則を設けた。
- アニフロルマブの薬力学作用を明らかにするために、ベースライン及び試験期間中に 21 遺伝子を用いた I 型 IFN 誘導遺伝子発現 PD マーカー（IFN PD signature）を測定した。

2.7.3.1.2.1 中等症から重症の SLE 患者を対象とした第 III 相試験のデザイン

2.7.3.1.2.1.1 全般的な試験デザイン

全般的な試験デザインには、ICH ガイドラインで推奨されている適切にコントロールされた試験の特徴が取り入れられている。

04 試験及び 05 試験はほぼ同一の試験デザインであり、いずれも無作為化、二重盲検、並行群間比較、プラセボ対照のデザインであった。これらは、堅牢でバイアスを最小限に抑えるための臨床試験にとって望ましいデザインの条件である（FDA lupus guidance 2010、EMA lupus guidance 2015）。両試験での有効性及び安全性の評価項目は概して同じで、評価の頻度も類似していた。2.7.3.1.2.1.2 項で述べるように、適切な期間、許容可能で安定した用量の SLE 標準治療にもかかわらず依然として中等症から重症の SLE を有している患者を特定するために、一貫した選択／除外基準を用いた。

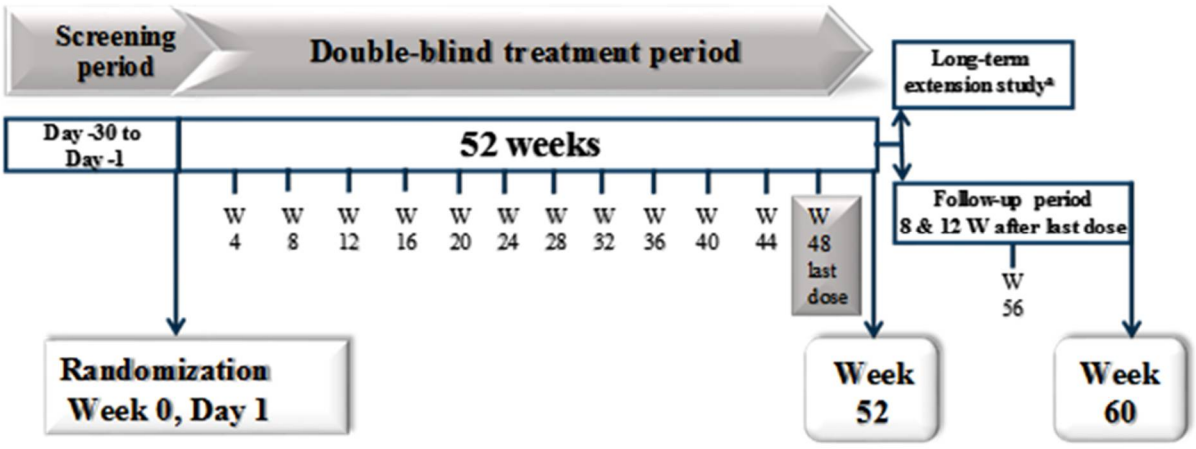
04 試験の計 365 例及び 05 試験の計 457 例の患者が適格性基準を満たし、28 カ国で無作為に割り付けられた。2 試験のデザインの主な違いは、05 試験ではアニフロルマブ 150 mg Q4W 群（93 例を無作為割付け）を設けたことであった。

- 04 試験では、患者をアニフロルマブ 300 mg 又はプラセボの Q4W IV 投与のいずれかに 1：1 の比で割付けた（181 例及び 184 例）。すべての患者は SLE の標準治療を継続した。
- 05 試験では、アニフロルマブ 150 mg、300 mg 又はプラセボの Q4W IV 投与のいずれかに 1：2：2 の比で割り付けた（93 例、180 例、及び 184 例）。すべての患者が SLE の標準治療を継続した。

両試験は、最長 30 日間のスクリーニング期間、及び投与 1 日目から 48 週目までの治験薬 Q4W 投与を含む 52 週間の投与期間から構成され、計 13 回の IV 投与を行った。患者は、投与 52 週目の主要評価項目の評価後、適格であると判断された場合は長期継続投与試験に移行するか、若しくは試験を更に 8 週間継続して安全性追跡調査（投与 56 週目及び 60 週目に来院）を完了するかを選択した（図 1 参照）。

患者の多くは、現在進行中の無作為化、二重盲検、プラセボ対照、長期継続投与試験（09 試験）に移行した。04 試験及び 05 試験においてアニフロルマブ（150 mg 又は 300 mg）が投与された患者は、09 試験において 300 mg に移行したが、プラセボが投与された患者はアニフロルマブ 300 mg 又はプラセボの Q4W IV 投与（最長 3 年間）のいずれかに 1：1 の比で無作為割り付けられた。主要な目的は長期安全性及び忍容性とした（安全性に関する中間データは「臨床的安全性 2.7.4 項」を参照）。SLEDAI-2K スコアの経時的変化、フレア、及び SLICC（Systemic Lupus International Collaborating Clinics）/ACR Damage Index（SDI）を含む探索的有効性評価項目については、試験が完了した時点で報告する予定である。

図 1　　04 試験及び 05 試験のフローチャート



[a] Patients who participated in the long-term extension study (D3461C00009) were not required to complete the follow-up visits at Week 56 and Week 60.

For more detail of study design, refer to Section 5, study 04 CSR in Module 5.3.5.1, or Section 5, study 05 CSR in Module 5.3.5.1.

CSR Clinical study report; W Week.

患者層別化のための I 型 IFN 誘導遺伝子に関する検査

I 型 IFN 誘導遺伝子の過剰発現を有する患者を特定するために、I 型 IFN 誘導遺伝子の検査法を開発した（「生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1 項」を参照）。この検査では、I 型 IFN の影響を受けない 3 種類のハウスキーピング遺伝子（18S、ACTS、及び GAPDH）を対照として、4 種類の遺伝子 IFI27、IFI44、IFI44L、及び RSAD2 の発現を測定した。

両第 III 相試験では、スクリーニング時にこの 4 遺伝子による検査（IFNGS 検査）を行った。検査結果はスコアとして表示し、患者を「I 型 IFNGS 検査スコア高値」及び「I 型 IFNGS 検査スコア低値」のいずれかに分類した。I 型 IFNGS 検査スコアは二峰性分布を示し（Higgs et al 2011、Yao et al 2010、Yao et al 2009）、過剰発現の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。この検査は、第 II 相試験（1013 試験）でも使用され、試験結果から同じカットオフポイントが I 型 IFN 誘導遺伝子の過剰発現を伴う SLE 患者の部分集団を特定するのに最適であることが確認された。したがって、第 III 相試験でも同一のカットオフポイントを使用しており、分析法の開発及びバリデーションの際にもこのカットオフ値は変更していない。

層別割付け

以下の 3 つの割付け因子に基づき層別割付けを行った。1）スクリーニング時の疾患活動性（SLEDAI-2K スコア［10 点未満 vs 10 点以上］）、2）投与 1 日目の OCS 用量（プレドニゾロン換算で 10 mg/日未満 vs 10 mg/日以上）、3）スクリーニング時の I 型 IFNGS 検査スコア（高値 vs 低値）。層別割付けは、潜在的な交絡因子に関する投与群間のベースラインでの不均衡のリスクを最小限に抑えるために実施した。

主要評価項目及び重要な副次的評価項目

主要評価項目及び重要な副次的評価項目を表 2 に示し、2.7.3.1.2.1.7 項で定義を記載する。試験において主要評価項目が統計学的に有意であった場合、重要な副次的評価項目の検定を実施することとした。両側有意水準を 5%に強い意味で制御するために、重要な副次評価項目の検定には事前に規定した重み付けに基づく weighted Holm 法を使用した。

表 2　　04 試験及び 05 試験における主要評価項目及び重要な副次的評価項目

エンドポイント	04 試験	05 試験
主要評価項目	投与 52 週目の BICLA[a]	投与 52 週目の SRI(4)
重要な副次的評価項目	IFNGS 検査スコア高値の患者における投与 52 週目の BICLA	IFNGS 検査スコア高値の患者における投与 52 週目の SRI(4)
	投与 52 週目の持続的な OCS 減量	投与 52 週目の持続的な OCS 減量
	投与 12 週目の CLASI	投与 12 週目の CLASI
	投与 52 週目の腫脹関節数・圧痛関節数	投与 24 週目の SRI(4)
	フレアの年間発現率	フレアの年間発現率

[a] 05 試験では、事前に設定した副次的評価項目であり、多重性を調整していない。

BICLA = British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment、CLASI = Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index、IFN = インターフェロン、OCS = 経口コルチコステロイド、SLE =全身性エリテマトーデス、SRI = SLE Responder Index、SRI(4) = SRI のうち SLEDAI-2K スコアの 4 点以上の改善（減少）

2.7.3.1.2.1.2　患者集団の選択

第 III 相試験で検討された患者集団は、標準治療にもかかわらず中等症から重症の重症度を示す ANA 陽性の SLE 患者とした申請適応症の対象集団を反映していると考えられる。選択／除外規準は、実臨床でみられる SLE 患者と同様の患者集団を反映し、実臨床における不均一性を反映した試験集団を確保するために、また、治療の恩恵を受けるアンメットメディカルニーズが明らかに高い患者を組み入れるために設定された。

組入れ基準は、SLE の診断後 6 カ月以上の成人患者（18～70 歳）とした。患者は、スクリーニング時において、診断のための ACR 分類基準（Tan et al 1982）を満たす必要があり、更に特異性を高めるために、ANA 検査陽性、抗 dsDNA 抗体検査陽性、又は抗 Smith 抗体検査陽性の少なくとも 1 つを満たす必要があった。

試験目的のため、患者は中等症から重症の SLE として以下の基準をすべて満たすこととし、中央判定委員会はそれを確認することとした。

- SLEDAI-2K スコアが 6 点以上、Clinical SLEDAI-2K スコア（SLEDAI-2K スコアから臨床検査や尿検査に基づくポイントを除外したもの）が 4 点以上であること。
- 少なくとも 1 つの臓器系で活動性が重度（BILAG のカテゴリーA）、又は少なくとも 2 つの臓器系の活動性が中等度（BILAG のカテゴリーB）であること。
- スクリーニング時の全般的疾患活動性が医師の評価で裏付けられていること（PGA スコアが 1.0 点以上）。更に、投与 1 日目の Clinical SLEDAI-2K スコアが 4 点以上であること。

患者は、この患者集団に一般的な併用標準治療（ステロイド、抗マラリア薬、及び免疫抑制薬など）を安定した用量で必要な期間受けたにもかかわらず、スクリーニング時及び投与 1 日目に中等度又は重度の疾患活動性を有していた。標準治療の薬剤については、2.7.3.1.2.1.5 項に記載する。

第 III 相試験で検討されていない集団

交絡の可能性がある基礎疾患を有する患者は除外した。また、患者の安全に関連する除外基準を設けた。04 試験及び 05 試験から除外した患者群を以下に示す。

- 活動性、重症、又は不安定な SLE による腎疾患又は神経精神疾患を有する患者で、治験責任医師が試験への参加に適さないと判断した患者。これらの患者では、より高度な治療、より積極的な薬物療法、及び異なった試験エンドポイントが必要である。増殖性ループス腎炎を有する患者の治療を目的としたアニフロルマブの第 II 相試験が進行中である。
- 混合性結合組織病の既往歴のある患者。ただし、SLE の診断に発展し診断後 1 年以上経過している場合は組入れ可とした。
- SLE 及び全身性強皮症のオーバーラップ症候群の既往歴のある患者。ただし、スクリーニング時の SLE と筋炎又は関節リウマチのオーバーラップ症候群は、患者が SLE の分類基準も満たす場合に組入れ可とした。
- 臨床的に重要な非 SLE 関連血管炎症候群、重度の抗リン脂質症候群、又は治験責任医師の判断で試験評価を妨げる可能性のある非 SLE 炎症性関節又は皮膚疾患の病歴を有する患者。
- 活動性結核の既往歴のある患者、又はスクリーニング時に QuantiFERON-TB Gold 検査が陽性の患者。ただし、活動性結核が否定でき、治験薬投与開始前に潜伏性結核に対する適切な治療が開始された場合は組入れ可とした。
- 感染しやすい状態にある患者。試験への組入れ前 8 週間以内の臨床的に重要な慢性感染症（すなわち、骨髄炎、気管支拡張症など）、又は、入院又は静注用抗感染症薬による治療を必要とする感染症で、試験への組入れ前少なくとも 4 週間に完治していない患者。投与開始前 2 週間以内に経口抗感染症薬（抗ウイルス薬を含む）を必要とする感染症を有する患者。
- 血清検査結果が陽性の B 型又は C 型肝炎患者。B 型肝炎のコア抗体がスクリーニングのみで陽性であった患者は、B 型肝炎ウイルスの DNA 量が中央検査機関の定量下限未満のままであれば試験の参加及び継続を可とした。
- 試験登録前の 12 週間以内に帯状疱疹が消失しなかった患者、又は試験登録前の 2 年以内に 2 つ以上のエピソードの再発性帯状疱疹を含む重症の帯状疱疹があった患者。
- がんの既往歴のある患者。ただし、投与 1 日目の 3 カ月以上前に根治治療が奏効したと確認された皮膚の扁平上皮癌又は基底細胞癌、又は投与 1 日目の 1 年以上前に施工された根治治療が奏効したとみられる子宮頸部上皮内癌を除く。
- 原発性免疫不全症の既往歴のある患者。
- 小児又は青年期の患者。本申請の適応症は、18 歳以上の患者を対象としている。

- 妊娠中又は授乳中の女性。アニフロルマブの有効性及び安全性は妊娠中又は授乳中の患者では検討されていない。妊娠の可能性のある女性、及び妊娠の可能性のある女性のパートナーをもつ男性（不妊手術を受けていない性的に活発な男性）のために、避妊方法を定めた。

選択／除外規準の詳細については、第 5 部 3.5.1 項、04 試験の治験総括報告書 5.3 項、及び 05 試験の治験総括報告書 5.3 項を参照のこと。

欧州、米国／カナダ、ラテンアメリカ、アジア太平洋地域（本邦を含む）、及びその他の地域は、いずれもアニフロルマブの臨床プログラムへの参加者が多い。これらの 3 試験では、5 つの地域の 28 カ国 219 施設（米国／カナダ 39%、ラテンアメリカ 16%、欧州 33%、アジア太平洋地域 9%、その他の地域 3%）で患者を無作為割付けし（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.1 表 1.1.2.1 を参照）、グローバル試験として目標集団を代表する結果が得られた。2 施設では、04 試験と 05 試験の両方で患者を無作為割付けした。

2.7.3.1.2.1.3 試験期間及び治験薬投与期間

52 週間の投与期間は、SLE のような慢性で複雑な疾患に対して適切な試験期間であり、アニフロルマブの有効性及び効果の持続性を評価し、安全性プロファイルを適切に明らかにできる。この期間は、SLE に対する臨床試験の規制ガイドラインと一致している（FDA lupus guidance 2010、EMA lupus guidance 2015）。

治験薬（アニフロルマブ 150 mg/mL 又はプラセボを 0.9%生理食塩水の入った 100 mL 輸液バッグで希釈）は、注入ポンプを用いて 30 分以上かけて静脈内に持続注入し、投与 1 日目から 48 週目まで Q4W で計 13 回投与した。4 週間ごとの来院で患者を評価し、投与 52 週目に主要評価項目の評価を実施した。その後、患者は、適格であると判断された場合は長期継続投与試験（09 試験）に移行するか、試験を更に 8 週間継続して安全性追跡調査（投与 56 週目及び 60 週目に来院）を完了するかを選択した。

治験薬の投与を早期に中止した患者に対して、規定のすべての来院を行い、病勢評価を継続するよう要請した。再来院及び評価が不可能、又は患者が望まない場合は、同意が撤回されない限り、治験薬最終投与後 4 週間以内に投与 52 週目に設定した来院を完了し、投与 56 週目及び 60 週目の追跡調査来院を完了するよう患者に要請した。

2.7.3.1.2.1.4 アニフロルマブの用量選択

安全性、有効性、及び薬物動態／薬力学（PK/PD）に基づき、アニフロルマブ 300 mg IV Q4W は第 III 相試験における至適用法・用量であると判断した。第 II 相試験（1013 試験）の結果から、アニフロルマブ 300 mg の用量で臨床的に意義のあるベネフィットが認められたが、1000 mg では更なるベネフィットは得られないことが示唆された。同試験において、少なくとも 1 件の帯状疱疹が認められた患者の割合は、プラセボ群 2.0%、アニフロルマブ 300 mg 群 5.1%、1000 mg 群 9.5%であった。アニフロルマブ 300 mg 群と 1000 mg 群の有効性は同程度であり、1000 mg 群では 300 mg 群と比較して帯状疱疹の発現割合が高かったことを考慮すると、300 mg 群でより望ましいベネフィット-リスクプロファイルがあると考えられた。PK/PD から、300 mg 未満の用量ではトラフ濃度（C_{trough}）がモデルで予測された 21 遺伝子の I 型 IFN PD signature の最大低下率の 80%が得られる濃度よりも低くなることから、IFN PD signature 低下率が縮小し、したがって有効性も低下することが予測された。抗原沈降効果（IFNAR1 による受容体介在性クリアランス）の影響と考えられるアニフロルマブの非線形の薬物動態特性から、300 mg 未満の用量ではアニフロ

ルマブの消失が非常に速やかになることから C_{trough} のばらつきが大きくなり、アニフロルマブの用量を減量すると、アニフロルマブの曝露量はごくわずかになることが予測された。国内第 II 相試験（D3461C00002 試験）では、100 mg の用量で IFN PD signature の低下は認められず、低用量で SRI(4)での治療効果の欠如を予測したモデル解析の結果と概ね一致した。FDA からの助言に従って、アニフロルマブ 150 mg IV Q4W 群（無作為割付け患者 93 例を追加）を 05 試験に組み入れ、用量反応性を更に明らかにし、ベネフィット-リスク評価に用いた。

詳細については、「臨床薬理試験 2.7.2 項」を参照のこと。

2.7.3.1.2.1.5 対照薬の選択及び基礎薬物治療

規制ガイドライン（FDA lupus guidance 2010、EMA lupus guidance 2015）では、SLE 治療の臨床試験としてプラセボ対照試験を実施するには、プラセボを標準治療に上乗せすることを条件としている。このデザインの長所は、標準的な治療及び疾病管理が行われている環境でのアニフロルマブの評価が可能になることである。すなわち、申請適応症において、アニフロルマブと標準治療による併用療法と、標準治療による単独療法との比較が可能となる。

これらの試験に参加した患者は、それまでの疾患の経過中に多くの様々な SLE 治療を受けていたが（平均 6～8 年間、2.7.3.3.1.5 項を参照）、スクリーニング時及び投与 1 日目に中等症から重症の SLE であった。試験への組入れ基準として、患者は適切で安定した用量の既存の標準治療を適切な投与期間受けていることとした。SLE の標準治療は、試験実施時の European League Against Rheumatism（EULAR）及び ACR のガイドラインを用いて定義した（EMA 2013、FDA 2010）。概して、投与量を含む SLE の標準治療は、世界中で同様である。

- OCS が単一の標準治療薬である場合、プレドニゾロン換算で 7.5 mg/日以上 40 mg/日以下の用量で最低 8 週間投与され、無作為割付け前の最低 2 週間は安定した用量であることとした。
- OCS が単一の標準治療薬ではない場合は、最低 2 週間はプレドニゾロン換算で 40 mg/日以下の安定した用量であることとした。患者が OCS による治療を受けていない場合は、少なくとも 1 種類の抗マラリア薬又は免疫抑制薬による治療を受けていることとした。
- 抗マラリア薬及び免疫抑制薬は、無作為割付け前の最低 12 週間投与され、少なくとも 8 週間は安定した用量であることとした。以下の薬剤については下記の用量範囲内とすることとした：アザチオプリン 200 mg/日以下、ミコフェノール酸モフェチル 2 g/日以下又はミコフェノール酸 1.44 g/日以下、メトトレキサート（経口、皮下、又は筋肉内投与）25 mg/週以下、及びミゾリビン 150 mg/日以下。
- 生物学的製剤を含む他の薬剤は、同意取得前に適切なウォッシュアウト期間があることとした。

試験期間中、患者はアニフロルマブ又はプラセボのいずれかに無作為に割り付けられると共に、OCS、抗マラリア薬、及び免疫抑制薬による標準治療を継続した。治験実施計画書には、試験中に標準治療が安定していることを確認するため、SLE の基礎薬物治療の変更に関するガイダンスを記載した。

- 抗マラリア薬及び免疫抑制薬の用法・用量は、52 週間の投与期間を通して概ね安定していることとした。

- NSAID の用量は安定していることとした。ただし、毒性を理由とした減量、及び疼痛緩和のための 1 回につき 1 週間までの短期間の投与は可とした。NSAID は、すべての評価が完了するまで、来院日には使用しないこととした。
- スクリーニング期間中は、使用が安定していれば局所皮膚適用製剤の継続使用を可とした。試験期間中は、局所皮膚適用製剤を減量又は中止可能とし、皮膚症状が再発した場合は再開可能とした。新たな局所皮膚適用製剤の使用は禁止した。
- シクロホスファミド、生ワクチン又は弱毒化ワクチン、1 g を超える IV 投与ステロイド、又は投与 1 日目の用量を超える 1 日用量の抗マラリア薬及び免疫抑制薬など、特定の治療薬の投与は治験薬の即時中止とすることとした。

ステロイド

治験薬が臨床的に意義のあるベネフィットを示すのに十分な時間を確保するために、最初の 12 週間の投与期間中に疾患活動性（SLE 又は非 SLE）が上昇した患者では、1 回のステロイドバースト（プレドニゾロン換算で最大 40 mg/日を最長 14 日間経口投与し、かつ投与 14 日目終了までに投与 1 日目の用量以下に減量、又はメチルプレドニゾロン換算で 80 mg 以下の筋肉内注射の 1 回投与）、あるいは最大 2 回の関節内／腱鞘／滑液包注射（メチルプレドニゾロン換算で合計 80 mg 以下）の実施を可とした。

これらの 3 試験での重要な副次的目的は、アニフロルマブが OCS 減量を可能にするかを評価することであったことを考慮し、ベースラインの OCS 用量がプレドニゾロン換算で 10 mg/日以上の患者に対しては、OCS 用量の減量を試行した。したがって、投与 8 週目から投与 40 週目の間に、ベースラインの OCS 用量が 10 mg/日以上であるすべての患者は 7.5 mg/日まで減量し、各来院での減量用量を決める際には治験責任医師が柔軟に決定できるようにした。投与 8 週目から投与 40 週目の間に OCS の減量による疾患活動性の上昇が認められた患者は、OCS 用量をベースライン用量まで増量することを可とした。

SLE 以外の原因（喘息又は慢性閉塞性肺疾患増悪など）に対するプレドニゾロン換算で最大 20 mg/日までの OCS 用量の増量は、投与 12 週目～40 週目の間に 1 回のみ許可した。これは SLE に起因しないバーストとして取り扱った。

投与 40 週目までの重度の疾患、外科手術、副腎機能不全又はステロイドの離脱症状に対し、プレドニゾロン換算で 7.5 mg/日以下を使用している患者は、更に 7.5 mg/日を最長 14 日間使用するか、ヒドロコルチゾンの単回 IV 投与（100 mg 以下を投与し、更に 2 日間半量を投与）の実施を可とした。

OCS 用量の変動が投与 52 週目の主要評価項目におけるアニフロルマブの効果と交絡しないように、投与 40 週目～52 週目のステロイド量の変更は禁止した。

2.7.3.1.2.1.6 併用薬剤

2.7.3.1.2.1.5 項に記載されている以外の薬剤は、患者の安全及び状態改善のために必要と考えられる場合のみ、治験責任医師の裁量で投与しても良いこととした。

2.7.3.1.2.1.7 有効性のエンドポイント

疾患活動性の指標

3 試験で用いられている疾患活動性の指標を理解することは、結果の解釈に役立つ。以下に、疾患活動性の指標である BILAG-2004、SLEDAI-2K、及び PGA について概説する。これらの指標を用いて、ベースライン及び試験期間を通して 28 日ごとに患者の疾患活動性を評価した。

BILAG-2004

BILAG-2004 は、SLE の疾患活動性を評価するための確立された指標である（Yee et al 2007）。臨床症状の変化を捉えることができる 9 種類の臓器系（全身症状、皮膚粘膜、精神神経系、筋骨格系、心肺系、消化器系、眼症状、腎症、血液異常）の総計 97 項目の順序尺度指標である。過去 4 週間の間に発生した疾患活動性を記録し、その前の 4 週間と比較して、臓器病変が「存在しない」、「改善傾向」、「同様」、「悪化」、「新規発現」のいずれかを判定する。次いで、医師の治療方針の原則的考えに基づいて、9 種類の臓器系の疾患活動性を 5 つのカテゴリーA～E へと分類する（「A」は重症、「B」は中等度、「C」は軽症、「D」は活動性が消失して症状なし、「E」は既往及び症状なしを示す）。これらのカテゴリーはスコア化できる。BILAG-2004 のカテゴリーA の病変が 1 つ以上又はカテゴリーB の病変が 2 つ以上は、治療を必要とする中等度から重度の病変を意味している。

BILAG-2004 は、すべての臓器系に等しい重みを与え、臓器系内の段階的な改善又は悪化を評価することができる（Yee et al 2009）。例えば、皮疹が発現した皮膚面積が 30%から 15%に減少した場合など、臨床的に意義のある 50%の改善では、その臓器の BILAG-2004 のカテゴリーは A（重度な活動性）から B（中等度の活動性）へと変化する。BILAG-2004 では、その臓器系の BILAG-2004 カテゴリーに変化をもたらすためには、臓器系内のベースラインであったすべての症状の改善が必要となる。例えば、ベースラインで皮膚皮疹及び重度の粘膜潰瘍を有する患者では、皮膚粘膜の BILAG-2004 カテゴリーが変化するためには、皮疹と粘膜潰瘍のいずれもが改善しなければならない。

SLEDAI-2K

SLEDAI-2K 疾患活動性指標は確立された指標であり、臨床試験において感度が高いことが示されている（Gladman et al 2002、Touma et al 2015、FDA lupus guidance 2010、EMA lupus guidance 2015）。SLEDAI-2K は、9 種類の臓器系（中枢神経系、血管系、腎系、筋骨格系、漿膜系、粘膜皮膚系、免疫系、全身症状、血液系）に関する 24 項目の臨床症状又は検査所見の一覧表から構成されている（Bombardier et al 1992）。SLE に起因する過去 28 日間の症状を、「有り」又は「無し」の二項で評価する。

臓器病変によってスコア化の重み付けは異なる（発疹、脱毛症、及び補体低値はそれぞれ 2 点、筋骨格系及び腎系は 4 点、中枢神経系は 8 点など）。重み付けされた臓器症状の最終スコアの合計は 0～105 点である。6 点以上の SLEDAI-2K スコアは、治療を必要とする中等度から重度の疾患活動性に相当することが示されており（Abrahamowicz et al 1998）、スコアが 20 点を超えることはまれである。臨床的に意義のある改善とは、SLEDAI-2K が 4 点の減少と定義される（Gladman et al 2000）。それぞれの系の有無がバイナリ形式でスコア化されるため、SLEDAI-2K スコアの減少は、病変の症状が完全に消失した場合のみ記録される。例えば、複数の臓器系で仮に 50%改善しても、SLEDAI-2K スコアは変化しない。

PGA

PGA は、代表的な 10 cm の視覚的評価スケール（VAS）の改良版（0～3 のスケール）を利用した医師による疾患活動性の全般的評価であり、0=なし、1=軽度、2=中等度、及び 3=重度の疾

患活動性に該当する。例えば、「3 点」は最も重度の可能性のある疾患を指し、特定の患者でみられる極端に重度な病変を反映するものではない。PGA は、患者の SLE の疾患活動性のあらゆる側面を考慮した総合的な評価法であり、医師（訓練を受け認定された）による平均化された SLE 疾患の重症度の全般的な評価である。

複合エンドポイントである BICLA 及び SRI

それぞれの第 III 相試験の主要目的は、投与 52 週目に全体的な SLE 疾患活動性のベースラインからの減少を達成した患者の割合の差から、疾患活動性に対するアニフロルマブの効果をプラセボと比較検討することであった。SLE の不均一性と複雑さにより、SLE 治療薬の有効性を評価することは容易でないため、複数の臓器系にわたる疾患活動性を評価するためにしばしば複合エンドポイントが使用される。2 つの複合エンドポイント（BICLA 及び SRI）が臨床試験で広く用いられており、いずれもアニフロルマブの臨床試験で用いた。また、エプラツズマブの第 IIb 相試験（Wallace et al 2011）及び第 III 相 SLE 試験（Clowse et al 2017）において、BICLA が主要評価項目として用いられている。SRI(4)は、SLE を対象とした大規模な第 III 相プログラムの 2 試験（Navarra et al 2011、Furie et al 2011）で主要評価項目として用いられ、規制当局によるベリムマブの承認の根拠となった。

BICLA 達成例は、以下の基準のすべてを満たす患者と定義した。

- ベースラインの BILAG-2004 カテゴリーA の臓器病変すべてが B/C/D に、ベースラインのカテゴリーB の臓器病変が C/D に改善し、他の臓器系で悪化が認められない（悪化は「カテゴリーA に悪化した新規臓器病変が 1 つ以上又はカテゴリーB に悪化した新規臓器病変が 2 つ以上」と定義する）。
- SLEDAI-2K のベースラインからの悪化なし（悪化は、0 点を超えるベースラインからの SLEDAI-2K スコアの上昇と定義する）。
- 医師による疾患活動性の全般的評価がベースラインから悪化していない（悪化は、PGA VAS［0～3 点のスケール］でベースラインから 0.30 点以上の増加と定義する）。
- 治験薬の投与を中止していない。
- 評価前に、制限されている薬剤を治験実施計画書で許容された範囲を超えて使用していない。

SRI(4)達成例は、以下の基準のすべてを満たす患者と定義した。

- SLEDAI-2K スコアがベースラインから 4 点以上改善（減少）。
- ベースラインと比較して「BILAG-2004 カテゴリーA の新規臓器病変が 1 つ以上、又はカテゴリーB の新規臓器病変が 2 つ以上」と定義される新たな臓器系障害がない。言い換えると、カテゴリーA に悪化した新規臓器病変はなく、カテゴリーB の新規臓器病変は 1 つ以下であること。
- 医師による疾患活動性の全般的評価がベースラインから悪化していない（悪化は、PGA VAS［0～3 点のスケール］でベースラインから 0.30 点以上の増加と定義する）。
- 治験薬の投与を中止していない。
- 評価前に、制限されている薬剤を治験実施計画書で許容された範囲を超えて使用していない。

BICLA 及び SRI(4)の複合エンドポイントには共通した重要な特徴がある。

- いずれも信頼性が高く、確立された複合エンドポイントであり、疾患活動性の複数の構成要素を評価している。
- 両複合エンドポイントも、SLE の確立された疾患活動性評価ツールである BILAG-2004、SLEDAI-2K、及び PGA の評価を必要とする。PGA はこれらの複合エンドポイントの両方に含まれており、BILAG-2004 又は SLEDAI-2K によって捉えられない疾患活動性の悪化を確実に検出できるようになる。
- それぞれ、改善は単一の疾患活動性指標（BICLA では BILAG-2004、SRI では SLEDAI-2K）を用いて評価されるが、複合エンドポイントの他の疾患活動性指標は、改善を評価するのではなく、悪化がないことを捉えるために使用される。

これらの複合エンドポイントには、主要な estimand のために（2.7.3.1.2.1.8 項を参照）、以下に述べる 2 つの中間事象に関連する要素も組み込まれていることに留意する必要がある。中間事象から、ベネフィットに関連する情報（治験薬の効果不十分に関連している可能性のある治験薬の投与中止、標準治療薬又はその他の種類の薬剤の使用又は用量の増加など）及びリスクに関する情報（有害事象による中止）の両方が得られるため、これらをエンドポイントに組み込むことが重要である。

- 治験薬の投与中止なし：同意の撤回を含む治験薬の投与中止の理由はすべて、治験薬に関連している可能性があるため（すなわち、効果不十分及びリスク／忍容性の欠如）、非達成例として取り扱った。治験薬に関連しない中止例は、いずれも投与群間で同程度になると想定された。
- 評価前に制限されている薬剤を治験実施計画書で許容された範囲を超えて使用していない：標準薬（例えば、免疫抑制薬、OCS、又はその他の種類の薬剤）の使用又は用量の増加は、効果不十分の兆候であり、有効性を評価するための疾患活動性の指標と交絡する可能性がある。したがって、薬剤使用に関する事前に規定した一連の規則が有効性の評価に組み込まれ、制限薬剤の許容された範囲を超える逸脱がある患者は治療失敗とみなされ、非達成例として取り扱った。これらの薬剤は、本概要全体を通して「使用制限薬剤」と記載している。

第 III 相試験の主要評価項目

背景

SLE は軽症から生命を脅かす重症まで多彩な重症度を示す疾患である。更に、患者は複数の臓器系において多様な症状を呈し、しばしば多くの薬剤による併用療法を受けることになるが、疾患コントロールは困難なことが多い。SLE の病態・症状は不均一であり有病率も比較的低いため、症状が類似した患者を治験の対象とすることが難しい。この複雑性により疾患活動性の評価が困難になり、SLE を対象とした治験薬の有効性評価を難しくしている。過去数十年間に、30 以上の有望な生物学的分子標的製剤が SLE の早期開発段階に入ったが（Merrill et al 2018）、これらの治験の多くは、SLE の病態・症状の不均一性、多様な疾患メカニズム、アウトカム評価指標の選択などを含めた治験デザインの複雑さのため不成功に終わっている（Touma and Gladman 2017）。

SLE を対象とした試験でのこれまでの好ましくない結果と疾患特有の複雑性が、SLE の治療薬の有効性評価においては、他の疾患における試験とは異なったレベルの柔軟性が求められることを示唆している（Dolgin 2019）。実際に、SLE 患者を対象とした試験の適切な評価項目に関する探索は続けられており、絶対的な基準として確立された疾患活動性評価指標又は複合評価指標は存在していない。このことは、SLE の不均一性及び様々な標準治療レジメンと相まって、特にエンドポイントの選択を困難にしている。更に、異なる薬物には異なる作用機序があり、その結果、前述のように生物学的効果と臨床アウトカムとの間に複雑な交互作用が生じるため、SLE 治療においては有用な評価指標が薬物間で異なる可能性がある。

試験における複合評価指標・エンドポイントの選択に関する専門家の考えも変化している。SLE の第 III 相試験で評価されている薬剤のパイプラインに関する最近のレビューでは、アウトカム評価指標の選択は治験ごとに臨床的意義に基づいて最適化することを推奨している（Touma and Gladman 2017）。同様に、SLE 専門家パネルは、有効な治療法とプラセボ／標準治療をよく判別するために、厳格かつ高い感度で改善を検出できる、識別能の高い疾患活動性評価指標の使用を推奨している（Merrill et al 2018）。これに伴うように、SLE の筋骨格系の臨床転帰評価指標の反応性を評価した最近の試験において、SLEDAI-2K は BILAG-2004 よりも反応性が低く、SRI(4)は SLE における治療の有効性を過小評価する可能性が報告されている（Mahmoud et al 2019）。

2015 年に第 III 相試験 2 試験を開始した時点では、第 II 相試験（1013 試験）において SRI(4)で良好な結果が得られていたこと、かつ SLE を適応症としたベリムマブの承認の根拠として規制当局により SRI(4)による評価が既に受け入れられていたことに基づいて、全体的な活動性の変化を評価するため、投与 52 週目の SRI(4)を第 III 相試験の主要評価項目として設定した。

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

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

05 試験の結果が得られた時点で、04 試験の全例で治験薬の投与が完了していたが、試験の盲検解除をすぐに行わなかった。05 試験の全体的な結果から、アニフロルマブに対する臨床的に意義のある効果がみられていること、SLE に緊急を要するアンメットニーズが存在すること、並びにどの化合物の評価にも適する万能な評価項目はないという専門家による最近の認識も考慮して、04 試験において SRI(4)に代わるより適切な主要評価項目の検討を行った。

04 試験におけるより適切な主要評価項目の選択

最も重要な目標は、交絡因子が数多く存在し、評価項目に関する科学的な検討が進行中の複雑で不均一な疾患において、アニフロルマブの効果を最も正確に判別できる評価項目を特定することであった。すなわち、最適ではない評価項目の使用が原因で本来効果のある治療が患者に提供されなくなることを回避し、逆に効果のない治療が誤って有効と判定されないようにすることが

目的であった。主要評価項目及び重要な副次的評価項目の変更は、以下の基準に関して明確に説明可能である場合にのみ行うこととした。

- 臨床的意義及び科学的根拠があること。
- 規制当局が受け入れ可能であること。
- 両試験（1013 試験及び 05 試験）を通して結果の一貫性があること。
- 05 試験及び 1013 試験の既知の結果から、04 試験において臨床的意義があり、統計学的に有意な治療効果が得られる可能性があること。

この決定の枠組みを用いて、アストラゼネカ社は TULIP プログラムの外部運営委員会と共同で、04 試験の主要評価項目の候補となる複合エンドポイントを検討した。すなわち、臨床試験で使用された 2 つの主要なツール（SLEDAI-2K スコア及び BILAG-2004 スコア）に基づいたエンドポイントの検討であった。

この決定を行うにあたり、05 試験及び 1013 試験からのデータを解析した。評価・決定は、04 試験のすべての患者が 52 週間の投与期間を完了し盲検解除する前に行った。盲検状態である 04 試験のデータは本目的での検討に用いておらず、本決定において加味していない。また、52 週間の投与期間中に既に収集されたデータ以外に追加データは必要なく、04 試験の信頼性は維持されたと考えている。

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

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

上述の BICLA の使用根拠に加え、第 II 相試験（1013 試験）及び 05 試験の BICLA の検討結果から、BICLA がアニフロルマブに対する臨床的に意義のある評価項目であることが示唆された。BICLA の結果は、両試験で概ね同様であり、試験期間を通して維持された。これらを鑑み、04 試験では、主要評価項目を投与 52 週目の SRI(4)から BICLA に変更することにした。したがって、BICLA は、アニフロルマブの有効性評価の共通基盤である。

更に、04 試験の重要な副次的評価項目 5 項目のうち SRI(4)に基づく 2 項目を削除し、新たに 2 つの重要な副次的評価項目を追加した。追加した 2 項目は、4 遺伝子を用いた IFNGS 検査スコア高値の部分集団における投与 52 週目の BICLA 達成及び投与 52 週目の関節病変評価である。関節の評価に関して 05 試験及び 1013 試験の両方で有望な成績が認められており、この評価項目は、SLE の一般的な特徴である関節病変に対するアニフロルマブの効果を臨床医と共有するのに有益であると考えた。なお、投与 52 週目の SRI(4)は、04 試験の副次評価項目として残したが、多重性調整の対象には含めなかった。04 試験の評価項目の変更の詳細を表 3 に示す。

表 3　　04 試験における評価項目の変更

当初の主要評価項目	新しい主要評価項目
以下のすべての基準で定義される投与 52 週目での SRI(4)[a]： • SLEDAI-2K がベースラインから 4 点以上改善（減少）する • ベースライン評価と比較し、BILAG-2004 でカテゴリーA の新規臓器病変又はカテゴリーB の新規臓器病変が 2 つ以上ない • 患者の疾患活動性がベースラインから悪化していない（すなわち 0～3 の PGA VAS で 0.30 点以上の増加が認められない） • 治験薬の投与を中止していない • 評価前に、制限されている薬剤を治験実施計画書で許容された範囲を超えて使用していない	以下のすべての基準で定義される投与 52 週目での BICLA： • ベースラインの BILAG-2004 カテゴリーA の臓器系が B/C/D に、カテゴリーB の臓器系が C/D に改善し、カテゴリーA の新規臓器病変又はカテゴリーB の新規臓器病変が 2 つ以上ないことで定義される悪化が認められない • ベースラインから悪化（0 点を超えるベースラインからの SLEDAI-2K の増加）がない • 患者の疾患活動性がベースラインから悪化していない（すなわち 0～3 の PGA VAS で 0.30 点以上の増加が認められない） • 治験薬の投与を中止していない • 評価前に、制限されている薬剤を治験実施計画書で許容された範囲を超えて使用していない
当初の重要な副次的評価項目	**新しい重要な副次的評価項目**
IFNGS 検査スコア高値部分集団における投与 52 週目の SRI(4)[a]	IFNGS 検査スコア高値部分集団における投与 52 週目の BICLA
ベースラインの OCS 用量がプレドニゾロン換算で 10 mg/日以上の部分集団において、投与 40 週目で OCS 用量が 7.5 mg/日以下に減量され、投与 52 週目まで 7.5 mg/日以下を維持している患者の割合	変更なし
ベースラインの CLASI 活動性スコアが 10 点以上の部分集団において、投与 12 週目で CLASI 活動性スコアが 50%以上減少した患者の割合	変更なし
投与 24 週目 SRI(4)[a]	重要な副次的評価項目からその他の副次的評価項目に変更
関節症状に関する主要な副次評価項目の設定なし	ベースラインで腫脹関節数が 6 カ所以上、圧痛関節数が 6 カ所以上確認された患者において、投与 52 週目で腫脹関節数及び圧痛関節数が 50%以上減少した患者の割合[b]

前回の来院と比べて、BILAG-2004 カテゴリーA に悪化した病変が 1 つ以上又はカテゴリーB に悪化した病変が 2 つ以上として定義されるフレアの年間発現率	変更なし

[a] SRI(4)は SRI における SLEDAI-2K が 4 点以上改善（減少）することを指す。

[b] 6 カ所以上の活動性関節（腫脹関節及び圧痛関節）数は中等症から重症の関節病変を示し、50%の減少は臨床的な意義がある。

BICLA = British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment、BILAG = British Isles Lupus Assessment Group、CLASI = Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index、IFN = インターフェロン、OCS = 経口コルチコステロイド、PGA = Physician's Global Assessment、SLEDAI = Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index、SRI = SLE Responder Index、VAS = 視覚的評価スケール

投与 52 週目の BICLA 達成を新たな主要評価項目とし、1 群あたり 180 例の場合の 04 試験の検出力は、アニフロルマブ 300 mg 群とプラセボ群との間の 16%の差を検出するのに十分（約 88%）であると考えられた。検出力の計算に使用した群間差は 05 試験で得られた結果に基づき仮定した。これらの評価項目における多重性の調整の詳細については、2.7.3.1.2.1.8 項を参照のこと。

盲検解除前に 04 試験の治験実施計画書（第 6.0 版）及び統計解析計画書（第 3.0 版）を改訂し、評価項目の変更に関する決定を反映した。

04 試験における評価項目の変更に至った主な活動の概要を表 4 に示す。

表 4　　04 試験の主要評価項目及び重要な副次的評価項目の変更に至った主な活動（米国）

日付	活動
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	05 試験データベースロック及び盲検解除
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	05 試験において、事前に規定された解析結果を入手
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	04 試験の全患者が 52 週の投与期間を完了
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで	04 試験の治験終了届け提出
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	「Restricted Medication Rules for Studies D3461C00004 and D3461C00005」を最終化
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	05 試験の事後解析結果の最初のドラフトを入手
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	05 試験の事後解析結果の最終版を入手
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	TULIP プログラムの外部運営委員会と共に、04 試験の主要評価項目を変更すること、及び重要な副次的評価 5 項目のうち 2 項目を変更することを決定
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	主要評価項目及び重要な副次的評価項目の変更を反映するための 04 試験の治験実施計画書改訂
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	主要評価項目及び重要な副次的評価項目の変更を反映するための 04 試験の統計解析計画書改訂
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	制限薬剤の詳細がどのように特定されたかについて記載した解析計画書の別紙 A「TULIP Supplemental Process Description Restricted Medication」の最終改訂
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	04 試験データベースロック及び盲検解除

TULIP プログラムは 04 試験と 05 試験から構成される。

04 試験及び 05 試験の主要評価項目及び重要な副次的評価項目を表 5 に示す。

表 5　　04 試験及び 05 試験における主要評価項目及び重要な副次的評価項目

エンドポイント	04 試験	05 試験
主要評価項目	投与 52 週目の BICLA[a]	投与 52 週目の SRI(4)[b]
重要な副次評価項目	IFNGS 検査スコア高値の患者における投与 52 週目の BICLA	IFNGS 検査スコア高値の患者における投与 52 週目の SRI(4)
	投与 52 週目の持続的な OCS 減量	投与 52 週目の持続的な OCS 減量
	投与 12 週目の CLASI	投与 12 週目の CLASI
	投与 52 週目の腫脹関節数・圧痛関節数 [a]	投与 24 週目の SRI(4)
	フレアの年間発現率	フレアの年間発現率

[a] 05 試験では、事前に設定した副次的評価項目であり、多重性を調整していない。

[b] 04 試験では、事前に設定した副次的評価項目であり、多重性を調整していない。

BICLA = British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment、BILAG = British Isles Lupus Assessment Group、CLASI = Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index、IFNGS = インターフェロン誘導遺伝子発現、OCS = 経口コルチコステロイド、SLEDAI-2K = Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000、SRI = Systemic Lupus Erythematosus Responder Index
SRI(4) = SRI における SLEDAI-2K が 4 点以上改善（減少）することを指す。

第 III 相試験における重要な副次的評価項目の定義

以下に示す重要な副次的評価項目は、全体的な疾患活動性の低下を更に特徴付けるために選択し、多重性の調整に含めた。

- 各試験における主要評価項目（BICLA［04 試験］及び SRI(4)［05 試験］）を用いて、I 型 IFNGS 検査スコアが高値の部分集団における投与 52 週目のアニフロルマブの効果をプラセボと比較検討した。2 つの中間事象（治験薬の投与中止、及び評価前に制限薬剤を治験実施計画書で許容された範囲を超えて使用）に該当した患者は、本評価項目の解析から除外した。
- ベースラインの OCS 用量がプレドニゾロン換算で 10 mg/日以上の患者の部分集団において、投与 40 週目で OCS 用量が 7.5 mg/日以下に減量し、これを投与 52 週目まで維持した患者の割合から、アニフロルマブが OCS を減量させ維持する能力を評価した。2 つの中間事象（治験薬の投与中止、及び評価前に制限薬剤を治験実施計画書で許容された範囲を超えて使用）に該当した患者は、本評価項目の解析から除外した。
  - OCS の累積使用量の減少は、SLE 治療における重要な目的であり、患者の QoL に大きな影響を与える臨床的に意義のあるアウトカムである。試験中の OCS 減量の詳細については、2.7.3.1.2.1.5 項を参照のこと。
- ベースラインで中等度から重度の皮膚病変（CLASI 活動性スコアが 10 点以上）の患者の部分集団において、投与 12 週目の CLASI 活動性スコアが 50%以上減少した患者の割合を評価した。2 つの中間事象（治験薬の投与中止、及び評価前に制限薬剤を治験実施

計画書で許容された範囲を超えて使用）に該当した患者は、本評価項目の解析から除外した。

– CLASI 活動性スコアは、炎症性皮膚ループス病変に対するアニフロルマブの効果を評価するために使用し、早期の CLASI 改善を示すために、投与 12 週目を規定の評価時点とした。皮膚は 2 番目に病変の発現率の高い臓器であり、炎症性皮膚ループス病変は相当の苦痛及び QoL の低下をもたらすことを考慮すると（Werth 2007）、このエンドポイントは重要である。また、顔面、頭部、及び頸部のようにしばしば目に見える病変が発現する。同様に、脱毛症は特に問題となることがある。このエンドポイントは、客観的かつ解釈可能で適切な臓器特異的な評価項目である。BILAG-2004 又は SLEDAI-2K のいずれかによって捉えられた皮膚病変に関する詳細な報告はほとんどなく、SLE における皮膚症状の評価について数少ない論文をレビューした結果、BILAG-2004 又は SLEDAI-2K のみでは皮膚エリテマトーデスに関して多くのデータが得られないことが示唆されたため、CLASI が開発された（Merrill et al 2018）。第 II 相試験データ（1013 試験）及び SLE における CLASI の使用を検証するための包括的な研究（Merrill et al 2018、Albrecht and Werth 2010）に基づいて、重要な副次的評価項目として皮膚病変の軽減を評価するために CLASI を採用した。CLASI は、多数の皮膚エリテマトーデス又は SLE の臨床試験において信頼できる評価尺度であることが示されている（Albrecht et al 2005、Bonilla-Martinez et al 2008、Krathen et al 2008、Furie et al 2016、Furie et al 2017、Werth et al 2017a、Werth et al 2017b）。CLASI は活動性病変と慢性病変の 2 種類を個別に評価するスコアから構成される。前者（活動性スコア［activity score］）は病変の炎症活動性を、後者（慢性スコア［damage score］）は病変による障害の指標である。活動性病変のスコアでは、紅斑と鱗屑／肥大、粘膜症状、最近の脱毛、非瘢痕性脱毛を考慮に入れる。障害のスコアには、色素異常、瘢痕形成／萎縮／脂肪織炎、頭部瘢痕性脱毛が挙げられる。上記の各項目は、特にエリテマトーデスの皮膚症状に関与することが最も多く、全身を 13 に分けた解剖学的部位で評価される。各部位ごとに最も重症の病変のスコアを測定する。CLASI 活動性スコア（activity score）が 10 点以上が、中等度から重度の SLE 皮膚病変の患者とされる（Klein et al 2011）。活動性スコアの範囲は 0〜70 点で、スコアが高いほど皮膚病変の重症度が高いことを意味している。

- ベースラインで腫脹関節数が 6 カ所以上及び圧痛関節数が 6 カ所以上確認された患者の部分集団において、投与 52 週目の圧痛関節数及び腫脹関節数の 50%以上の減少（04 試験の重要な副次的評価項目及び 05 試験の副次的評価項目）を評価した。2 つの中間事象（治験薬の投与中止、及び評価前に制限薬剤を治験実施計画書で許容された範囲を超えて使用）に該当した患者は、本評価項目の解析から除外した。

  – この関節特異的な項目は、05 試験及び 1013 試験でそれぞれ副次的及び探索的エンドポイントとして評価され、その有望な成績から、04 試験では重要な副次的評価項目として設定した。SLE の臨床試験において厳密に検証され、広く受け入れられている筋骨格系のエンドポイントはなく、皮膚の CLASI と同様なメリットのある複合アウトカム指標もない。しかしながら、このエンドポイントは、SLE の一般的な特徴であり、患者にとって重要な機能である関節病変に対するアニフロルマブの特異的な効果について臨床医に情報提供するために含められた。

- 投与 24 週目の SRI(4)を用いて、アニフロルマブの疾患活動性に対する早期効果をプラセボと比較検討した（05 試験の重要な副次的評価項目）。2 つの中間事象（治験薬の投

与中止、及び評価前に制限薬剤を治験実施計画書で許容された範囲を超えて使用）に該当した患者は、本評価項目の解析から除外した。

- 52 週間における発現データからフレアの年間発現率を評価した。疾患活動のフレアは、前回の来院と比較して、1 つ以上の臓器系での新たな重度の疾患活動（新たな BILAG-2004 カテゴリーA が 1 つ以上）、又は 2 つ以上の臓器系での新たな中程度の疾患活動（新たな BILAG-2004 カテゴリーB が 2 つ以上）と定義した（Isenberg et al 2011）。この評価項目は、フレアの年間発現率がプラセボ群と比較してアニフロルマブ群で低下するかどうかを評価するものであった。
  - 2000 例を超える SLE 患者のコホート研究（Lupus Patient Voices 2017）では、ほとんどの患者が多くのフレアを経験しており、治療にもかかわらず SLE のコントロールが最適ではなかったことを示唆している。そのため、全体的な疾患活動性をコントロールすることに加えて、フレア発現の割合を最小限に抑えることも、疾病からの負担を軽減させるのに重要である。重症度にかかわらず、患者が経験するフレアの数は、臓器障害の蓄積のリスクを増大させる（Ugarte-Gil et al 2015）。多くの試験から、疾患による障害が SLE 患者の生存及び健康関連の QoL に影響することが示されている。また、フレアは疾患活動性又はより強力な薬物治療の結果としての臓器障害の蓄積と関連しているため、医師は SLE におけるフレアの評価を重視する。このように、フレアの発現防止は、患者と処方者の双方にとって、SLE の重要な治療目標である。

その他の副次的評価項目

その他の副次的評価項目として、以下についてアニフロルマブ 300 mg 群とプラセボ群との差を検討した（多重性は考慮していない）。

- より高い改善基準を用いた SRI による疾患活動性の評価（SRI(5)～SRI(8)）（SRI(4)も副次的評価項目として 04 試験に含めた）。2 つの中間事象（治験薬の投与中止、及び評価前に制限薬剤を治験実施計画書で許容された範囲を超えて使用）に該当した患者は、これらの評価項目の解析から除外した。
- SRI 及び BICLA の個々の構成要素（BILAG-2004、SLEDAI-2K、PGA）。
- BICLA 及び SRI(4)の経時的変化。
- 効果の持続（MCR 及び PCR）。
  - MCR（Major clinical response）とは、BILAG-2004 のカテゴリーC（又はより軽度）の患者において投与 24 週目でカテゴリーA 又は B の新規病変が認められず、投与 24 週目～52 週目で BILAG-2004 のカテゴリーA 又は B の新規病変が認められない病状を維持している患者と定義した。
  - PCR（Partial clinical response）とは、投与 24 週目で BILAG-2004 カテゴリーB の病変が最大 1 つ（又はより軽度）で、投与 52 週目まで BILAG-2004 カテゴリーA の病変が認められず、またカテゴリーB の新規病変が 2 つ以上認められない病状を維持している患者と定義した。

なお、2 つの中間事象（治験薬の投与中止、及び評価前に制限薬剤を治験実施計画書で許容された範囲を超えて使用）に該当した患者は、MCR 及び PCR の評価に含めなかった。

- ベースライン時の腫脹関節数及び圧痛関節数が各 6 カ所以上の患者の部分集団では、投与 52 週目の腫脹関節数・圧痛関節数の 20%減少を、ベースライン時の腫脹関節数及び圧痛関節数が各 8 カ所以上の患者の部分集団では、投与 52 週目の腫脹関節数・圧痛関節数の 20%以上及び 50%以上の減少を評価した。2 つの中間事象（治験薬の投与中止、及び評価前に制限薬剤を治験実施計画書で許容された範囲を超えて使用）に該当した患者は、これらの評価項目の解析から除外した。
- 投与 52 週目における SLE 診断以降に発生した不可逆的な臓器障害（SLE 活動性又は治療又は併存疾患によって引き起こされる）を検証された SLICC/ACR SDI 指標を用いて評価した。

更に、05 試験では投与 52 週目の SRI(4)によるアニフロルマブ 150 mg とプラセボとの比較を別の副次的評価項目とした。

SLE 患者では、健康関連の QoL が低下する。QoL は、必ずしも疾患の活動性や臓器障害と強く相関しない独立したアウトカム指標と考えられ、医師が報告した従来の疾患活動性を補完する情報となる。PRO は、患者が日常生活の中でどのように感じ、又は活動できているかを直接示すエビデンスであり、SLE における重要な治療アウトカムである。患者からみたアニフロルマブの潜在的な治療ベネフットを評価するために、全体的健康感、身体機能、体の痛み、及び疲労に関する評価項目を含めた。更に、Medical Resource Use Questionnaire では、規定外のクリニック訪問、救急外来受診、入院、及び集中治療室滞在の詳細を記録した。

アニフロルマブの薬物動態、免疫原性及び薬力学を検討するために、アニフロルマブの血清中濃度及び薬物動態パラメータ、抗薬物抗体（ADA）、21 遺伝子を用いた I 型 IFN PD signature を、試験を通して規定の時点で測定した。疾患活動性の血清学的マーカー（抗 dsDNA 抗体、C3、C4、及び CH_{50}）も、試験を通して規定の時点で測定した。

制限薬剤の規則

MCR 及び PCR を除く上記の 2 値エンドポイント（binary endpoint）では、2 つの中間事象（治験薬の投与中止、及び評価前に制限薬剤を治験実施計画書で許容された範囲を超えて使用）に該当した患者は、評価項目の一部で非達成例として取り扱った。制限薬剤を評価項目に組み込む目的は、薬剤、特にステロイド及び免疫抑制薬の過剰使用など、有効性評価に影響を及ぼす可能性のある交絡因子を制御することであった。

以下の基本原則に則り、事前に制限薬剤に関する規則を定め、04 試験及び 05 試験の有効性評価に組み込んだ。以下に該当する患者は、以降のすべての疾患活動性評価で非達成例として取り扱った。

- 投与開始後 12 週間に、OCS 又は筋注ステロイドによるバースト及びそれに伴う減量を複数回要した、あるいはバースト開始後 14 日以内に投与 1 日目の用量まで減量されなかった患者。
- 投与 12 週目以降に、投与 1 日目を上回る OCS の増量が必要となった患者。
- 投与 40 週目～52 週目までの間に OCS の増量が必要となった患者。
- 投与 1 日目を上回る抗マラリア薬又は遅効性免疫抑制薬の増量が必要となった、又は抗マラリア薬又は遅効性免疫抑制薬を新たに開始した患者。

04 試験の盲検解除前に、05 試験データを確認した結果、05 試験における制限薬剤規則の詳細な規定（解析プログラムの仕様）の不備により、NSAID 使用例を誤って非達成例として取り扱っていたことが明らかとなった。前述のように、NSAID は事前に規定した制限薬剤の規則には含めておらず、その根拠として、免疫抑制薬や抗マラリア薬とは対照的に、NSAID は疾患修飾薬ではなく、症状緩和のための一時的な使用に限られる。1 年間にわたる SLE 患者を対象とした試験において、NSAID 使用の一時的な変更は、評価項目への大きな臨床的影響はなく、免疫抑制薬、抗マラリア薬、又はステロイドの変更ほど重要でないと考えられる。更に、投与 40 週目以降の OCS の増量は、事前に定めた規則に従った投与 40 週目ではなく、投与 1 日目の OCS 用量と比較していたため、投与 40 週目から 52 週目までに OCS を増量した患者を非達成例として取り扱っていなかったことが明らかとなった。これらの誤分類は、治験実施計画書及び治験責任医師に配布したガイダンスの意図と合致するものではなかった。

これらの誤分類が判明したことを契機に、すべての使用制限薬剤について、使用制限薬剤規則が治験実施計画書の意図に合致しているか、並びに臨床的に適切であるかについて見直しを行った。この見直しに基づき、非達成例に分類される制限薬剤の使用規則に対して追加の調整を行った。

使用制限薬剤に関する規則（解析プログラムの仕様）の変更内容は以下のとおりである。

訂正

- 投与 40 週目以降は、投与 40 週目の用量を上回る増量が必要となった患者を非達成例として取り扱った。05 試験における当初の規則では、投与 40 週目以降に投与 1 日目の用量と比較して非達成例の判定をしていた。
- NSAID の使用は、制限薬剤の規則に追加したが、投与 52 週目の疾患活動性の評価に影響を及ぼす可能性がある場合に限った。したがって、NSAID の使用は、評価の前 14 日以内に新たな NSAID の投与を開始し、かつ評価の前日に NSAID の使用が確認された場合のみ、投与 52 週目の疾患活動性の評価に影響すると考え、非達成例として取り扱った。

改訂

1 年間の試験期間中の薬剤使用に基づき、主な有効性の評価における交絡を避けつつ、より正確に達成例と非達成例の分類を行うため、追加の変更を行った。主な変更は以下のとおりである。

- 試験早期の OCS の用量変更が試験後期の疾患活動性評価に影響を及ぼすとは考えにくいため、患者を非達成例として取り扱う期間を制限することとした。実施内容は以下のとおりである：投与開始 12 週間以内に OCS 又は筋注ステロイドによるバースト及びそれに伴う減量を複数回要した患者、あるいはバースト開始後 14 日以内に投与 1 日目の用量まで減量されなかった患者は、ベースラインの用量に戻った後 12 週間は非達成例と分類した。なお、投与 12 週目以降に投与 1 日目を上回る OCS の増量が必要となった患者は、05 試験の事前に規定した規則と同様に、以降のすべての疾患活動性の評価において非達成例として取り扱った。
- しかしながら、投与 24 週目の前に以下の基準を満たす短期間の OCS 増量を行った場合は、疾患活動性への影響はないと判断し、非達成例とはしなかった。短期間の OCS 増量は、1 日あたり投与 1 日目の用量の 25%を超える増量、又は 1 日あたり投与 1 日目の用量を 5 mg/日超える増量のいずれかを増量の上限とし、期間は最長 3 日と定義した。

- 投与 40 週目前の抗マラリア薬又は遅効性免疫抑制薬の新たな使用又は増量は、短期間（14 日間以内）の場合は非達成例として取り扱わなかった。

改訂された制限薬剤の規則は、TULIP プログラムの外部運営委員会と共同で作成した。外部運営委員会は 04 試験及び 05 試験のデザインに最も適切な規則を構築し、それによりアニフロルマブの有効性をより実臨床に即した形で明らかにすることを可能にした。04 試験の統計解析計画書は、盲検解除前に改訂され、新しい規則を 04 試験のデータに適用した。これにより、04 試験の信頼性は維持された。

05 試験における以下の 2 組の試験結果は、第 5 部 3.5.1 項、05 試験の治験総括報告書及び本概要文 2.7.3.2.2.2 項に報告している。

- 事前に規定した制限薬剤の規則を適用した結果
- 上記の制限薬の規則の改訂を適用した事後的な結果

04 試験の事前に規定した制限薬剤の規則では、OCS 用量の変更に関して投与 40 週目来院翌日の変更を投与 40 週目の変更として含めるようプログラミング仕様に軽微な修正を加えた。これは、来院時の用量変更が来院翌日からの処方となっている場合があることから、投与 40 週目の来院時の OCS 用量変更として含めて捉えるために修正した。

04 試験で事前に規定した制限薬剤の規則は臨床的に最も適切と考えられたことから、05 試験にも適用した。これにより、04 試験と 05 試験の比較が可能となり、両試験のデータを統合することも可能となった。04 試験及び 05 試験における事前に規定した制限薬剤の規則及び改訂した制限薬剤の規則を用いた解析結果は、2.7.3.3.2 項に記載している。

05 試験の事前に規定した解析及び事後解析において、最初の制限薬剤の規則がどのように適用されたかについて、変更の根拠とともに第 5 部 3.5.1 項、05 試験の治験総括報告書 Appendix 12.1.13 に詳述している。05 試験の BICLA 及び SRI(4)のエンドポイントに対する改訂された規則の影響を評価する感度分析については、2.7.3.3.2.1.12 項に記載する。04 試験及び 05 試験の 52 週間の試験期間中に使用された制限薬剤の種類については、第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.1 表 1.1.7.9 を参照のこと。

04 試験の信頼性の確保

上記の評価項目及び使用制限薬剤に関する規則の変更は、04 試験のすべての患者が 52 週間の投与期間を完了し盲検解除する前に決定された。04 試験では、52 週間の投与期間中に既に収集されたデータ以外に追加データは必要なく、04 試験の信頼性は保護されていると考えられた。

2.7.3.1.2.1.8 04 試験及び 05 試験における有効性解析及び統計手法

有効性評価項目の統計解析は、各試験の統計解析計画書（第 5 部 3.5.1 項、04 試験の治験総括報告書 Appendix 12.1.9 及び第 5 部 3.5.1 項、05 試験の治験総括報告書 Appendix 12.1.9 を参照）と Integrated Efficacy Analysis SAP（第 5 部 3.5.3 項を参照）において事前に定義した。

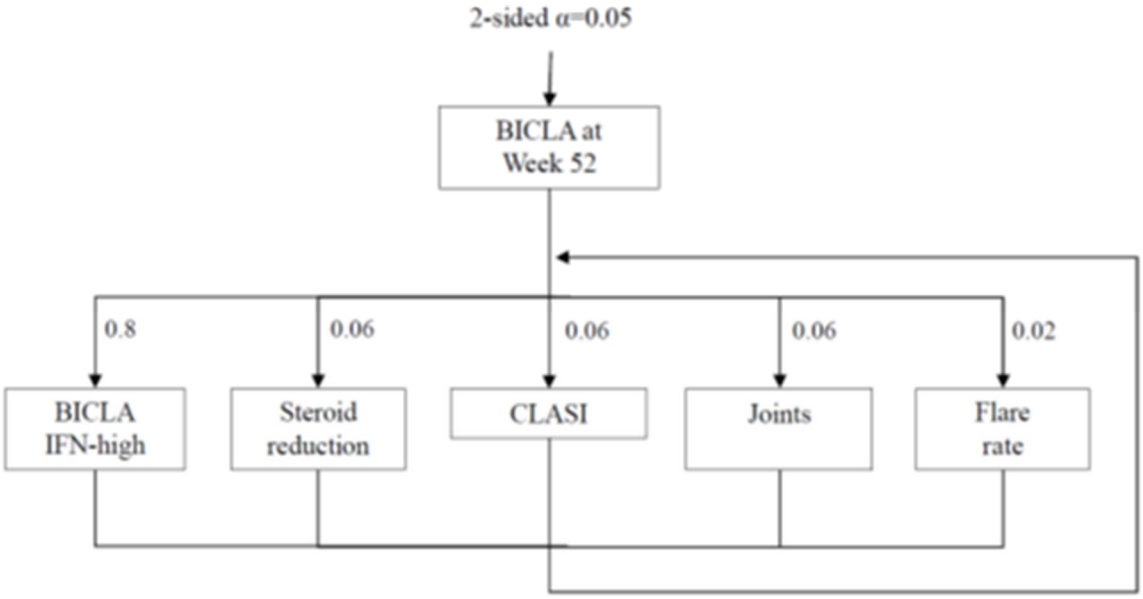
最大解析対象集団（FAS）を有効性データの主要解析集団とした。FAS は、無作為割付けされ、治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた患者と定義した。

04 試験における主要な estimand は、投与 52 週目で BICLA を達成した患者の割合におけるアニフロルマブ 300 mg とプラセボの差とした。本試験の対象集団は、許容可能な一定用量で SLE の標準治療を受けたにも関わらず中等症から重症の重症度を示す SLE 患者であった。治験薬の投

与中止及び制限されている薬剤の使用といった中間事象は好ましくない事象であるため、制限薬剤を治験実施計画書で許容された範囲を超えて使用した患者、及び理由を問わず治験薬を中止した患者は非達成例として取り扱った。

有効性の主要評価項目（投与 52 週目のアニフロルマブ 300 mg 群とプラセボ群の BICLA 達成率の差）により estimand を測定した。重要な副次的評価項目は以下の通りであった：IFNGS 検査スコア高値の患者における BICLA、ステロイド減量、投与 12 週目の CLASI、投与 52 週目の腫脹関節数・圧痛関節数の減少、及びフレアの年間発現率。主要評価項目において統計学的に有意な差が確認された場合には、重要な副次的評価 5 項目について検定を実施し、事前に規定した重み付けによる手法（Holm procedure 等）を使用して、強い意味で FWER（Family-Wise Error Rate）を両側 5%に制御した（図 2 参照）。重み付けは、個々の重要な副次的評価項目の estimand の検出力とそれらの相対的な臨床的重要性の組合せに基づいて選択した。

図 2　　04 試験における α リサイクリング



BICLA British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment; BILAG British Isles Lupus Assessment Group; CLASI Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index; IFN Interferon.

05 試験の主要目的は 04 試験と同じであり、主要評価項目には SRI(4)を用いた。重要な副次的評価項目は、2 つの試験で全く同じではなかった（04 試験及び 05 試験の主要評価項目及び重要な副次的評価項目については表 5 を参照のこと）。05 試験の主要な estimand も 04 試験と同様に構成されており、多重性を考慮した。

04 試験では、帰無仮説として BICLA を達成した患者の割合がアニフロルマブ 300 mg 群とプラセボ群で等しいと仮定し、対立仮説として、BICLA を達成した患者の割合がアニフロルマブ 300 mg とプラセボ群で異なると設定した。すなわち：

H0：BICLA を達成した割合における差（アニフロルマブ vs プラセボ）=0

Ha：BICLA を達成した割合における差（アニフロルマブ vs プラセボ）≠0。

05 試験でも同様に SRI(4)についての帰無仮説と対立仮説を設定した。

無作為割付けと同じ層別因子、すなわちスクリーニング時の疾患活動性（SLEDAI-2K が 10 点未満 vs 10 点以上）、投与 1 日目の OCS 用量（プレドニゾロン換算で 10 mg/日未満 vs 10 mg/日以上）、及びスクリーニング時の I 型 IFNGS 検査スコア（高値 vs 低値）を用いて、Cochran-Mantel-Haenszel 法により両試験における主要目的の評価を行った。

重要な副次的評価項目についても同様に解析したが、フレアの年間発現率は例外とし、負の二項回帰モデル（negative binomial regression model）を使用して解析した。共変量として投与群及び層別因子をモデルに含めた。追跡調査期間の対数は、曝露回数が異なる患者を調整するために、モデルにおけるオフセット変数として用いた。

04 試験と 05 試験の比較を可能にするため、05 試験では、04 試験と同じ制限薬剤の規則を用いて、制限薬剤の使用に基づく非達成例としての取り扱いを含む有効性エンドポイントを再解析した。したがって、2.7.3.3.2 項に並べて示した 05 試験の結果は、05 試験の治験総括報告書及び 2.7.3.2.2.2 項に示した結果と正確には一致しないことがある（制限薬剤の規則の詳細については 2.7.3.1.2.1.7 項を参照）。

2.7.3.1.2.2 第 II 相試験（CD-IA-MEDI-546-1013 試験）のデザイン

1013 試験は、SLE の標準治療に対する反応性が不十分な中等症から重症の SLE 成人患者を対象に、アニフロルマブの 2 種類の投与レジメンの有効性及び安全性を評価した国際共同、多施設、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験であった。本試験の対象患者は第 III 相試験の患者集団と概ね同様であった。SLE の標準治療に上乗せして、アニフロルマブ 300 mg、1000 mg 及びプラセボの Q4W IV 投与群に、1：1：1 の比で 15 カ国から 307 例が無作為に割付けられた（各 100 例、104 例、及び 103 例。うち 305 例が治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた）。薬力学、有効性、及び安全性の評価項目の用量反応関係を検討するために、十分に広い範囲の曝露が得られるように 2 つの用量を選択した。スクリーニング期間の後、患者にはアニフロルマブ又はプラセボを 48 週間（13 回投与）投与し、治験薬の最終投与の 4 週間後に評価を行った（投与 365 日目／投与 52 週目）。その後、患者は更に 8 週間試験を継続し、12 週間の安全性追跡調査を完了した。

第 III 相試験で行われたように、スクリーニング時の SLEDAI-2K スコア（10 点未満 vs 10 点以上）、投与 1 日目の OCS 用量（プレドニゾロン換算で 10 mg/日未満 vs 10 mg/日以上）、及びスクリーニング時の I 型 IFNGS 検査スコア（高値 vs 低値）によって層別割付けを実施した。

05 試験と同様に、1013 試験においても疾患活動性に対するアニフロルマブの効果は SRI(4)を用いて評価したが、SRI(4)基準を満たすためには OCS 減量も必須要件とし、主要評価項目はより早期の時点（投与 24 週目）で評価した。

- 投与 169 日目（投与 24 週目）での OCS 減量を伴う SRI(4)

副次的目的では以下を評価項目とし、投与 365 日目（投与 52 週目）におけるアニフロルマブの有効性をプラセボと比較検討した（多重性は考慮していない）。

- OCS 減量を伴う SRI(4)
- OCS 減量の維持

OCS 減量を伴わない BICLA 及び SRI(4)は、事前に規定した有効性の探索的評価項目とした。他の副次的目的は、試験集団におけるアニフロルマブの安全性プロファイルを明らかにし、アニフロルマブの薬物動態、免疫原性、及び薬力学を検討することであった。

標準治療薬は第 III 相試験とほぼ同じであり、減量が奨励された OCS を除いて、試験を通して用量は安定していた。

治験責任医師は、患者の疾患活動性によって許容される範囲で、投与 1 日目～113 日目、及び投与 169 日目～309 日目に OCS を減量することが可能であった。OCS の最低用量の要件は設けなかった。しかしながら、ステロイド減量は、主要評価項目及び副次的評価項目の構成要素であった。投与 85 日目までに OCS 用量をプレドニゾロン換算で 10 mg/日未満及び投与 1 日目の用量以下に減量できなかった患者、及び投与 169 日目まで OCS 用量を 10 mg/日未満及び投与 1 日目の用量以下に維持できなかった患者は、投与 169 日目の主要評価項目の非達成例として取り扱った。OCS 減量（投与 281 日目までに減量し、投与 365 日目まで維持）を伴う投与 365 日目の SRI(4)スコアの改善は、副次的評価項目とした。

副次的評価項目である OCS 減量の維持は、ベースラインで経口プレドニゾロン（又は相当量）10 mg/日以上の患者で、投与 365 日目（投与 52 週目）までに 7.5 mg/日以下まで減量できた患者の割合と定義した。

第 III 相試験と同様に薬剤の使用量について治験実施計画書で許容範囲を設定した。SLE 活動性が増加した患者には、投与 1 日目から 71 日目までに OCS 又はステロイドの筋肉内投与（プレドニゾロン換算で最大 40 mg/日）によるステロイドバーストを 1 回実施することが許可され、14 日以内に投与 1 日目以下の用量まで減量し、投与 71 日目までに完了することとした。患者はまた、投与 169 日目～281 日目に OCS 又はステロイドの筋肉内投与（プレドニゾロン換算で最大 20 mg/日）による追加のステロイドバーストを 1 回実施することが許可され、14 日以内に投与 169 日目の用量以下に減量し、投与 281 日目までに完了することとした。

04 試験及び 05 試験と同様に、1013 試験においても試験デザインに基づいて制限薬剤に関する規則を事前に定義し、有効性評価項目に組み込んだ。

- 患者は、以下の薬剤が必要な場合は、その後の疾患活動性のすべての評価で非達成例として取り扱った：抗マラリア薬又は遅効性免疫抑制薬の投与 1 日目の用量を上回る増量、抗マラリア薬又は遅効性免疫抑制薬の新規投与、又は試験期間中に静注ステロイドの使用。
- 以下の場合、投与 24 週目までの非達成例として取り扱った。すなわち、試験の最初の 10 週間に、OCS 又は関節内／筋肉内ステロイドのバースト及びそれに伴う減量を複数回必要とした場合、バーストの開始から 14 日間以内に投与 1 日目の用量まで減量されなかった場合、又は患者が投与 12 週目～24 週目の間に OCS の増量を必要とした場合。
- 以下の場合、投与 52 週目までの非達成例として取り扱った。すなわち、投与 24 週目～40 週目に OCS 又は関節内／筋肉内ステロイドのバースト及びそれに伴う減量を複数回必要とした場合、バーストの開始から 14 日以内に最低用量（投与 1 日目又は投与 24 週目）まで減量されなかった場合、又は患者が投与 40 週目～52 週目の間に OCS の増量を必要とした場合。

04 試験及び 05 試験とは異なり、1013 試験では、治験薬の投与を早期に中止した患者に対して、疾患活動性の評価継続を目的としたすべての規定来院日での再来院を依頼せず、追跡調査として 2 回の来院を完了するよう依頼した。患者は、早期中止時に最終評価として「投与 365 日目（投与 52 週目）」の来院を実施し、その後、「投与 396 日目（投与 56 週目）」及び「投与 422

日目（投与 60 週目）」に相当する追跡調査来院を 2 回実施した。12 週間の追跡調査期間中の有効性の主要評価項目の変化については、アニフロルマブの投与中止の影響をより深く解釈するため、2.7.3.3.2.6 項に記載する。

2.7.3.1.2.2.1　1013 試験における有効性の解析及び統計手法

有効性評価項目の統計解析は、事前に定義し、統計解析計画書に記載した（第 5 部 3.5.1 項、1013 試験の治験総括報告書 Appendix 16.1.9 を参照）。

修正 ITT 解析（mITT）集団を有効性データの主要解析対象集団とした。mITT 集団は、無作為割付けされ、治験薬の投与を 1 回以上受け、ベースラインで主要有効性評価に関連する項目の評価を受けた患者と定義した。無作為割付けされた投与群に従って解析した。

1013 試験では 05 試験と同様に、主要目的は SRI(4)を用いて評価したが、達成例の基準を満たすためには OCS 減量の達成も必須要件とし、主要評価時点はより早期の時点（投与 24 週目）とした。本試験は estimand の概念が導入される前に計画されたが、治験薬の投与中止及び制限薬剤の使用といった中間事象は、04 試験及び 05 試験（2.7.3.1.2.1.8 項を参照）と同様に考慮した。主要な比較は、アニフロルマブ 300 mg 群 vs プラセボ群、アニフロルマブ 1000 mg 群 vs プラセボ群であった。2 つの集団（全体集団及び I 型 IFNGS 検査スコアが高値の部分集団）内で 2 用量の主要評価項目を評価するために、両側検定で有意水準を 0.1 と設定した。FWER（family-wise type I error rate）は制御しなかった。達成例の割合はロジスティック回帰モデルを用いて解析した。無作為割付けは、04 試験及び 05 試験と同じ層別因子を用いて層別化し、モデルに因子として含めた。

04 試験及び 05 試験との比較を可能にするために、04 試験で用いた重要な評価項目について、1013 試験のデータを並べて示す（2.7.3.3.2 項を参照）。04 試験及び 05 試験で事前に規定した解析と一致させるために、Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いて達成例の割合を解析し、追跡期間をオフセット変数とした負の二項回帰モデルを使用してフレアの年間発現率を解析した。制限薬剤に関する規則は、1013 試験の試験デザインに基づいて事前に定義しており、試験の解析で考慮した。1013 試験の試験結果には、これらの事前に定義した規則を用いている（詳細については 2.7.3.3 項を参照のこと）。

2.7.3.1.2.2.2　非盲検試験（CD-IA-MEDI-546-1145 試験）のデザイン

1013 試験の投与期間及び追跡調査期間を完了した後、アニフロルマブ 300 mg IV Q4W の長期安全性及び忍容性を最長 3 年間検討するため、患者を非盲検試験（1145 試験）に組み入れた。治験実施計画書で最初に規定された用量は 1000 mg IV Q4W であったが、1145 試験の投与量は、1013 試験の中間データの母集団モデル解析に基づいて 300 mg に変更された。本試験の主要目的は、アニフロルマブ IV 投与の長期安全性及び忍容性を評価することであったが、SLEDAI-2K を用いた疾患活動性の評価を探索的評価項目に含めた。ただし、52 週間のプラセボ対照 1013 試験では SLEDAI-2K を 4 週間ごとに評価したのに対して、1145 試験では Adjudication は行わず、12 週ごとの評価であった。

これらの成績は 2.7.3.5 項に要約しており、アニフロルマブの持続的な効果を理解するのに役立つ。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 臨床試験一覧

本概要で参照する有効性を評価した試験の概略を表 6 に示す。

表 6　　臨床的有効性を評価した試験資料の概要表

試験番号 試験の種類	進捗状況	試験デザイン及び対照薬の種類	目的	組入れ対象の患者の診断名	治験薬、投与経路及び用法・用量	総症例数及び投与群別症例数	投与期間
第 III 相試験							
D3461C00004[a] (04 試験) 又は (TULIP 2)	完了 最終報告書	無作為化 (1:1) 二重盲検 プラセボ対照	主要目的：有効性 副次的目的：安全性及び忍容性、PK、免疫原性、PD 及び QoL	標準治療を受けている中等症から重症の SLE 患者	アニフロルマブ 300 mg 又はプラセボ IV 投与、Q4W	総数：365 例[b] 300 mg 群：181 例 プラセボ群：184 例	52 週間（13 回投与） 最終投与後 12 週間の追跡調査実施
D3461C00005[a] (05 試験) 又は (TULIP 1)	完了 最終報告書	無作為化 (1:2:2) 二重盲検 プラセボ対照	主要目的：有効性 副次的目的：安全性及び忍容性、PK、免疫原性、PD 及び QoL	標準治療を受けている中等症から重症の SLE 患者	アニフロルマブ 150 mg、 300 mg、 又はプラセボ IV 投与、Q4W	総数：457 例[c] 150 mg 群：93 例 300 mg 群：180 例 プラセボ群：184 例	52 週間（13 回投与） 最終投与後 12 週間の追跡調査実施
第 II 相試験							
CD-IA-MEDI-546-1013[d] （1013 試験） 又は (MUSE)	完了 最終報告書	無作為化 (1:1:1) 二重盲検 プラセボ対照	主要目的：有効性 副次的目的：安全性、PK、免疫原性、PD	標準治療を受けている中等症から重症の SLE 患者	アニフロルマブ 300 mg、 1000 mg 又はプラセボ IV 投与、Q4W	総数：307 例[e] 300 mg 群：100 例 1000 mg 群：104 例 プラセボ群：103 例	52 週間（13 回投与） 最終投与後 12 週間の追跡調査実施

[a] 04 試験及び 05 試験を完了した患者は、アニフロルマブ 300 mg IV Q4W を最長 3 年間投与する進行中の無作為化、二重盲検、プラセボ対照、長期継続投与試験（09 試験）に登録された。主要目的は、長期安全性及び忍容性である（中間安全性データは、「臨床的安全性 2.7.4 項」に要約している）。

[b] 持続的な治療の不遵守が認められた治験実施医療機関の 8 例を除く。

[c] 実施医療機関 1 施設に組入れられた 3 例を除く。同施設は治験薬による治療の不遵守によりすべての解析から除外した。

[d] 1013 試験の治療期及び追跡調査期間が完了した後、患者は非盲検試験（CD-IA-MEDI-546-1145 試験）に登録され、アニフロルマブ 300 mg IV Q4W の長期安全性及び忍容性を最長 3 年間（156 週間で最大 40 回投与）評価した。長期試験には、SLEDAI-2K スコアを用いた疾患活動性の 12 週間ごとの評価が含まれていた。

[e] プラセボ群に無作為に割り付けられた 1 例に対し、誤ってアニフロルマブ 1000 mg が 1 回投与された。安全性の解析では、この症例をアニフロルマブ 1000 mg 群に含めることとした。

IV = 静脈内、PD = 薬力学、PK = 薬物動態、Q4W = 4 週ごとに 1 回投与、QoL = 生活の質、SLE = 全身性エリテマトーデス。

2.7.3.2.2 個々の試験の叙述

2.7.3.2.2.1 第 III 相試験 D3461C00004 試験（04 試験）

活動性 SLE 患者を対象としたアニフロルマブの有効性及び安全性を検討する多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、第 III 相試験

主要目的：

投与 52 週目における BICLA を達成した患者の割合のプラセボとの差に基づき、疾患活動性におけるアニフロルマブ 300 mg の効果を評価する。

副次的目的：

以下の項目について、アニフロルマブ 300 mg のプラセボに対する効果を評価する：I 型 IFNGS 検査スコア高値の患者の部分集団における投与 52 週目の BICLA、ベースラインの OCS 用量が 10 mg/日以上の患者の部分集団において投与 40 週目で OCS 用量を 7.5 mg/日以下に減量し、かつ投与 52 週目まで 7.5 mg/日以下を維持した患者の割合、ベースラインの皮膚症状が中等度から重度（CLASI 活動性スコアが 10 点以上）の患者の部分集団において投与 12 週目の CLASI 活動性スコアが 50%以上減少した患者の割合、ベースラインで腫脹関節数が 6 カ所以上及び圧痛関節数が 6 カ所以上の患者の部分集団において投与 52 週目の腫脹関節数・圧痛関節数が 50%以上の減少した患者の割合、及び 52 週間のフレアの年間発現率。

主要安全性評価：

有害事象（注目すべき有害事象を含む）、安全性臨床検査、バイタルサイン、心電図、及び身体所見（クッシング様症状の評価を含む）。注目すべき有害事象は、重篤な非日和見感染、日和見感染、アナフィラキシー、悪性疾患、帯状疱疹、結核、インフルエンザ、血管炎（非 SLE 性）、及び独立判定委員会の判定に基づく主要心血管イベントとした。

試験デザイン：

多施設、国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験とした。スクリーニング期間終了後、アニフロルマブ 300 mg 又はプラセボのいずれかに 1：1 の比で割り付け、Q4W で計 13 回 IV 投与した。なお、投与期間を 52 週間と定義した。

対象集団：

SLE の標準治療にもかかわらず中等症から重症の活動性を示す ANA 陽性の SLE 患者 365 例を無作為割付けし、362 例に治験薬を投与した。アニフロルマブ 300 mg 群の 85.0%、プラセボ群の 71.4%が試験を完了した。

曝露量：

累積曝露量は、アニフロルマブ 300 mg 群がプラセボ群と比較して高かった（それぞれ 166.2 人・年 vs 155.5 人・年）。

有効性の結果：

主要評価項目が達成された。すなわち、投与 52 週目で BICLA による全体的な疾患活動性に関して、アニフロルマブ 300 mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意義のあるベネフィットを示した（表 8 参照）。また、重要な副次的評価項目（IFNGS 検査スコア高値の患者における BICLA 達成例の割合、ステロイド減量、皮膚病変の改善）に関して、アニフロルマブ 300 mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善を示した。

また、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群ではフレア発現率の低下が数値的に大きかったが、統計学的有意差は認められなかった。投与 52 週目において腫脹関節数及び圧痛関節数の臨床的に意義のある減少（50%以上）を達成した患者の割合に、プラセボ群との差は認められなかった。

薬物動態、薬力学、免疫原性の結果：

アニフロルマブを反復投与したとき、IFNGS 検査スコア高値の患者の薬物濃度は、低値の患者と比較して一貫して低かった。C_{trough}は投与 12 週目までに定常状態に到達すると考えられた。ベースラインで I 型 IIFNGS 検査スコアが高値であった患者では、アニフロルマブ 300 mg の初回投与後に 21 遺伝子の I 型 IFN PD signature の発現が低下した。I 型 IFN PD signature の発現低下は速やかであり、52 週間の投与期間にわたって維持された。治験薬投与開始後に発現した（治験薬により誘導又はブーストされた）（Treatment emergent［induced/boosted］）ADA は、アニフロルマブ 300 mg 群の 0.6%にのみに検出されたのに対し、プラセボ群では 5.6%に検出され、アニフロルマブに対する ADA 反応の特異的誘導はほとんどないか、全くないことが示唆された。同様に、ADA の持続的な陽性例はほとんど認められなかった（アニフロルマブ 300 mg 群 0.6%、プラセボ群 1.8%）。

04 試験の治験総括報告書の概要については「個々の試験のまとめ 2.7.6 項」を参照し、詳細は第 5 部 3.5.1 項、04 試験の治験総括報告書を参照のこと。

2.7.3.2.2.2　第 III 相 D3461C00005 試験（05 試験）

活動性 SLE 患者を対象とした 2 用量のアニフロルマブの有効性及び安全性を検討する多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、第 III 相試験

主要目的：

投与 52 週目における SRI(4)を達成した患者の割合のプラセボとの差に基づき、疾患活動性におけるアニフロルマブ 300 mg の効果を評価する。

副次的目的：

以下の項目についてアニフロルマブ 300 mg のプラセボに対する効果を評価する：I 型 IFNGS 検査スコア高値の患者の部分集団における投与 52 週目の SRI(4)、ベースラインの OCS 用量が 10 mg/日以上の患者サブグループにおいて投与 40 週目で OCS 用量を 7.5 mg/日以下に減量し、かつ投与 52 週目まで 7.5 mg/日以下を維持した患者の割合、ベースラインの皮膚症状が中等度から重度（CLASI 活動性スコアが 10 点以上）の患者の部分集団において投与 12 週目で CLASI 活動性スコアが 50%以上減少した患者の割合、投与 24 週目の SRI(4)、及び 52 週間のフレアの年間発現率。

主要安全性評価：

有害事象（注目すべき有害事象を含む）、安全性臨床検査、バイタルサイン、心電図、及び身体所見（クッシング様症状の評価を含む）。注目すべき有害事象は、重篤な非日和見感染、日和見感染、アナフィラキシー、悪性疾患、帯状疱疹、結核、インフルエンザ、血管炎（非 SLE 性）、及び独立判定委員会の判定に基づく主要心血管イベントとした。

試験デザイン：

多施設、国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験とした。スクリーニング期間終了後、アニフロルマブ 150 mg、300 mg、又はプラセボのいずれかに 1：2：2 の比で割り付け、Q4W で 52 週間（計 13 回投与）IV 投与した。

対象集団：

SLE の標準治療にもかかわらず中等症から重症の活動性を示す ANA 陽性の SLE 患者 457 例を無作為割付けし、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 例が治験薬の投与を受けた。このうちアニフロルマブ 150 mg 群の 80.6%、300 mg 群の 80.0%、プラセボ群の 79.3%が試験を完了した。

曝露量：

アニフロルマブ 300 mg 群とプラセボ群で累積曝露量は同程度であった（それぞれ 160.9 人・年及び 165.1 人・年）。アニフロルマブ 150 mg 群の累積曝露量は 83.3 人・年であった。

有効性の結果：

05 試験では主要評価項目（投与 52 週目で SRI(4)を達成した割合）は達成されなかったが、いくつかの重要な副次的評価項目（個々の疾患症状［CLASI による皮膚活動性、及び関節症状］並びに OCS 減量の維持）について、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で数値的に良好な結果が得られた（表 7 参照）。その他の副次的評価項目でも、2.7.3.3.2 項に記載したように、アニフロルマブ 300 mg のベネフィットが示唆された。

薬物動態、薬力学、免疫原性の結果：

アニフロルマブの薬物動態は 150～300 mg の用量範囲で非線形であった。初回投与時では、投与直後の血清中濃度（C_{max}）は概ね用量比例的に上昇したが、C_{trough}（投与 24 週目）は用量比を上回る増加を示した。IFNGS 検査スコアが高値の患者では、IFNGS 検査スコア低値の患者と比較して、アニフロルマブの血清中濃度がすべての来院で低かった。ベースラインで I 型 IFNGS 検査スコアが高値であった患者では、アニフロルマブ 150 mg 及び 300 mg の初回投与後に IFN PD signature の発現が減少し、52 週間以上維持された。300 mg 群で IFN PD signature の低下率が高かった。150 mg の用量での曝露量及び IFN PD signature 抑制は最適なものではなかった。ADA（ベースライン以降に ADA 陽性［treatment-induced］）及び持続性の ADA 陽性（陽性の初回判定から最終判定までの 16 週間以上の期間内の 2 時点以上において、又は最終測定時点において treatment-induced ADA が陽性）の発現率は低く、プラセボ群と同程度であった（アニフロルマブ 150 mg 群及び 300 mg 群の ADA 発現率はそれぞれ 2.2%及び 2.9%に対して、プラセボ群は 3.9%、アニフロルマブ 150 mg 群及び 300 mg 群での持続性 ADA 陽性率はそれぞれ 0%及び 1.8%に対して、プラセボ群では 2.3%）。このことから、アニフロルマブに対する ADA 反応の特異的誘導がほとんどないか、全くないことが示唆された。

05 試験の治験総括報告書の概要については「個々の試験のまとめ 2.7.6 項」を参照し、詳細は第 5 部 3.5.1 項、05 試験の治験総括報告書を参照のこと。

2.7.3.2.2.3 第 II 相 CD-IA-MEDI-546-1013 試験（1013 試験）

SLE 患者を対象としたアニフロルマブ（MEDI-546）の有効性及び安全性を検討する無作為化、第 II 相試験

主要目的：

投与 24 週目（投与 169 日目）で OCS を減量し、かつ SRI(4)を達成した患者の割合のプラセボとの差に基づき、アニフロルマブの有効性を検討する。

副次的目的：

投与 52 週目（投与 365 日目）におけるアニフロルマブの有効性、及び OCS 減量に対するアニフロルマブの効果をプラセボと比較検討する。また、アニフロルマブの安全性プロファイル、薬物動態、免疫原性、及び薬力学を評価する。

主要な安全性評価：

有害事象（注目すべき有害事象を含む）、安全性臨床検査、バイタルサイン、心電図、及び身体所見（クッシング様症状の評価を含む）。注目すべき有害事象は、結核の新規感染又は再活性化、悪性疾患、帯状疱疹、血管炎（非 SLE 性）、注入に伴う反応、過敏症、及びアナフィラキシーとした。

試験デザイン：

多施設、国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験とした。スクリーニング期間終了後、アニフロルマブ 300 mg、1000 mg 又はプラセボのいずれかに 1：1：1 の比で割り付け、Q4W で 52 週間（計 13 回投与）IV 投与した（投与 1 日目～337 日目［投与 48 週目］）。

対象集団：

SLE の標準治療に対する反応が不十分な慢性の中等症から重症の活動性を示す SLE 患者 307 例を無作為割付けし、305 例に治験薬を投与した。このうちアニフロルマブ 300 mg 群の 84.0%、1000 mg 群の 81.7%、及びプラセボ群の 74.8%が試験を完了した。

曝露量：

アニフロルマブの曝露量の平均値は、300 mg 群 3530.3 mg、1000 mg 群 10888.6 mg、プラセボ群 0.0 mg であった。

有効性の結果：

投与 24 週目（投与 169 日目）において OCS 減量を伴う SRI(4)を達成した患者の割合は、アニフロルマブ 300 mg 群で統計学的に有意に高く、本試験の主要評価項目は達成された。更にいくつかの臨床的に重要な副次的評価項目（投与 52 週目［投与 365 日目］における OCS 減量を伴う SRI(4)、OCS 減量の維持）でも、プラセボ群と比較してアニフロルマブ群で数値的に高く、アニフロルマブ 300 mg のベネフィットが示唆された（表 9 参照）。

薬物動態、薬力学、免疫原性の結果：

アニフロルマブの薬物動態は 300～1000 mg の用量範囲で非線形であった。反復投与によるアニフロルマブの累積は極めて小さかった。C_{trough} は 300～1000 mg の用量範囲で用量比を上回る増加を示した。アニフロルマブ 300 mg 群及び 1000 mg 群の IFNGS 検査スコア高値の患者では、85%を超える IFN PD signature の低下が投与 365 日目まで認められ、低下率は 1000 mg 群で数値的に高かった。プラセボ群では、IFN PD signature の低下は、いずれの時点においても認められなかった。アニフロルマブに対する ADA の発現率は低かった。本剤投与後に ADA 陽性となった患者は、アニフロルマブ 300 mg 群の 98 例中 5 例（5.1%）、1000 mg 群の 102 例中 2 例（2.0%）、プラセボ群の 99 例中 3 例（3.0%）であった。

1013 試験の治験総括報告書の概要については「個々の試験のまとめ 2.7.6 項」を参照し、詳細は第 5 部 3.5.1 項、1013 試験の治験総括報告書を参照のこと。

2.7.3.2.2.4 全 3 試験の主要な有効性の結果

04 試験及び 05 試験の主要な結果を表 7（事前に規定した制限薬剤の規則を用いた解析結果）、及び表 8（改訂した制限薬剤の規則を用いた解析結果）に示す。また、1013 試験の主要な結果を表 9 に示す。

表 7　　04 試験及び 05 試験の主要な有効性結果（05 試験の事前に規定した制限薬剤の規則を用いた解析：FAS）

Endpoint		Anifrolumab 300 mg n/N (response rate)	Placebo n/N (response rate)	Effect measure[a] with CI[b]	Nominal p-value	Adjusted p-value	Significant following multiplicity
Study 04							
Primary	BICLA at Week 52	70/180 (38.9)	48/182 (26.5)	12.4 (2.7, 22.0)	0.0118	NA	NA
Key secondary	BICLA in IFN test-high patients at Week 52	59/150 (39.4)	37/151 (24.7)	14.6 (4.2, 25.1)	0.0062	0.0077	Yes
	Maintained OCS tapering at Week 52	38/87 (43.4)	20/83 (24.1)	19.3 (5.2, 33.3)	0.0073	0.0243	Yes
	CLASI response at Week 12	20/49 (40.8)	9/40 (22.5)	18.3 (-0.9, 37.6)	0.0621	0.1415	No
	Joint reduction at Week 52	22/71 (30.9)	29/90 (31.9)	-1.0 (-15.6, 13.7)	0.8957	0.8957	No
	Annualized flare rate[c]	0.43	0.64	0.67 (0.48, 0.94)	0.0202	0.1415	No
Study 05							
Primary	SRI(4) at Week 52	65/180 (36.2)	74/184 (40.4)	-4.2 (-14.2, 5.8)	0.412	NA	No
Key secondary	SRI(4) in IFN test-high patients at Week 52	53/148 (35.9)	59/151 (39.3)	-3.4 (-14.4, 7.6)	0.549	0.6750	No
	Maintained OCS tapering at Week 52	42/103 (41.0)	33/102 (32.1)	8.9 (-4.1, 21.9)	0.180	0.6750	No
	CLASI response at Week 12	24/58 (41.9)	14/54 (24.9)	17.0 (-0.3, 34.3)	0.054	0.6750	No
	SRI(4) at Week 24	74/180 (41.5)	75/184 (40.9)	0.6 (-9.4, 10.6)	0.905	0.9050	No
	Annualized flare rate[c]	0.60	0.72	0.83 (0.60, 1.14)	0.258	0.6750	No

Derived from: Table 0000.199.1, Additional analysis resutls in Module 5.3.5.4.

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

[b] 95% CI.

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

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

BICLA British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment; CI Confidence interval; CLASI Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index; IFN interferon; N number of patients in treatment group; n number of patients with response; NA not applicable; OCS oral corticosteroids; SLEDAI-2K Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; SRI Systemic lupus erythematosus Responder Index; SRI(4) Systemic Lupus Erythematosus Responder Index of ≥ 4.

表 8　　04 試験及び 05 試験の主要な有効性結果（05 試験の改訂した制限薬剤の規則を用いた解析：FAS）

Endpoint		Anifrolumab 300 mg n/N (response rate)	Placebo n/N (response rate)	Effect measure[a] with CI[b]	Nominal p-value	Adjusted p-value	Significant following multiplicity
Study 04							
Primary	BICLA at Week 52	86/180 (47.8)	57/182 (31.5)	16.3 (6.3, 26.3)	0.0013	NA	NA
Key secondary	BICLA in IFN test-high patients at Week 52	72/150 (48.0)	46/151 (30.7)	17.3 (6.5, 28.2)	0.0018	0.0022	Yes
	Maintained OCS tapering at Week 52	45/87 (51.5)	25/83 (30.2)	21.2 (6.8, 35.7)	0.0040	0.0135	Yes
	CLASI response at Week 12	24/49 (49.0)	10/40 (25.0)	24.0 (4.3, 43.6)	0.0168	0.0392	Yes
	Joint reduction at Week 52	30/71 (42.2)	34/90 (37.5)	4.7 (-10.6, 20.0)	0.5469	0.5469	No
	Annualized flare rate[c]	0.43	0.64	0.67 (0.48, 0.94)	0.0202	0.0809	No
Study 05							
Primary	SRI(4) at Week 52	88/180 (49.0)	79/184 (43.0)	6.0 (-4.2, 16.2)	0.2477	NA	No
Key secondary	SRI(4) in IFN test-high patients at Week 52	75/148 (50.8)	63/151 (41.8)	9.0 (-2.2, 20.3)	0.1154	0.1443	No
	Maintained OCS tapering at Week 52	51/103 (49.7)	34/102 (33.1)	16.6 (3.4, 29.8)	0.0138	0.1443	No
	CLASI response at Week 12	25/58 (43.6)	14/54 (24.9)	18.7 (1.4, 36.0)	0.0341	0.1443	No
	SRI(4) at Week 24	85/180 (47.5)	80/184 (43.6)	3.9 (-6.2, 13.9)	0.4535	0.5162	No
	Annualized flare rate[c]	0.60	0.72	0.83 (0.60, 1.14)	0.2581	0.5162	No

Derived from: Table 0000.199.2, Additional analysis resutls in Module 5.3.5.4.

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

[b] 95% CI.

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

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

BICLA British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment; CI Confidence interval; CLASI Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index; IFN interferon; N number of patients in treatment group; n number of patients with response; NA not applicable; OCS oral corticosteroids; SLEDAI-2K Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; SRI Systemic lupus erythematosus Responder Index; SRI(4) Systemic Lupus Erythematosus Responder Index of ≥ 4.

表 9　　1013 試験の主要な有効性結果（FAS）

Endpoint		Anifrolumab 300 mg n/N (response rate)	Placebo n/N (response rate)	Effect measure[a] with CI[b]	Nominal p-value	Adjusted p-value	Significant following multiplicity
Study 1013							
Primary	SRI(4) + OCS tapering at Week 24	34/99 (34.3)	18/102 (17.6)	2.38 (1.33, 4.26)	0.014	NA	Yes, alpha 0.1 pre-specified
	SRI(4) + OCS tapering in IFN test-high patients at Week 24	27/75 (36.0)	10/76 (13.2)	3.55 (1.72, 7.32)	0.004	NA	Yes, alpha 0.1 pre-specified
Secondary	SRI(4) + OCS tapering at Week 52	51/99 (51.5)	26/102 (25.5)	3.08 (1.86, 5.09)	< 0.001	NA	NA
	SRI(4) + OCS tapering in IFN test-high patients at Week 52	39/75 (52.0)	15/76 (19.7)	4.30 (2.34, 7.91)	< 0.001	NA	NA
	Maintained OCS tapering at Week 52	31/55 (56.4)	17/64 (26.6)	3.59 (1.87, 6.89)	0.001	NA	NA
	Maintained OCS tapering in IFN test-high patients at Week 52	26/44 (59.1)	13/53 (24.5)	4.40 (2.12, 9.16)	< 0.001	NA	NA

Derived from: Table 11.4.1.1-1, Table 11.4.1.1-2, Table 11.4.1.1-3 study 1013 CSR in Module 5.3.5.1.

[a] For all binary endpoints, the effect measure is the odds ratios.

[b] 90% CI.

Full analysis set include all patients randomized who received at least one dose of investigational product, analyzed according to randomized treatment. Note that this was referred to as a ‘modified Intent-to-treat’ population in study 1013 CSR.

BICLA British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment; CI Confidence interval; CLASI Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index; IFN interferon; N number of patients in treatment group; n number of patients with response; NA not applicable; OCS oral corticosteroids; SLEDAI-2K Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; SRI Systemic lupus erythematosus Responder Index; SRI(4) Systemic Lupus Erythematosus Responder Index of ≥ 4.

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

アニフロルマブの臨床開発プログラムから、標準治療を受けているにもかかわらず、中等症から重症の重症度を示すSLE患者において、プラセボ群と比較して、アニフロルマブ300 mg Q4W群で全体的な疾患活動性が低下することを示す有効性の根拠となる十分なデータが得られた。有効性の主な評価は、3つの国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験（04試験、05試験、及び1013試験）のデータを用いて行った。これらの3試験は、52週間の投与期間をはじめとして試験デザインが極めて類似しており、対象集団も概ね同一で、一貫した選択／除外基準を用いて実施された。04試験からは、アニフロルマブの有効性を決定づける十分なエビデンスが得られた。1013試験の結果は第III相開発プログラムのデザイン検討に用いられた。そして、1013試験及び05試験結果は04試験の解析計画の検討に用いられ、04試験の結果を支持するエビデンスとなった。これら十分かつ適切に管理された3試験から、総合的なエビデンスが得られた。

本項では、04試験、05試験、及び1013試験の成績を比較できるように、04試験に関連する評価項目について可能な場合は3試験の結果を並べて示す。

04試験と05試験の試験デザインはほぼ同一であった。2.7.3.1.2.1.7項で述べたように、04試験と05試験の結果の比較及び両試験からのデータの統合を可能にするために、事前に規定した04試験の制限薬剤の規則を05試験にも適用している。これらの規則は、主要評価項目の定義、疾患活動性の主な評価時点、試験期間中の併用薬剤の使用に関する治験実施計画書に規定されたガイダンス（両試験とも概ね同じ）などの、試験デザインの主要な特徴に基づいて定義したものである。04試験の事前に規定した制限薬剤の規則は臨床的に適切なものであり、04試験の制限薬剤の規則の最終版を適用した05試験の結果は臨床的に意義があり、アニフロルマブの有効性を裏付ける重要なエビデンスとなる。なお、これらの結果は、05試験の治験総括報告書及び2.7.3.2.2.4項に記載した結果と正確に一致しない場合がある。

1013試験の結果には、制限薬剤に関して事前に規定した1013試験特有の規則を取り入れている。1013試験は、04試験及び05試験と試験デザインに多くの類似点があるが、ステロイド減量のタイミングや主要評価などの違いから、04試験の規則を1013試験に適用できなかった。例えば、04試験及び05試験のように、1013試験の主要評価項目は投与52週目ではなく、投与24週目で評価した。主要評価項目については、1013試験の投与12週目でOCS用量を10 mg/日未満に減量されている必要があったが、04試験及び05試験では主要評価項目に目標OCS用量は設定していなかった。1013試験では投与24週目～40週目の間にOCSの追加のステロイドバースト及びそれに伴う減量を許容したが、04試験及び05試験の投与12週目以降は投与1日目の用量を超えるOCSの増量は禁止した。

04試験及び05試験では、すべての達成例の割合をCochran-Mantel-Haenszel法を用いて層別解析した。一方、1013試験では、ロジスティック回帰モデルを用いて達成例の割合を解析した。そこで、本項では1013試験の達成例の割合を提示する際には、比較するために、Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）法を用いて、04試験及び05試験で事前に規定した解析法と一致させた。

併合解析

第III相試験併合解析の一部として、04試験及び05試験の結果を統合して示す（すなわち、04試験及び05試験の最大併合解析対象集団）。05試験のアニフロルマブ150 mg群のデータは、有効性の解析では統合しなかった。これらの試験では、主要目的及び重要な副次的目的に関する正式なエビデンスが個別に得られるように計画されたいた。一方で、これらの非常に類似した試験

デザインからデータを統合することにより、部分集団における治療効果のより正確な推定値を得ることができた。1013 試験の有効性データを統合することは、以下の理由から科学的に適切でないと考えた。すなわち、有効性の主要評価の評価時期（投与 24 週目）、OCS 減量の試行、試験中の併用薬剤使用のガイダンスなど、試験デザインに若干の違いがあった。

米国、欧州、ラテンアメリカ、アジア太平洋地域（本邦を含む）の患者は、アニフロルマブの SLE 臨床プログラムに多く参加している。04 試験では本邦を含むアジア諸国からの患者の割合が高かったが、05 試験では欧州の患者の割合が高かった。これらの試験間の差は大きくなく、併合解析を否定するものではないと考えられた。患者のベースラインの人口統計学的特性（2.7.3.3.1.3 項）、SLE 疾患特性（2.7.3.3.1.4 項）、及び標準治療薬（2.7.3.3.1.8 項）は試験間で類似していた。

患者背景のデータ及び主要評価項目、重要な副次的評価項目、及び選択されたその他の副次的評価項目のデータを統合した。有効性評価項目の統合については、Integrated Efficacy Analysis SAP（第 5 部 3.5.3 項を参照）に記載している。併合解析を実施した場合、各試験での層別因子に加えて試験（04 試験又は 05 試験）を層別因子として含めた。併合解析では、制限薬剤に関する 04 試験の規則を用いた。

解析対象集団

各試験の解析対象集団は以下のように定義した。

- すべての患者による解析対象集団は、本試験に登録されたすべての患者で構成され、患者の内訳及びスクリーニング不適格症例の報告に用いた。
- FAS は、本試験に無作為割付けされ治験薬の投与を少なくとも 1 回受けたすべての患者で構成され、有効性データの報告に用いた。

無作為割り付けされた投与群に従って解析し、04 試験で 362 例、05 試験で 457 例（アニフロルマブ 150 mg 群の 93 例を含む）、1013 試験で 305 例（アニフロルマブ 1000 mg 群の 104 例を含む）が FAS に含まれた（表 10 参照）。

第 III 相試験併合解析に用いた解析対象集団は、アニフロルマブ 150 mg 群に無作為割付けされた患者を除いた 04 試験及び 05 試験の FAS とした（アニフロルマブ 300 mg 群計 360 例、プラセボ群計 366 例）（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.1 表 1.1.1.2 を参照）。

05 試験では 2 回のデータベースロックを実施した。

- 投与 52 週目のデータベースロック：最後の患者が投与 52 週目の来院を完了したとき、データベース内で利用可能なすべてのデータはコード化、検証、署名、固定され、これらのデータのクリーンファイルが宣言され、試験は盲検解除された。
- 最終データベースロック：追跡調査期間の最終の患者の最終の来院が終了後、残りのデータ（投与 52 週目でロックされたデータを除く）もすべて固定された。

投与 52 週目でロックされたデータベースの結果は、05 試験の治験総括報告書に記載している。最終的にロックされたデータベースの結果は、本概要及び第 5 部 3.5.3 項に記載している。

04 試験データベースロックは最終データベースロックの 1 回のみであった。

第 III 相試験統合データベースは、2 試験の最終データベースロック後に構築した。

2.7.3.3.1 試験対象集団

本項の目的は、3 試験の試験集団における患者の内訳、人口統計学的特性、及びその他のベースライン特性を検討することである。患者の内訳は 3 試験のすべての投与群から構成されるが、その他の要約はすべてアニフロルマブ 300 mg 群とプラセボ群に限定している（アニフロルマブ 150 mg 群の概要は第 5 部 3.5.1 項、05 試験の治験総括報告書を参照し、アニフロルマブ 1000 mg 群の概要は第 5 部 3.5.1 項、1013 試験の治験総括報告書を参照のこと）。

2.7.3.3.1.1 臨床試験における患者の内訳

第 III 相試験 2 試験（04 試験及び 05 試験）に合計 1496 例が組み入れられ、第 II 相試験（1013 試験）には 626 例が組み入れられた。

04 試験の計 365 例と 05 試験の計 457 例が適格性基準を満たし、28 カ国の 219 施設で無作為に割り付けられた（表 10、及び第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.1 表 1.1.2.1 を参照）。1013 試験では 14 カ国の 73 施設で計 307 例が無作為に割り付けられた（表 11 参照）。試験期間中（盲検解除前）に、04 試験及び 05 試験の各 1 施設で治験実施計画書に規定された手技の遵守違反が継続していたことが判明したため、これらの施設では試験を中止した。これら 2 施設で無作為割付けされた 11 例をすべて FAS から除外することとし、統計解析計画書に記載した（第 5 部 3.5.1 項、04 試験の治験総括報告書 6.1 項、及び 05 試験の治験総括報告書 6.1 項を参照）。これらの除外例から得られた主要なデータは、それぞれの治験総括報告書に記載している。

04 試験の 3 例（アニフロルマブ 300 mg 群 1 例、プラセボ群 2 例）及び 1013 試験の 2 例（アニフロルマブ 300 mg 群 1 例、プラセボ群 1 例）は無作為割付けされたが、治験薬は投与されなかった（表 10 及び表 11 参照）。これらの患者は FAS に含めなかった。

3 試験を通して、治験薬投与を完了した割合は同程度であった（04 試験 78.2%、05 試験 80.1%、及び 1013 試験 80.1%）（表 10 及び表 11 参照）。04 試験及び 1013 試験では、治験薬の投与中止例は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で少なかった（04 試験アニフロルマブ 300 mg 群 15.0%及び 28.6%、1013 試験各 16.0%及び 25.2%）。05 試験では、治験薬の投与中止例は投与群間で同程度であった（アニフロルマブ 150 mg 群 19.4%、300 mg 群 19.4%、プラセボ群 20.7%）。04 試験及び 05 試験では、効果不十分による中止例は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で少なかった（1013 試験では中止例はなかった）。04 試験及び 1013 試験では、患者の自由意思による脱落／同意の撤回は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で少なかった。

1013 試験では、治験実施計画書に従い、治験薬の投与を中止した患者は同時に試験を中止した。治験薬の投与中止に関して特別にデータを収集したわけではないが、本試験の試験デザイン上の特徴を考慮すると、52 週間の投与期間終了後の追跡調査期間中に試験を中止した患者を除いて、大多数の患者で治験薬の投与中止は試験中止と同じであった。したがって、1013 試験については、試験を中止した患者の割合を、治験薬の投与を中止した患者の割合とみなして本概要で考察する。

表 10　　患者の内訳（04 試験及び 05 試験の全患者集団）

	Number (%) of patients						
	Study 04			Study 05			
Patient disposition	Anifrolumab 300 mg	Placebo	Total	Anifrolumab 150 mg	Anifrolumab 300 mg	Placebo	Total
Patients enrolled [a]	NA	NA	649	NA	NA	NA	847
Patients randomized [b]	181	184	365 (56.2)	93	180	184	457 (54.0)
Patients in the full analysis set [c]	180	182	362	93	180	184	457
Patients who completed the study [d]	156 (86.7)	136 (74.7)	292 (80.7)	76 (81.7)	146 (81.1)	148 (80.4)	370 (81.0)
Patients withdrawn from the study	24 (13.3)	46 (25.3)	70 (19.3)	17 (18.3)	34 (18.9)	36 (19.6)	87 (19.0)
Patients who completed Week 52 [e]	162 (90.0)	145 (79.7)	307 (84.8)	80 (86.0)	153 (85.0)	157 (85.3)	390 (85.3)
Patients withdrawn from the study before Week 52	18 (10.0)	37 (20.3)	55 (15.2)	13 (14.0)	27 (15.0)	27 (14.7)	67 (14.7)
Patients who completed investigational product [f]	153 (85.0)	130 (71.4)	283 (78.2)	75 (80.6)	145 (80.6)	146 (79.3)	366 (80.1)
Patients discontinued investigational product	27 (15.0)	52 (28.6)	79 (21.8)	18 (19.4)	35 (19.4)	38 (20.7)	91 (19.9)
Adverse event	5 (2.8)	14 (7.7)	19 (5.2)	6 (6.5)	13 (7.2)	8 (4.3)	27 (5.9)
Condition under investigation worsened	2 (1.1)	4 (2.2)	6 (1.7)	1 (1.1)	1 (0.6)	4 (2.2)	6 (1.3)
Lack of efficacy	2 (1.1)	12 (6.6)	14 (3.9)	3 (3.2)	3 (1.7)	9 (4.9)	15 (3.3)
Lost to follow-up	2 (1.1)	3 (1.6)	5 (1.4)	0	0	2 (1.1)	2 (0.4)
Severe non-compliance to protocol	0	1 (0.5)	1 (0.3)	2 (2.2)	0	2 (1.1)	4 (0.9)
Withdrawal by patient	7 (3.9)	16 (8.8)	23 (6.4)	5 (5.4)	15 (8.3)	13 (7.1)	33 (7.2)
Other	9 (5.0)	2 (1.1)	11 (3.0)	1 (1.1)	3 (1.7)	0	4 (0.9)
Patients continued to study 09 [g]	133 (73.9)	104 (57.1)	237 (65.5)	69 (74.2)	126 (70.0)	129 (70.1)	324 (70.9)

Source: Table 1.1.1.1, Appendix 2.7.3.6.1 in Module 5.3.5.3.

[a] Informed consent received.

[b] Percentages are based upon all enrolled patients.

[c] The full analysis set comprises all randomized patients who received at least one dose of investigational product. In study 04, 1 patient in the anifrolumab 300 mg group and 2 patients in placebo group who were randomized, did not receive treatment with investigational product.

[d] Completion of the studies is based upon the number of patients who completed Week 52 (Visit 14) and either continued to study 09, the long-term extension study, or completed Follow-up Visit 2 regardless of number of doses of investigational product that were received.

[e] Completion of Week 52 is based upon the number of patients completing up to and including Week 52 (Visit 14) regardless of number of doses of investigational product that were received.

[f] Completion of investigational product is based upon the number of patients completing treatment with investigational product up to and including Week 48 (Visit 13.)

[g] Continuation to study 09, the long-term extension study, is based on the Week 52 status of the eCRF.

If not stated otherwise, percentages are based upon all patients in the full analysis set within the respective study and treatment group.

Note that for study 05, there are some slight differences between the results in this table and the corresponding results in the study 05 CSR. This is because of slight differences in the final-lock database and the Week 52-lock database used for the CSR.

N Number of patients in treatment group; NA Not applicable; eCRF Electronic case report form.

表 11　　患者の内訳（1013 試験の無作為割付け患者）

Patient disposition	Number (%) of patients			
	Anifrolumab 300 mg	Anifrolumab 1000 mg	Placebo	Total
Patients randomized	100	104	103	307
Patients in the full analysis set [a]	99	104	102	305
Patients who completed the study[b]	84 (84.0)	85 (81.7)	77 (74.8)	246 (80.1)
Patients who did not complete the study[b]	16 (16.0)	19 (18.3)	26 (25.2)	61 (19.9)
Reasons for not completing the study				
Death	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)
Lost to follow-up	2 (2.0)	2 (1.9)	4 (3.9)	8 (2.6)
Withdrawal of consent	3 (3.0)	8 (7.7)	11 (10.7)	22 (7.2)
Other	11 (11.0)	8 (7.7)	11 (10.7)	30 (9.8)
Sponsor decision	1	4	4	9
Patient choice/patient moved	1	1	2	4
Investigator decision	1	0	0	1
AE/SAE	1	1	2	4
Received prohibited medication	0	0	1	1
Missed first follow-up visit/did not complete all 3 follow-up visits	5	2	2	9
Inadequate venous access	2	0	0	2

Derived from Table 10.1.1-1 and Table 11.1-1 in study 1013 CSR in Module 5.3.5.1.

[a] Referred to as ‘mITT population’ in the study 1013 CSR.

[b] Patients who completed/discontinued investigational product also discontinued the study per protocol.

AE Adverse event; CSR Clinical study report; mITT Modified intent-to-treat; SAE Serious adverse event.

2.7.3.3.1.2　　治験実施計画書からの逸脱

少数の患者で治験実施計画書からの重要な逸脱が認められており（ICH E3 1995 で定義）、04 試験及び 05 試験の FAS でそれぞれ 3.9%（14/362 例）及び 3.9%（18/457 例）、1013 試験では 3.3%（10/307 例）であった。総じて、最も多かった治験実施計画書からの重要な逸脱は、薬物動態用採血の実施時期、治験薬、選択基準、治験責任医師の監督／委任／訓練に関連するもの、及び「その他の理由」であった。治験実施計画からの重要な逸脱の発生割合及び種類は、投与群間でともに類似していた。治験実施計画書に規定された試験手技の不遵守（2.7.3.3.1.1 項を参照）が継続したために試験を中止した 2 施設の 11 例を除き、治験実施計画書からの逸脱により FAS から除外された患者はいなかった。試験実施や患者の安全性の観点から、治験実施計画書からの逸脱に関する懸念事項は特にないと考えられた。また、治験実施計画書からの逸脱の数と種類は、試験結果に影響しないと考えられた。

治験実施計画書からの重要な逸脱の詳細については、第 5 部 3.5.1 項、04 試験の治験総括報告書 6.2 項、及び 05 試験の治験総括報告書 6.2 項、1013 試験の治験総括報告書 10.2 項をそれぞれ参照のこと。

2.7.3.3.1.3 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

患者の人口統計学的特性は 3 試験間で概ね類似しており、対象とする患者集団、すなわち標準治療を受けているにもかかわらず中等症から重症の重症度を示す SLE 患者集団を代表していた（表 12 参照）。平均年齢は 39.1～43.1 歳、ほぼすべての患者が女性（91.2～93.9%）であり、約 40%の患者でボディ・マス・インデックス（BMI）が 28 kg/m^2 以上であった（表 12 参照）。総じて、すべての人種が十分に集められていた。

3 試験のいずれとも、すべての地理的地域に在住の患者が参加していた（表 12 参照）。試験間のわずかな相違の 1 つは、地理的分布であった。

- 04 試験はアジア太平洋地域に在住の患者の割合（14.6%）が 05 試験（5.3%）及び 1013 試験（5.9%）と比較して高く、日本人患者が参加した唯一の試験であった。
- 05 試験は欧州に在住の患者の割合（37.9%）が 04 試験（26.8%）及び 1013 試験（25.6%）と比較して高かった。
- 1013 試験はラテンアメリカに在住の患者の割合（36.7%）が 04 試験（18.5%）及び 05 試験（13.6%）と比較して高かった。

米国／カナダに在住の患者の割合は 3 試験とも同程度（約 1/3）であった。

地理的分布の詳細は、04 試験及び 05 試験については、第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.1 表 1.1.3.1 を参照のこと。1013 試験については、第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.8 表 0001.143.3 を参照のこと。

第 III 相試験併合解析集団の特性については、第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.1 表 1.1.3.2 を参照のこと。

表 12　　人口統計学的特性（FAS）

		Study 04		Study 05		Study 1013	
Demographic Characteristic		Anifrolumab 300 mg (N = 180)	Placebo (N = 182)	Anifrolumab 300 mg (N = 180)	Placebo (N = 184)	Anifrolumab 300 mg (N = 99)	Placebo (N = 102)
Age (years)	n	180	182	180	184	99	102
	Mean	43.1	41.1	42.0	41.0	39.1	39.3
	SD	11.95	11.47	11.99	12.30	11.9	12.9
	Median	44.0	42.0	40.5	41.0	38.0	39.0
	Minimum	18	19	18	18	19	18
	Maximum	69	66	68	69	65	65
Age subgroups[a], n (%)	< 18 years	0	0	0	0	NA	NA
	≥ 18 to < 65 years	175 (97.2)	181 (99.5)	169 (93.9)	178 (96.7)	NA	NA
	≥ 65 years	5 (2.8)	1 (0.5)	11 (6.1)	6 (3.3)	NA	NA
Sex, n (%)	Female	168 (93.3)	170 (93.4)	165 (91.7)	171 (92.9)	93 (93.9)	93 (91.2)
	Male	12 (6.7)	12 (6.6)	15 (8.3)	13 (7.1)	6 (6.1)	9 (8.8)
BMI[b], n (%)	≤ 28 kg/m^2	107 (59.4)	114 (62.6)	98 (54.4)	109 (59.2)	NA	NA
	> 28 kg/m^2	73 (40.6)	68 (37.4)	82 (45.6)	75 (40.8)	NA	NA
Race[c], n (%)	White	110 (61.1)	107 (58.8)	125 (69.4)	137 (74.5)	35 (35.4)	41 (40.2)
	Black or African American	17 (9.4)	25 (13.7)	29 (16.1)	23 (12.5)	19 (19.2)	12 (11.8)
	Asian	30 (16.7)	30 (16.5)	11 (6.1)	5 (2.7)	3 (3.0)	13 (12.7)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0	0
	American Indian or Alaska Native	4 (2.2)	1 (0.5)	0	1 (0.5)	4 (4.0)	0
	Other	11 (6.1)	11 (6.0)	15 (8.3)	18 (9.8)	37 (37.4)	35 (34.3)
	Missing/multiple categories checked	8 (4.4)	8 (4.4)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
Geographic region[d], n (%)	Asia-Pacific	27 (15.0)	26 (14.3)	11 (6.1)	6 (3.3)	2 (2.0)	10 (9.8)
	Europe	51 (28.3)	46 (25.3)	64 (35.6)	76 (41.3)	20 (20.2)	25 (24.5)
	Latin America	35 (19.4)	32 (17.6)	24 (13.3)	25 (13.6)	39 (39.4)	37 (36.3)

表 12　　人口統計学的特性（FAS）

		Study 04		Study 05		Study 1013	
Demographic Characteristic		Anifrolumab 300 mg (N = 180)	Placebo (N = 182)	Anifrolumab 300 mg (N = 180)	Placebo (N = 184)	Anifrolumab 300 mg (N = 99)	Placebo (N = 102)
	USA/Canada	64 (35.6)	68 (37.4)	75 (41.7)	72 (39.1)	37 (37.4)	28 (27.5)
	Rest of world	3 (1.7)	10 (5.5)	6 (3.3)	5 (2.7)	1 (1.0)	2 (2.0)

Derived from Table 1.1.3.1 and Table 1.1.3.5, Appendix 2.7.3.6.1 in Module 5.3.5.3; Table 11.2.1-1 in study 1013 CSR in Module 5.3.5.1; Table 0001.143.3, Appendix 2.7.3.6.8 in Module 5.3.5.3.

[a] Study 1013: ≤ 45 years, 67.7% anifrolumab 300 mg and 70.6% placebo group; > 45 years 32.3% anifrolumab 300 mg and 29.4% placebo.

[b] Study 1013 Mean (SD) BMI: 26.58 (5.87) anifrolumab 300 mg group; 26.12 (6.64) placebo group.

[c] Study 1013 Race ‘other’: patients from Latin America [mestizo or mestiza] who did not identify with the race definitions provided.

[d] **Asia-Pacific**: Australia, Japan, New Zealand, South Korea, Singapore, Taiwan
Europe: Belgium, Bulgaria, Czech Republic, France, Germany, Hungary, Italy, Lithuania, Poland, Romania, Russia, Spain, Ukraine, United Kingdom
Latin America: Argentina, Brazil, Chile, Colombia, Mexico, Peru
Rest of world: India, Israel, South Africa

Percentages are based upon all patients in the full analysis set within the respective study and treatment group.

BMI Body mass index; CSR Clinical study report; n Number of patients in analysis; N Number of patients in treatment group; NA Not available; SD Standard deviation; USA United States of America.

2.7.3.3.1.4　　ベースラインの SLE 疾患特性

選択／除外規準は試験間で一貫しており、ベースラインの SLE 疾患特性は概ね類似し、中等症から重症の活動性を示す SLE 集団と概ね一致していた（表 13 及び表 14 参照）。しかしながら、05 試験の患者は、活動性がより高いことを意味する平均 PGA スコアが高く、中等度から重度の皮膚病変（CLASI 活動性スコアが 10 点以上、及び BILAG の皮膚粘膜系項目でカテゴリーA）が多く、特にアニフロルマブ 300 mg 群で多かった。それ以外では、ベースラインの疾患特性は投与群間で概ね同様であった。

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

患者は多臓器病変を有し、ベースラインで最も多かった臓器系症状は筋骨格系及び皮膚粘膜の症状であった（表 14 参照）。患者の大多数は、これらの症状の 1 つ又は両方を有していた。ほぼすべての患者が活動性の皮膚病変（CLASI 活動性スコアが 0 点を超える）を有し、平均 CLASI 活動性スコアは 6.7～8.5 点であり、患者の 22.0～32.2%に中等度から重度の皮膚病変（CLASI 活動性スコアが 10 点以上）が認められた（表 13 参照）。試験を通して、患者の大多数は活動性の関節症状を有し、患者の 88.9～92.4%に関節の腫脹（腫脹関節数の中央値は 5.0～7.0 カ所）、93.3～100%に関節の圧痛が認められた（圧痛関節数の中央値は 7.0～11.0 カ所）。

ベースラインにおける免疫学／血清学的特性は試験間で類似していた。患者の大多数（74.5～83.3%）は、スクリーニング時に I 型 IFNGS 検査スコアが高かった（表 13 参照）。すべての患者で ANA 陽性が要件であったが、ベースラインの成績は以下のとおりであった。

- 大部分の患者（88.9～99.0%）で ANA 陽性であった。
- 04 試験及び 05 試験（マルチプレックスアッセイを使用）の 40.1～47.8%、1013 試験（dsDNA 抗体検出するのに最も特異性の高い Farr アッセイを使用）の 72.2～80.5%が抗 dsDNA 抗体陽性であった。なお、1013 試験ではマルチプレックスアッセイも用いたが、04 試験及び 05 試験で用いたマルチプレックスアッセイとはカットオフ値が異なる別のタイプのアッセイ系であった。
- 補体 C3 濃度は 28.3～42.2%で低値であった。
- 補体 C4 濃度は 19.4～27.2%で低値であった。

第 III 相試験併合データのベースラインの SLE 疾患特性については、第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.1 表 1.1.4.2 を参照のこと。

表 13　　ベースラインの SLE 疾患特性（FAS）

		Study 04		Study 05		Study 1013	
SLE disease characteristic at baseline[a]		Anifrolumab 300 mg (N = 180)	Placebo (N = 182)	Anifrolumab 300 mg (N = 180)	Placebo (N = 184)	Anifrolumab 300 mg (N = 99)	Placebo (N = 102)
SLEDAI-2K score	< 10 points, n (%)	51 (28.3)	51 (28.0)	55 (30.6)	49 (26.6)	40 (40.4)	41 (40.2)
	≥ 10 points, n (%)	129 (71.7)	131 (72.0)	125 (69.4)	135 (73.4)	59 (59.6)	61 (59.8)
	n	180	182	180	184	99	102
	Mean (SD)	11.4 (3.64)	11.5 (3.88)	11.3 (4.04)	11.5 (3.50)	10.7 (3.7)	11.1 (4.4)
	Median	11.0	10.0	10.0	10.5	10.0	10.0
	Min, max	6, 25	4, 26	4, 32	6, 24	6, 24	6, 29
Clinical SLEDAI-2K score	n	180	182	180	184	99	102
	Mean (SD)	8.9 (2.94)	8.9 (2.83)	9.0 (2.93)	8.9 (2.63)	8.9 (NA)	9.0 (NA)
	Median	8.0	8.0	8.0	8.0	NA	NA
	Min, max	4, 18	4, 18	4, 20	4, 18	NA	NA
BILAG-2004 global score	n	180	182	180	184	99	102
	Mean (SD)	18.6 (4.72)	19.0 (5.00)	19.8 (6.28)	18.9 (5.45)	19.6 (5.7)	19.8 (5.8)
	Median	17.0	18.0	18.0	17.5	18.0	20.0
	Min, max	3, 33	9, 33	2, 40	4, 33	9, 36	2, 36
BILAG organ system scoring (Overall)	At least one A, n (%)	81 (45.0)	95 (52.2)	93 (51.7)	84 (45.7)	52 (52.5)	49 (48.0)
	No A and at least 2 Bs, n (%)	91 (50.6)	78 (42.9)	79 (43.9)	84 (45.7)	41 (41.4)	48 (47.1)
	No A and < 2Bs, n (%)	8 (4.4)	9 (4.9)	8 (4.4)	16 (8.7)	6 (6.1)	5 (4.9)
PGA score	n	180	182	180	184	99	102
	Mean (SD)	1.68 (0.411)	1.76 (0.397)	1.87 (0.399)	1.84 (0.383)	1.86 (0.39)	1.77 (0.44)
	Median	1.60	1.70	1.90	1.90	1.90	1.80
	Min, max	0.8, 2.8	0.9, 2.6	1.0, 2.7	0.6, 2.8	0.9, 2.6	0.8, 2.8
CLASI activity score	< 10, n (%)	131 (72.8)	142 (78.0)	122 (67.8)	130 (70.7)	72 (72.7)	76 (74.5)
	≥ 10, n (%)	49 (27.2)	40 (22.0)	58 (32.2)	54 (29.3)	27 (27.3)	26 (25.5)
	0, n (%)	6 (3.3)	12 (6.6)	6 (3.3)	6 (3.3)	0	1 (1.0)
	> 0, n (%)	174 (96.7)	170 (93.4)	174 (96.7)	178 (96.7)	99 (100)	101 (99.0)

表 13　　ベースラインの SLE 疾患特性（FAS）

		Study 04		Study 05		Study 1013	
SLE disease characteristic at baseline[a]		Anifrolumab 300 mg (N = 180)	Placebo (N = 182)	Anifrolumab 300 mg (N = 180)	Placebo (N = 184)	Anifrolumab 300 mg (N = 99)	Placebo (N = 102)
	n	180	182	180	184	99	102
	Mean (SD)	8.3 (7.94)	7.6 (7.75)	8.5 (7.26)	8.1 (6.66)	7.5 (6.3)	6.7 (5.1)
	Median	6.0	5.5	6.0	6.0	5.0	5.0
	Min, max	0, 51	0, 52	0, 41	0, 35	1, 36	0, 26
Active joint count	0, n (%)	22 (12.2)	19 (10.4)	18 (10.0)	15 (8.2)	NA	NA
	> 0, n (%)	158 (87.8)	163 (89.6)	162 (90.0)	169 (91.8)	NA	NA
	n	180	182	180	184	99	102
	Mean (SD)	5.7 (5.58)	7.1 (6.49)	7.1 (5.74)	6.3 (4.49)	11.4 (7.2)	10.0 (7.0)
	Median	4.0	5.0	6.0	6.0	11.0	7.5
	Min, max	0, 28	0, 28	0, 25	0, 23	0, 28	0, 28
Swollen joint count[b]	0, n (%)	20 (11.1)	18 (9.9)	16 (8.9)	14 (7.6)	NA	NA
	> 0, n (%)	160 (88.9)	164 (90.1)	164 (91.1)	170 (92.4)	NA	NA
	n	180	182	180	184	99	102
	Mean (SD)	6.2 (5.65)	7.4 (6.55)	7.4 (5.79)	7.0 (4.80)	8.6 (6.0)	8.3 (6.4)
	Median	5.0	6.0	6.0	6.0	7.0	6.0
	Min, max	0, 28	0, 28	0, 25	0, 23	0, 25	0, 26
Tender joint count[b]	0, n (%)	12 (6.7)	10 (5.5)	11 (6.1)	8 (4.3)	0	NA
	> 0, n (%)	168 (93.3)	172 (94.5)	169 (93.9)	176 (95.7)	99 (100)	NA
	n	180	182	180	184	99	102
	Mean (SD)	9.0 (7.07)	11.0 (7.89)	11.7 (7.50)	10.6 (7.17)	12.2 (7.1)	10.5 (7.4)
	Median	7.0	10.0	10.5	10.0	11.0	8.0
	Min, max	0, 28	0, 28	0, 28	0, 28	2, 28	0, 28
Time from initial SLE diagnosis to randomization (months)	n	180	182	180	184	99	102
	Mean (SD)	130.2 (109.28)	107.7 (99.16)	116.2 (97.00)	103.4 (90.29)	95.91 (76.77)	90.59 (86.29)
	Median	94.5	78.0	88.0	79.5	71.40	65.75
	Min, max	6, 555	6, 494	0, 450	4, 503	7.1, 360.9	6.9, 403.5

表 13　　ベースラインの SLE 疾患特性（FAS）

		Study 04		Study 05		Study 1013	
SLE disease characteristic at baseline[a]		Anifrolumab 300 mg (N = 180)	Placebo (N = 182)	Anifrolumab 300 mg (N = 180)	Placebo (N = 184)	Anifrolumab 300 mg (N = 99)	Placebo (N = 102)
Results of 4-gene type I IFN gene signature test at screening	High, n (%)	150 (83.3)	151 (83.0)	148 (82.2)	151 (82.1)	75 (75.8)	76 (74.5)
	Low, n (%)	30 (16.7)	31 (17.0)	32 (17.8)	33 (17.9)	24 (24.2)	26 (25.5%)
Anti-dsDNA levels[c]	Positive, n (%)	86 (47.8)	73 (40.1)	81 (45.0)	82 (44.6)	56 (72.7)	66 (80.5)
	Negative, n (%)	94 (52.2)	109 (59.9)	99 (55.0)	102 (55.4)	21 (27.3%)	16 (19.5%)
	Missing, n (%)	0	0	0	0	22	20
ANA	Normal (titre < 1:80), n (%)	12 (6.7)	12 (6.6)	11 (6.1)	14 (7.6)	1 (1.0%)	3 (2.9%)
	Abnormal (titre ≥ 1:80), n (%)	160 (88.9)	165 (90.7)	164 (91.1)	165 (89.7)	98 (99.0%)	99 (97.1%)
	Missing, n (%)	8 (4.4)	5 (2.7)	5 (2.8)	5 (2.7)	0	0
Complement C3 level[d]	Normal, n (%)	108 (60.0)	110 (60.4)	122 (67.8)	119 (64.7)	71 (71.7)	59 (57.8)
	Abnormal, n (%)	72 (40.0)	72 (39.6)	58 (32.2)	65 (35.3)	28 (28.3)	43 (42.2)
Complement C4 level[d]	Normal, n (%)	131 (72.8)	136 (74.7)	145 (80.6)	145 (78.8)	78 (78.8)	77 (75.5)
	Abnormal, n (%)	49 (27.2)	46 (25.3)	35 (19.4)	39 (21.2)	21 (21.2)	25 (24.5)
Complement CH_{50} level[d]	Normal, n (%)	165 (91.7)	166 (91.2)	160 (88.9)	169 (91.8)	NA	NA
	Abnormal, n (%)	15 (8.3)	16 (8.8)	20 (11.1)	15 (8.2)	NA	NA
	Missing, n (%)	0	0	0	0	NA	NA

Derived from Table 1.1.4.1, Appendix 2.7.3.6.1 in Module 5.3.5.3; Table 11.2.2-1, Table 14.2.2.7.1, Table 14.2.2.7.3, Table 14.2.2.7.5, Table 14.2.2.8.5, Table 14.2.2.8.7, and Table 14.2.2.22.2 in study 1013 CSR in Module 5.3.5.1; Table 0001.143.1, Appendix 2.7.3.6.8 in Module 5.3.5.3.

[a] All characteristics are measured at baseline unless otherwise indicated.

[b] Study 1013, number of patients with ≥ 2 swollen and ≥ 2 tender joint counts at baseline: 95 (96.0%) anifrolumab 300 mg group and 93 (91.2%) placebo group

[c] The Farr assay, the most specific method for detecting dsDNA auto-antibodies, was used in study 1013—an abnormal anti-dsDNA (Farr assay) was defined as value ≥ 5 IU/mL

[d] 'Abnormal' refers to 'low'

Baseline is defined as the last measurement prior to randomization and investigational product administration on Day 1.

Percentages are based upon all patients in the full analysis set within the respective study and treatment group.

ANA Anti-nuclear antibody; BILAG British Isles Lupus Assessment Group; C3 Third component of complement; C4 Fourth component of complement; CH_{50} Total hemolytic complement; CLASI Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index; dsDNA Double-stranded deoxyribonucleic acid; IFN Interferon; min Minimum; max Maximum; n Number of patients in analysis; N Number of patients in treatment group; NA Not available; PGA Physician's Global Assessment; SD Standard deviation; SLEDAI-2K Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000.

表 14　　ベースラインの BILAG-2004 項目（FAS）

		Study 04		Study 05		Study 1013	
BILAG-2004 item	BILAG-2004 scoring	Anifrolumab 300 mg N = 180	Placebo N = 182	Anifrolumab 300 mg N = 180	Placebo N = 184	Anifrolumab 300 mg N = 99	Placebo N = 102
Constitutional	A n (%)	0	0	1 (0.6)	0	1 (1.0)	1 (1.0)
	B n (%)	15 (8.3)	6 (3.3)	9 (5.0)	11 (6.0)	6 (6.1)	10 (9.8)
	C, D or E n (%)	165 (91.7)	176 (96.7)	170 (94.4)	173 (94.0)	92 (92.9)	91 (89.2)
Mucocutaneous	A n (%)	31 (17.2)	36 (19.8)	53 (29.4)	39 (21.2)	22 (22.2)	18 (17.6)
	B n (%)	124 (68.9)	118 (64.8)	107 (59.4)	119 (64.7)	62 (62.6)	69 (67.6)
	C, D or E n (%)	25 (13.9)	28 (15.4)	20 (11.1)	26 (14.1)	15 (15.2)	15 (14.7)
Neuropsychiatric	A n (%)	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)	0	0
	B n (%)	0	2 (1.1)	8 (4.4)	2 (1.1)	0	2 (2.0)
	C, D or E n (%)	179 (99.4)	180 (98.9)	172 (95.6)	181 (98.4)	99 (100.0)	100 (98.0)
Musculoskeletal	A n (%)	56 (31.1)	60 (33.0)	58 (32.2)	55 (29.9)	36 (36.4)	29 (28.4)
	B n (%)	102 (56.7)	101 (55.5)	101 (56.1)	112 (60.9)	58 (58.6)	66 (64.7)
	C, D or E n (%)	22 (12.2)	21 (11.5)	21 (11.7)	17 (9.2)	5 (5.1)	7 (6.9)
Cardiorespiratory	A n (%)	1 (0.6)	1 (0.5)	2 (1.1)	3 (1.6)	0	0
	B n (%)	13 (7.2)	17 (9.3)	14 (7.8)	6 (3.3)	4 (4.0)	8 (7.8)
	C, D or E n (%)	166 (92.2)	164 (90.1)	164 (91.1)	175 (95.1)	95 (96.0)	94 (92.2)
Gastrointestinal	A n (%)	0	1 (0.5)	0	0	0	0
	B n (%)	1 (0.6)	2 (1.1)	0	1 (0.5)	0	0
	C, D or E n (%)	179 (99.4)	179 (98.4)	180 (100)	183 (99.5)	99 (100.0)	102 (100.0)
Opthalmic	A n (%)	0	0	1 (0.6)	0	0	0
	B n (%)	0	1 (0.5)	0	0	1 (1.0)	0
	C, D or E n (%)	180 (100)	181 (99.5)	179 (99.4)	184 (100)	98 (99.0)	102 (100.0)
Renal	A n (%)	1 (0.6)	4 (2.2)	1 (0.6)	3 (1.6)	1 (1.0)	2 (2.0)

表 14　　ベースラインの BILAG-2004 項目（FAS）

BILAG-2004 item	BILAG-2004 scoring	Study 04		Study 05		Study 1013	
		Anifrolumab 300 mg N = 180	Placebo N = 182	Anifrolumab 300 mg N = 180	Placebo N = 184	Anifrolumab 300 mg N = 99	Placebo N = 102
	B n (%)	9 (5.0)	13 (7.1)	14 (7.8)	12 (6.5)	10 (10.1)	9 (8.8)
	C, D or E n (%)	170 (94.4)	165 (90.7)	165 (91.7)	169 (91.8)	88 (88.9)	91 (89.2)
Haematological	A n (%)	0	0	0	0	0	0
	B n (%)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.5)	0	4 (3.9)
	C, D or E n (%)	179 (99.4)	182 (100)	179 (99.4)	183 (99.5)	99 (100.0)	98 (96.1)
Overall	At least one A n (%)	81 (45.0)	95 (52.2)	93 (51.7)	84 (45.7)	52 (52.5)	49 (48.0)
	No A and at least 2 Bs n (%)	91 (50.6)	78 (42.9)	79 (43.9)	84 (45.7)	41 (41.4)	48 (47.1)
	No A and < 2Bs n (%)	8 (4.4)	9 (4.9)	8 (4.4)	16 (8.7)	6 (6.1)	5 (4.9)

Derived from Table 11.1.9 in study 04 CSR; Table 11.1.9 in study 05 CSR; Table 1.1.4.1, Appendix 2.7.3.6.1 in Module 5.3.5.3; Table 14.2.2.4.19, study 1013 CSR in Module 5.3.5.1; Table 0001.143.1, Appendix 2.7.3.6.8 in Module 5.3.5.3.

BILAG-2004 British Isles Lupus Assessment Group 2004; N Number of patients in treatment group; n Number of patients in analysis.

2.7.3.3.1.5 ベースラインの SLE 関連併用薬

すべての患者は、試験に組み入れられる前に、安定した用量の標準治療を適切な期間受けている必要があった。3 試験を通してベースラインの疾患関連治療薬（標準治療）は概して類似しており、投与群間で同様であった（表 15 及び表 16 参照）。

3 試験を通して、標準治療を受けているにもかかわらず、ベースラインで中等症又は重症（SLEDAI-2K が 6 点以上、BILAG-2004 のカテゴリーA の臓器病変が 1 つ以上又はカテゴリーB の臓器病変が 2 つ以上、及び PGA が 1 点以上）の SLE 患者の 45.6～62.7%が 10 mg/日以上の OCS を、45.1～51.5%が免疫抑制薬を使用していた（表 15 及び表 16 参照）。

10 mg/日以上の OCS を使用している患者の割合は、05 試験（アニフロルマブ群 57.2%、プラセボ群 55.4%）及び 1013 試験（同 55.6%、62.7%）に比べて、04 試験（同 48.3%、45.6%）で低かった。しかしながら、3 試験とも患者の大部分はベースラインで OCS を使用していた（表 15 及び表 16 参照）。これらの患者における OCS の平均用量は 10.62～12.841 mg/日であった（表 15 及び表 16 参照）。04 試験及び 05 試験の患者の約 2/3 が、免疫抑制薬又は抗マラリア薬と併用して OCS を使用していた（表 15 参照）。

3 試験を通して、66.1～76.8%の患者が抗マラリア薬を使用していた（表 15 及び表 16 参照）。また、鎮痛薬（パラセタモール［アセトアミノフェン］又はトラマドール）及びアセチルサリチル酸などの NSAID（17.2～24.7%）及びその他の SLE 治療薬（37.0～46.7%）も使用していた。

第 III 相試験併合データのベースラインの SLE 関連併用薬については、第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.1 表 1.1.7.2 を参照のこと。

表 15　　ベースラインの SLE 関連併用薬（04 試験及び 05 試験：FAS）

SLE-related treatments at baseline [a]		Study 04		Study 05	
		Anifrolumab 300 mg (N = 180)	Placebo (N = 182)	Anifrolumab 300 mg (N = 180)	Placebo (N = 184)
OCS [b]	n (%)	180 (100)	182 (100)	180 (100)	184 (100)
OCS dose (mg/day) [c]	< 10 n (%)	93 (51.7)	99 (54.4)	77 (42.8)	82 (44.6)
	≥ 10 n (%)	87 (48.3)	83 (45.6)	103 (57.2)	102 (55.4)
	Mean (SD)	8.32 (7.151)	8.90 (8.041)	10.69 (11.910)	9.89 (8.326)
	Median	7.75	7.50	10.00	10.00
	Min, max	0.0, 40.0	0.0, 40.0	0.0, 99.0	0.0, 40.0
OCS dose (mg/day) excluding patients not taking OCS [b]	n (%)	141 (78.3)	151 (83.0)	150 (83.3)	153 (83.2)
	< 10 n (%)	54 (30.0)	68 (37.4)	47 (26.1)	51 (27.7)
	≥ 10 n (%)	87 (48.3)	83 (45.6)	103 (57.2)	102 (55.4)
	Mean (SD)	10.62 (6.384)	10.73 (7.633)	12.83 (11.950)	11.89 (7.712)
	Median	10.00	10.00	10.00	10.00
	Min, max	1.0, 40.0	1.0, 40.0	2.0, 99.0	2.5, 40.0
OCS only [b, d]	n (%)	31 (17.2)	17 (9.3)	25 (13.9)	21 (11.4)
OCS dose (mg/day)	Mean (SD)	11.53 (5.905)	12.94 (9.447)	11.54 (5.934)	13.45 (5.835)
	Median	10.00	10.00	10.00	10.00
	Min, max	5.0, 25.0	5.0, 40.0	3.0, 25.0	5.0, 25.0
OCS in combination with immunosuppressants and/or anti-malarials [b]	n (%)	110 (61.1)	134 (73.6)	125 (69.4)	132 (71.7)
OCS dose (mg/day)	Mean (SD)	10.37 (6.516)	10.45 (7.367)	13.09 (12.821)	11.64 (7.960)
	Median	10.00	10.00	10.00	10.00
	Min, max	1.0, 40.0	1.0, 40.0	2.0, 99.0	2.5, 40.0
Time on OCS up to randomization (months) [e]	Mean (SD)	26.77 (52.053)	23.63 (47.990)	25.04 (49.455)	21.28 (37.155)
	Median	6.24	7.59	6.77	6.64
	Min, max	0.0, 333.4	0.0, 397.7	0.4, 309.5	0.4, 204.1
Anti-malarials	n (%)	119 (66.1)	133 (73.1)	124 (68.9)	134 (72.8)
Anti-malarials only [e]	n (%)	17 (9.4)	20 (11.0)	15 (8.3)	18 (9.8)

表 15　　ベースラインの SLE 関連併用薬（04 試験及び 05 試験：FAS）

SLE-related treatments at baseline [a]		Study 04		Study 05	
		Anifrolumab 300 mg (N = 180)	Placebo (N = 182)	Anifrolumab 300 mg (N = 180)	Placebo (N = 184)
Anti-malarials in combination with OCS and/or immunosuppressants	n (%)	102 (56.7)	113 (62.1)	109 (60.6)	116 (63.0)
Immunosuppressants	n (%)	88 (48.9)	86 (47.3)	85 (47.2)	91 (49.5)
AZATHIOPRINE	n (%)	30 (16.7)	27 (14.8)	32 (17.8)	34 (18.5)
AZATHIOPRINE dose (mg/day)	Mean (SD)	100.83 (50.208)	92.59 (39.110)	97.66 (43.700)	102.21 (40.995)
	Median	100.00	100.00	100.00	100.00
	Min, max	50.0, 200.0	50.0, 200.0	50.0, 200.0	50.0, 200.0
METHOTREXATE	n (%)	34 (18.9)	35 (19.2)	22 (12.2)	38 (20.7)
METHOTREXATE dose (mg/week)	Mean (SD)	15.18 (5.585)	13.77 (5.527)	16.48 (4.980)	15.33 (4.764)
	Median	15.50	15.00	15.00	15.00
	Min, max	2.5, 25.0	2.5, 25.0	7.5, 25.0	2.5, 25.0
MYCOPHENOLATE [f]	n (%)	23 (12.8)	23 (12.6)	31 (17.2)	22 (12.0)
MYCOPHENOLATE dose (g/day)	Mean (SD)	1.43 (0.600)	1.35 (0.534)	1.37 (0.668)	1.27 (0.528)
	Median	1.50	1.44	1.47	1.00
	Min, max	0.4, 2.0	0.5, 2.0	0.4, 2.2	0.5, 2.0
MIZORIBINE	n (%)	4 (2.2)	3 (1.6)	0	0
MIZORIBINE dose (mg/day)	Mean (SD)	112.50 (47.871)	150.00 (0.000)	NA	NA
	Median	125.00	150.00	NA	NA
	Min, max	50.0, 150.0	150.0, 150.0	NA	NA
More than 1 immunosuppressant	n (%)	3 (1.7)	2 (1.1)	0	3 (1.6)
NSAIDS	n (%)	41 (22.8)	45 (24.7)	31 (17.2)	35 (19.0)

Derived from Table 1.1.7.1, Appendix 2.7.3.6.1 in Module 5.3.5.3.

[a] Baseline defined as the last measurement prior to randomization and investigational product dose administration on Day 1.

[b] OCS contains prednisone or equivalent. It is defined as oral medications listed in the WHO-DD SDG “Corticosteroids”.

[c] Includes patients not taking OCS at baseline. Their dose is considered to be 0 mg/day at baseline.

[d] OCS not taken in combination with immunosuppressants and/or anti-malarials.

[e] Anti-malarials not taken in combination with OCS and/or immunosuppressants.

[f] Mycophenolate or mycophenolic acid.

Percentages are based on all patients in the full analysis sets within the respective study and treatment group.

SLE-related medications at baseline are defined as all medications with therapy reason given as “disease under study” or “disease under study, clinical failure of study therapy”, with an intake at the date of first dose of investigational product.

Note that for study 05, there are some slight differences between the results in this table and the corresponding results in the study 05 CSR. This is because of slight differences in the final-lock database and the Week 52-lock database used for the CSR.

max Maximum; min Minimum; n Number of patients in analysis; N Number of patients in treatment group; NA Not applicable; NSAIDs Non-steroidal anti inflammatories; OCS Oral corticosteroids; SD Standard deviation; SDG Standardized Drug Grouping; SLE Systemic lupus erythematosus; WHO-DD World Health Organization Drug Dictionary.

表 16　　ベースラインの SLE 関連併用薬（1013 試験：FAS）

SLE-related treatments at baseline[a]		Anifrolumab 300 mg (N = 99)	Placebo (N = 102)
OCS dose (mg/day) (prednisone or equivalent) excluding patients not taking OCS	n (%)	79 (79.8)	88 (86.3)
	Mean (SD)	11.345 (6.376)	12.841 (8.149)
	Median	10.000	10.000
	Min, max	1.25, 30.00	2.50, 40.00
OCS dose ≥ 10 mg/day	n (%)	55 (55.6)	64 (62.7)
Anti-malarials	n (%)	76 (76.8)	75 (73.5)
Immunosuppressants	n (%)	51 (51.5)	46 (45.1)
Azathioprine	n (%)	23 (23.2)	19 (18.6)
Methotrexate	n (%)	19 (19.2)	16 (15.7)
Mycophenolate	n (%)	11 (11.1)	11 (10.8)
NSAIDs	n (%)	NA	NA

Derived from Table 11.2.2-1 in 1013 CSR, Table 0001.143.2, Appendix 2.7.3.6.8 in Module 5.3.5.3.

[a] Corticosteroids and other immunomodulatory medications used on or after screening visit and before study Day 1 are counted once for each patient.

max Maximum; min Minimum; n Number of patients in analysis; N Number of patients in treatment group; NA Not available; NSAIDs Non-steroidal anti-inflammatories; OCS oral corticosteroid; SD standard deviation; SLE systemic lupus erythematosus.

2.7.3.3.1.6　　既往歴及び現病歴

既往歴及び現病歴は、04 試験及び 05 試験の投与群間及び試験間で類似していた（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.1 表 1.1.6.1 を参照）。04 試験及び 05 試験では、それぞれ患者の 75.7%及び 66.7%に 1 つ以上の既往歴があった。04 試験及び 05 試験では、それぞれ患者の 89.2%及び 88.8%に 1 つの以上の現病歴があった。器官別大分類別でよくみられた現病歴は、「筋骨格系および結合組織障害」であった。本器官別大分類内では、シェーグレン症候群、線維筋痛、骨粗鬆症、及び変形性関節症が最も多かった。40%を超える患者では、器官別大分類別で「血管障害」の症状も認められ、本器官別大分類内では高血圧及びレイノー現象が最も多かった。

第 III 相試験併合データの既往歴及び現病歴については、第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.1 表 1.1.6.2 を参照のこと。

同様に、重要な病歴及び身体歴は、1013 試験の投与群間で概ね同様であった（第 5 部 3.5.1 項、1013 試験の治験総括報告書 表 14.1.6 を参照）。最も多かった重要な病歴及び身体歴の所見は、筋骨格系（94.5%）及び皮膚系（92.5%）の臓器系と関連していた。

2.7.3.3.1.7　　前治療

以下のカテゴリーのすべての前治療が、04 試験及び 05 試験で記録された。

- 治験薬を含む患者の生涯中に使用した SLE 関連薬剤。
- 患者の生涯中に使用した帯状疱疹及び結核治療薬。
- 同意取得前 60 日以内のその他のすべての薬剤。

試験前に多く使用されていた SLE 疾患修飾治療薬は、合成疾患修飾性抗リウマチ薬（アザチオプリン 32.4%、メトトレキサート 32.1%、ミコフェノール酸モフェチル 20.5%、及びシクロホスファミド 12.3%など）及び生物学的製剤（ベリムマブ 9.6%及びリツキシマブ 1.9%など）であった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.1 表 1.1.7.5 及び表 1.1.7.6 を参照）。

1013 試験では集計法が異なっていた。ステロイドの使用及びベースラインで使用されていたその他の免疫調節薬のみが記録され、ステロイド及び抗マラリア薬が多く使用されていた（詳細については 2.7.3.3.1.5 項を参照）。

2.7.3.3.1.8 SLE 併用薬

52 週間の試験期間中に使用された SLE の基礎薬物治療は、04 試験及び 05 試験（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.1 表 1.1.7.7 を参照）、及び 1013 試験（第 5 部 3.5.1 項、1013 試験の治験総括報告書 表 14.3.8.2 を参照）で同様であった。最も使用されていた薬剤はグルココルチコイド（特にプレドニゾロン及びメチルプレドニゾロン）及び抗マラリア薬（ヒドロキシクロロキン）であり、ベースラインの SLE 関連併用薬と同じであった（2.7.3.3.1.5 項を参照）。

2.7.3.3.1.9 その他の併用薬

52 週間の試験期間中に使用された非 SLE 治療薬は、04 試験及び 05 試験の投与群間及び試験間で同様であった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.1 表 1.1.7.8 を参照）。最も多く使用されていた薬剤はパラセタモール（アセトアミノフェン）、オメプラゾール、及び葉酸であった。

1013 試験では、併用薬は投与群間で同様であった。多く使用されていた薬剤（患者の 20%超が使用）は、オメプラゾール、パラセタモール（アセトアミノフェン）、及び葉酸であった（第 5 部 3.5.1 項、1013 試験の治験総括報告書 表 14.3.8.1 を参照）。

2.7.3.3.1.10 治験薬投与手順の遵守

すべての治験薬は、投与手順の遵守を監視する施設スタッフによって、実施医療機関で制御式輸液ポンプを用いて投与された。3 試験の結果に影響を与える可能性のあるコンプライアンスの問題は認められなかった。

各試験での IV 投与の詳細は、04 試験は第 5 部 3.5.1 項、04 試験の治験総括報告書 Appendix 12.2.5.1.1.1 を、05 試験は第 5 部 3.5.1 項、05 試験の治験総括報告書 Appendix 12.2.5.1.1.1 を、1013 試験は第 5 部 3.5.1 項、1013 試験の治験総括報告書 16.2 項 Listing 16.2.5 を参照のこと。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

SLE は身体のほぼすべての部位に障害を起こす可能性があり、患者は広範囲にわたる衰弱症状を呈し、その一部は生命を脅かすことがある。これに加えて標的療法がないことから、患者の転帰を改善するための効果的な治療法に大きなアンメットニーズが存在する。04 試験、05 試験、及び 1013 試験のデータから、標準治療を受けているにもかかわらず中等症から重症の重症度を示す SLE 患者におけるアニフロルマブ 300 mg の有効性に関して一貫したエビデンスが得られており、臨床的に重要な評価項目及び経時的変化について、試験を通して臨床的に意義のあるベネフィットが認められた（図 3 及び 2.7.3.3.2 項を参照）。

全体的な疾患活動性の低下に加えて、その他の評価項目でもアニフロルマブ 300 mg の効果は各評価項目で認められている。これらの評価項目から、アニフロルマブによる治療効果が十分に明らかとなり、患者にとって最も重要な疾患に関する意義のある情報が得られ、また、医師が最適な患者ケアを提供できるような追加情報が得られている。本項では、標準治療を受けているに

もかかわらず中等症から重症の重症度を示す成人 SLE 患者にアニフロルマブ 300 mg を使用することを支持する有効性データについて要約する。

3 試験の主要な結果の比較を図 3 に示す。具体的には、04 試験の主要評価項目及び重要な副次的評価項目（多重性を調整したもの）に、それを支持するエビデンスとして 05 試験及び 1013 試験の同じ評価項目を加えた。また、別の確立された複合エンドポイントであり、05 試験の主要評価項目である投与 52 週目の SRI(4)による有効性も比較し、SLE 疾患活動性の臨床的に意義のある改善を評価した。

アニフロルマブ 300 mg は全体的な疾患活動性を低下させた。04 試験では、事前に規定した主要目的が達成され、アニフロルマブは投与 52 週目の BICLA による全体的な疾患活動性に対して、プラセボと比較して統計学的に有意かつ臨床的に意義のあるベネフィットを示した（差 16.3%、95% CI 6.3, 26.3）（図 3 参照）。このベネフィットは 05 試験及び 1013 試験によって裏付けられ、3 試験でいずれも効果の大きさは一貫していた。3 試験中 2 試験（04 試験及び 1013 試験）でも、投与 52 週目の SRI(4)による全体的な疾患活動性に、臨床的に意義のある数値的な群間差が認められた。

アニフロルマブ群では、ステロイドの使用を臨床的に有益なレベル（7.5 mg/日以下）まで減量でき、これを投与 52 週目まで維持できる可能性が高いと考えられた。04 試験では、プラセボ群と比較してアニフロルマブ群で OCS 減量達成例の割合が高く、臨床的に意義のある統計学的に有意なベネフィットが示された（図 3 参照）。05 試験及び 1013 試験からも、このベネフィットを裏付ける結果が得られた。したがって、アニフロルマブ 300 mg は全体的な疾患活動性を低下させ、かつ臨床的に意義のあるステロイドの減量効果を示した。

また、アニフロルマブ 300 mg 群では、SLE 皮膚症状は早期に改善した。04 試験では、CLASI 達成例（ベースラインで中等度以上の活動性皮膚病変［CLASI 活動性スコアが 10 点以上］における投与 12 週目のスコアの 50%以上の減少）の割合は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で臨床的に意義があり、かつ統計学的に有意に高かった（図 3 参照）。05 試験及び 1013 試験でも、プラセボ群と比較してアニフロルマブ群で CLASI 達成例の割合が高かったことからも、この効果が裏付けられた。

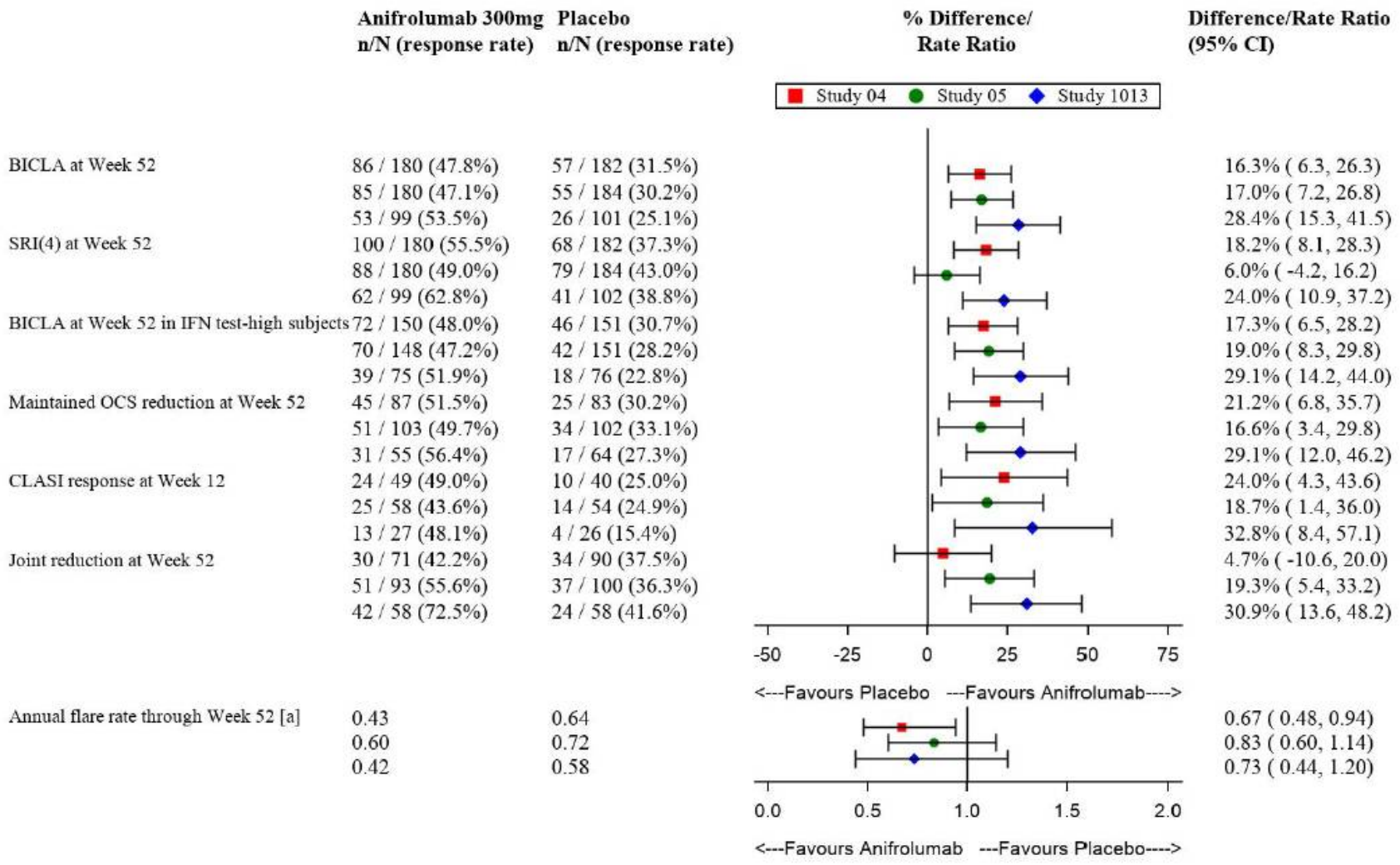
関節の評価項目（ベースラインで腫脹関節数 6 カ所以上、圧痛関節数 6 カ所以上の患者における投与 52 週目の腫脹関節数及び圧痛関節数のベースラインからの 50%以上の減少）は、04 試験の重要な副次的評価項目とし、試験の多重検定手順に含めたが、統計学的有意差はなかった（図 3 参照）。プラセボ群と比較したときのアニフロルマブ 300 mg 群の関節病変の数値的な改善は 05 試験及び 1013 試験でも認められた。

アニフロルマブ 300 mg 群では、全体的な疾患のコントロールに加えて、不可逆的な臓器障害を回避する上で重要なフレアの年間発現率に、臨床的に意義のある数値的な減少が認められた。04 試験では、プラセボ群と比較してアニフロルマブ群のフレアの年間発現率は 33%減少し、臨床的に意義がある結果を示したが、多重検定手順に従うと統計学的に有意ではなかった（図 3 参照）。この結果は、05 試験及び 1013 試験におけるアニフロルマブ 300 mg 群でフレアの年間発現率が数値的に減少したことからも裏付けられた。

全体的な疾患活動を制御し、フレアの発現率を低減すると同時に、OCS 用量を持続的に減少させることは、SLE 治療として効果があることを示すエビデンスと考えられる。05 試験及び 1013 試験では、04 試験と概ね一致する裏付けとなるデータが得られており、アニフロルマブ 300 mg 群の有効性に関する十分なエビデンスが得られている。

更に、アニフロルマブ 300 mg 群では、種々の複合エンドポイント及び臓器特異的活動性指標（2.7.3.3.2.1 項から 2.7.3.3.2.4 項に要約）で数値的に高い改善率が認められ、更に疲労評価スコア（Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue［FACIT-F］による評価定）が数値的に減少し、QoL（Short Form-36［SF-36］による評価）が数値的に改善した（2.7.3.3.2.7 項）。また、プラセボ群と比較して、アニフロルマブ 300 mg 群で免疫学的活動性の低下に対する効果が認められた（2.7.3.3.2.9 項）。

図 3　　申請効能又は効果におけるアニフロルマブの有効性のフォレストプロット（04 試験、05 試験、及び 1013 試験：FAS）



Source: Figure 0000.175.1, Appendix 2.7.3.6.8 in Module 5.3.5.3.

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

The upper scale is related to the difference in response rates; the lower scale is related to the rate ratio of flares.

Key efficacy endpoints are the primary and key secondary endpoints from study 04 plus SRI(4) at Week 52 (the primary endpoint in study 05 and a secondary endpoint in study 04).

Full analysis set includes all patients randomized who received at least one dose of investigational product, analyzed according to randomized treatment. Note that this was referred to as a 'modified Intent-to-treat' population in study 1013 CSR.

One patient in the placebo group is excluded from the analysis of BICLA response in study 1013 due to not having an 'A' or 'B' BILAG-2004 item at baseline.

Study 04 restricted medication rules are applied to studies 04 and 05. For additional information, see Section 2.7.3.1.2.1.7.

For the definition of each endpoint, see Section 2.7.3.1.2.1.7.

Responder rates were analyzed using the Cochran-Mantel-Haenszel approach and flare rates were analyzed using a negative binomial regression model.

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

2.7.3.3.2.1 全体的な疾患活動性

本項では、主要評価項目（投与 52 週目の BICLA）及び試験期間中の BICLA の経時的変化、並びに SRI（4 点以上～8 点以上の改善）について要約する。BICLA 及び SRI はいずれも、SLE の疾患活動性の臨床的に意義のある改善を評価するための確立された複合エンドポイントである。

総じて、プラセボと比較して、アニフロルマブ 300 mg は SLE の疾患活動性を低下させた。

2.7.3.3.2.1.1 有効性の主要評価項目である投与 52 週目の BICLA

BICLA における疾患活動性の低下は、BILAG-2004 を用いて評価した。BILAG-2004 は、臓器系病変ごとに計 97 項目を評価して、全体的な疾患活動性を評価する。各項目は、その前の 4 週間と比較して「改善傾向」、「同様」、「悪化」、又は「新規発現」に基づいてスコア化し、スコアの変更は医師の治療意図の原則に基づいている。BICLA では、臓器系病変の改善には、ベースラインで疾患活動性を有するすべての臓器系における改善を必要とし、新たな再燃（フレア）がないことが要件である。また、臓器系内の臨床的に意義のある部分的な改善を捉えることができる。BICLA 達成例の定義は 2.7.3.1.2.1.7 項を参照のこと。また、2 つの中間事象（治験薬の投与中止、及び評価前に制限薬剤を治験実施計画書で許容された範囲を超えて使用）をエンドポイントに組み入れた。

投与 52 週目の BICLA は、04 試験の主要評価項目、05 試験及び 1013 試験の事前に規定した副次的評価項目として設定していた。

投与 52 週目の BICLA 達成率から、3 試験を通してアニフロルマブ 300 mg 群は臨床的に意義のある一貫したベネフィットを示した。04 試験において、プラセボと比較して、アニフロルマブ 300 mg は全体的な疾患活動性において統計学的に有意かつ臨床的に意義のあるベネフィットを示した（差 16.3%、95% CI 6.3, 26.3）（表 17 参照）。達成率の差の P 値（p=0.0013）から、治療効果なしという帰無仮説は棄却された。このベネフィットは 05 試験及び 1013 試験によって裏付けられ、3 試験のいずれにおいても効果量の推定値は同程度であった（表 17 参照）。一般的に、10%の差は SLE の疾患活動性指標において臨床的に意義があると考えられており、3 試験すべてにおいて、プラセボと比較して 16%を超える BICLA 達成率の群間差が一貫して認められた。

05 試験におけるアニフロルマブ 150 mg 群とプラセボ群の比較は、検定手順に含まれていなかった。05 試験の投与 52 週目の BICLA におけるアニフロルマブ 150 mg 群（37.7%）とプラセボ群（30.2%）の数値上の差に臨床的な意義はないと考えられた。

表 17　　有効性の主要エンドポイントである投与 52 週目の BICLA 達成率（04 試験、05 試験、及び 1013 試験：FAS）

	Study 04		Study 05			Study 1013	
BICLA response at Week 52	Anifrolumab 300 mg (N = 180)	Placebo (N = 182)	Anifrolumab 150 mg (N = 93)	Anifrolumab 300 mg (N = 180)	Placebo (N = 184)	Anifrolumab 300 mg (N = 99)	Placebo (N = 102)
n	180	182	93	180	184	99	101
Number (%) responders	86 (47.8)	57 (31.5)	35 (37.7)	85 (47.1)	55 (30.2)	53 (53.3)	26 (25.1)
Comparison with placebo							
Difference in response rate	16.3			17.0		28.4	
95% CI of difference in response rate	6.3, 26.3			7.2, 26.8		15.3, 41.5	
Nominal p-value[a]	0.001			< 0.001		< 0.001	

Derived from: Table 2.1.1.1, Appendix 2.7.3.6.1 in Module 5.3.5.3; Table 0001.138.3, Appendix 2.7.3.6.8 in Module 5.3.5.3; Table 14.2.2.1.1.3, study 1013 CSR in Module 5.3.5.1.

[a] BICLA response at Week 52 is not part of the multiplicity procedure in studies 05 and 1013, and cannot be interpreted in terms of statistical significance. The p-value for study 1013 is based on the pre-specified logistic regression model for comparison of anifrolumab 300 mg versus placebo, adjusted for randomization stratification factors.

BICLA response is defined in Section 2.7.3.1.2.1.7.

Study 04 and study 05 results are based on the study 04 restricted medications rules. For additional information, see Section 2.7.3.1.2.1.7. Study 1013 results are based on the study 1013 rules for restricted medications.

One patient in the placebo group is excluded from the analysis of BICLA response in Study 1013 due to not having an ‘A’ or ‘B’ BILAG-2004 item at baseline.

The responder rates and the difference in estimates and associated 95% CI, are calculated using a stratified CMH approach, with stratification factors SLEDAI-2K score at screening, Day 1 OCS dose, and type I IFN gene signature test result at screening.

BICLA British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment; CI Confidence interval; CMH Cochran-Mantel-Haenszel; IFN Interferon; n Number of patients in analysis; NA Not available; N Number of patients in treatment group; OCS Oral corticosteroids; SLEDAI-2K Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000.

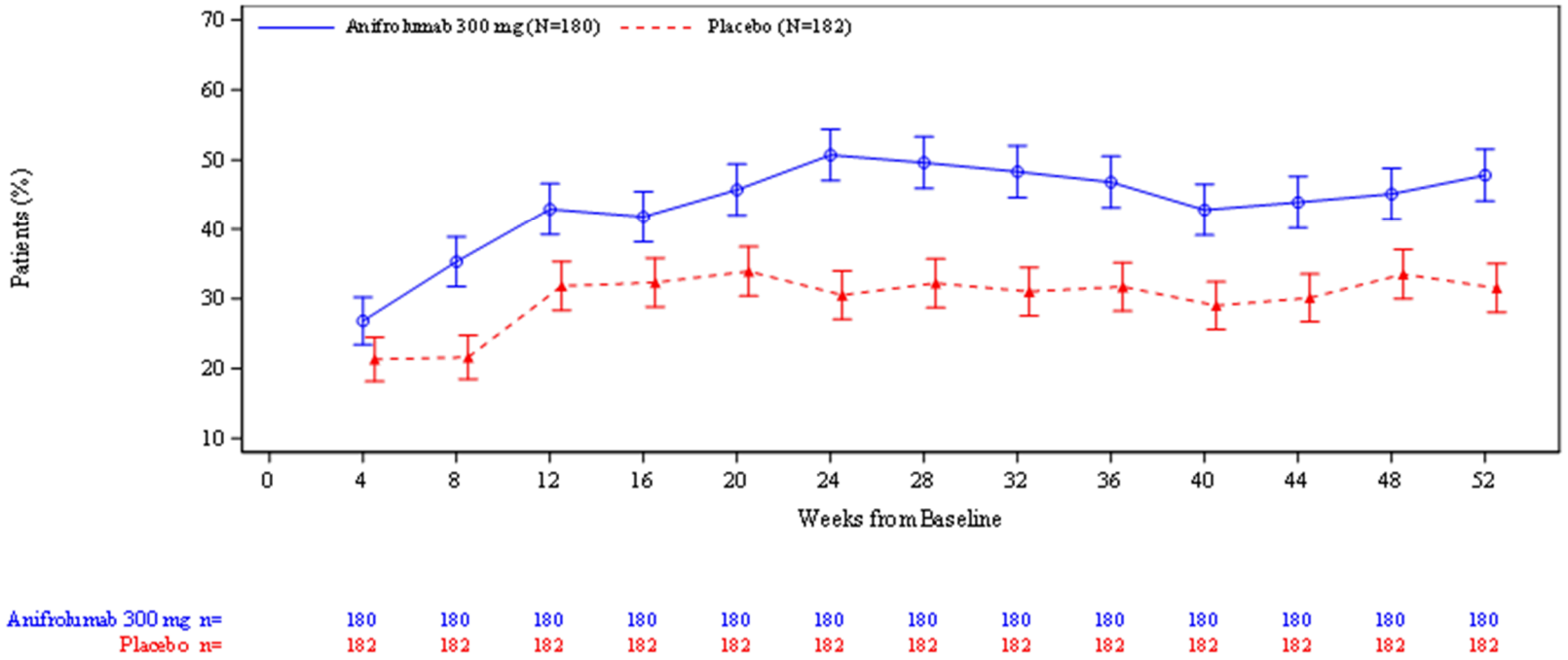
2.7.3.3.2.1.2 投与 52 週目まで持続した BICLA 達成

04 試験で事前に規定した主要評価項目における有効性の強固なエビデンスが示されたことに加え、04 試験（図 4 参照）、05 試験（図 5 参照）、及び 1013 試験（図 6 参照）の 3 試験いずれにおいても、アニフロルマブ 300 mg 群の BICLA 達成率は投与 8 週目にプラセボ群を数値的に上回り、投与 52 週目まで維持された。

BICLA が達成された最初の来院までの期間は、プラセボ投与群と比較してアニフロルマブ群で短く、早期に達成された BICLA の改善は投与 52 週目まで持続した（04 試験［図 7 参照］、05 試験［図 8 参照］、及び 1013 試験［図 9 参照］）。投与 52 週目までに持続的な BICLA を達成した患者の割合は、アニフロルマブ 300 mg 群で数値的に高く、試験間で同様の成績が得られた。

- 04 試験：47.8% vs 31.3%、ハザード比 1.55、95% CI 1.11, 2.18（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.1 表 2.3.1.1 を参照）。
- 05 試験：47.2% vs 29.9%、ハザード比 1.94、95% CI 1.38, 2.73（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.1 表 2.3.1.1 を参照）。
- 1013 試験：51.5% vs 23.5%、ハザード比 2.51、95% CI 1.56, 4.16（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.8 表 0001.175.3 を参照）。

図 4　　層別 CMH 法を用いた評価時点別の BICLA 達成率の推定値及び標準誤差（04 試験：FAS）



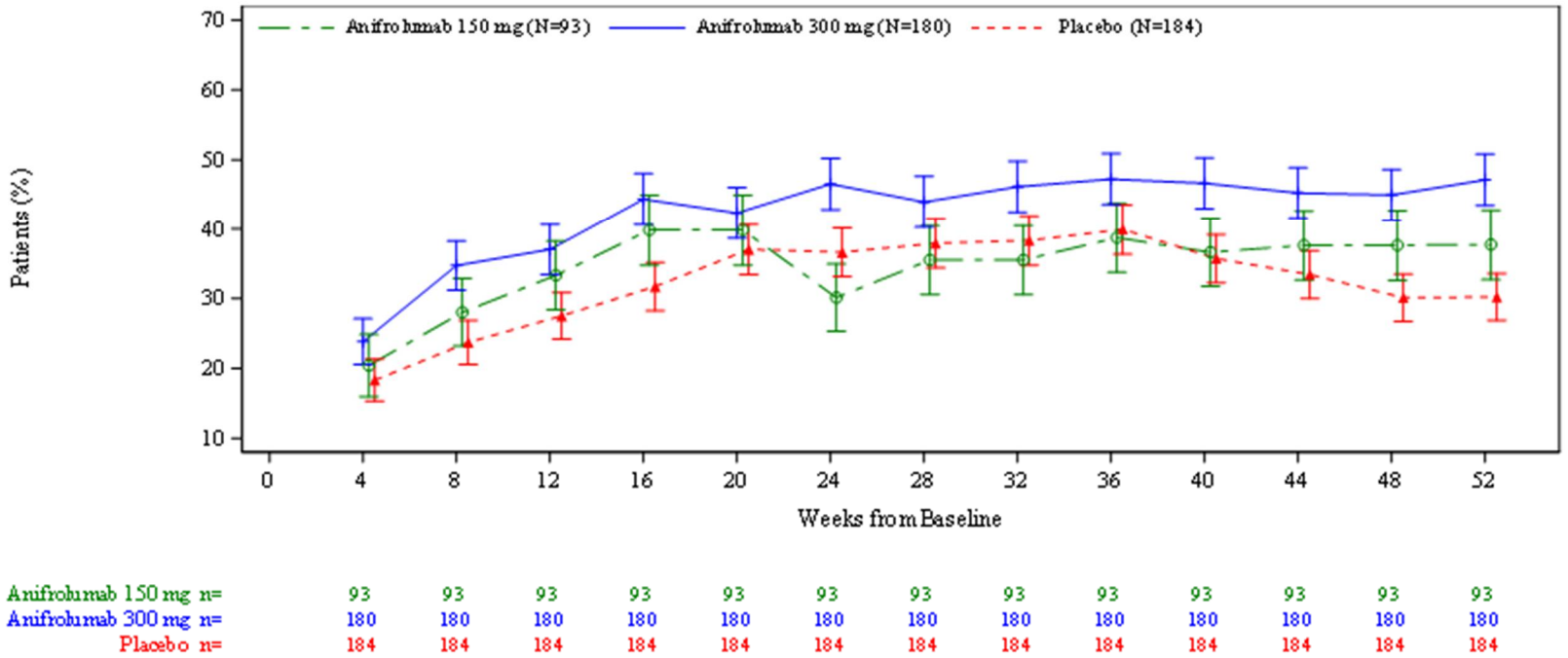
Source: Figure 2.1.4.2, Appendix 2.7.3.6.2 in Module 5.3.5.3.

BICLA response is defined in Section 2.7.3.1.2.1.7.

The responder rates are calculated using a stratified CMH approach, with stratification factors SLEDAI-2K score at screening, Day 1 OCS dose, and type I IFN gene signature test result at screening.

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

図 5　　層別 CMH 法を用いた評価時点別の BICLA 達成率の推定値及び標準誤差（05 試験：FAS）



Source: Figure 2.1.4.3, Appendix 2.7.3.6.2 in Module 5.3.5.3.

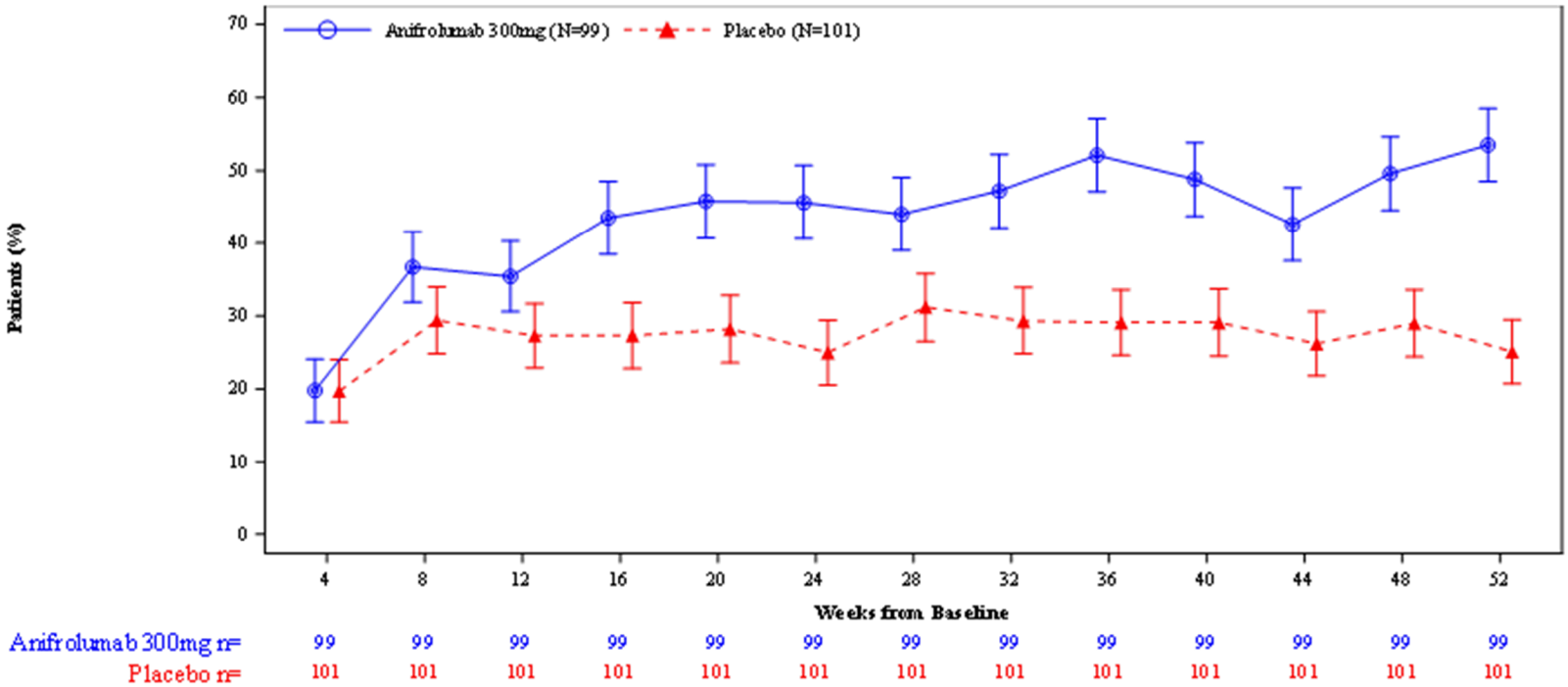
BICLA response is defined in Section 2.7.3.1.2.1.7.

Results are based on the study 04 rules for restricted medications. For additional information, see Section 2.7.3.1.2.1.7.

The responder rates are calculated using a stratified CMH approach, with stratification factors SLEDAI-2K score at screening, Day 1 OCS dose, and type I IFN gene signature test result at screening.

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

図 6　　層別 CMH 法を用いた評価時点別の BICLA 達成率の推定値及び標準誤差（1013 試験：FAS）



Source: Figure 0001.175.2, Appendix 2.7.3.6.8 in Module 5.3.5.3.

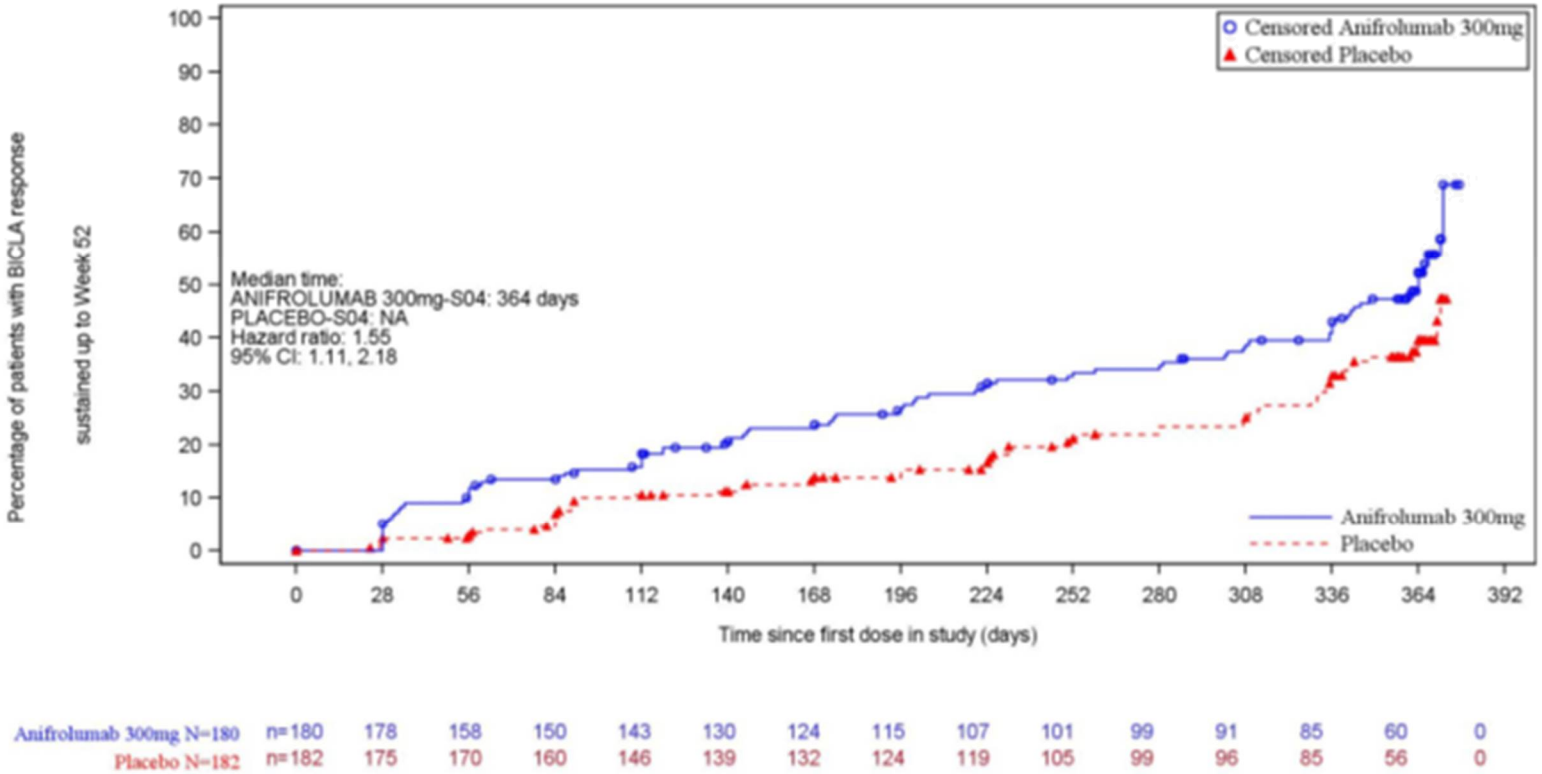
BICLA response is defined in Section 2.7.3.1.2.1.7.

Results are based on the study 1013 rules for restricted medications.

The responder rates (percentages) are calculated using a stratified CMH approach, with stratification factors SLEDAI-2K score at screening, Day 1 OCS dose, and type I IFN gene signature test result at screening.

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

図 7　　投与 52 週目まで維持した BICLA 達成までの期間の Kaplan-Meier 曲線（04 試験：FAS）



Source: Figure 2.3.1.2.2, Appendix 2.7.3.6.2 in Module 5.3.5.3.

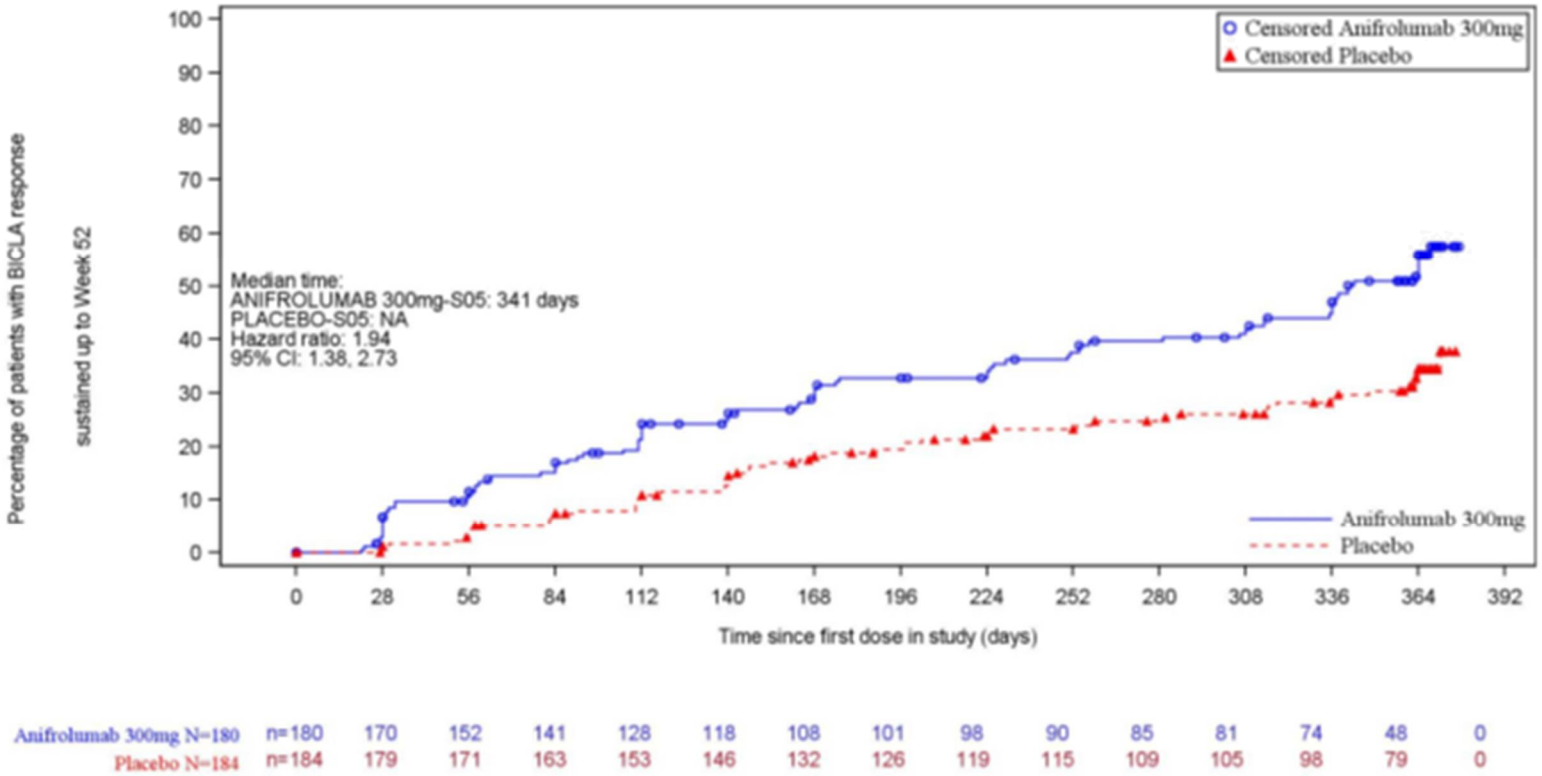
BICLA response is defined in Section 2.7.3.1.2.1.7.

Time to BICLA response sustained up to Week 52 was defined as the visit of first BICLA response that is sustained up to, and including, Week 52. A patient was considered to have achieved BICLA response sustained up to Week 52 if response was achieved at Week 52 with “time to” defined as the first time point where BICLA response was achieved when maintained through Week 52. Patients without a BICLA response sustained up to Week 52 were censored at the date of premature discontinuation of investigational product, or Week 52, whichever occurred earlier.

Hazard ratios, and 95% CIs for Hazard ratios are estimated using a Cox regression model with treatment groups and the stratification factors (SLEDAI-2K score at screening, Day 1 OCS dose, study, and type I IFN gene signature test result at screening) as covariates.

BICLA British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment; CI Confidence interval; IFN Interferon; n Number of patients in analysis; N Number of patients in treatment group; NA Not applicable; OCS oral corticosteroid; SLEDAI-2K Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; S04 Study 04.

図 8　　投与 52 週目まで維持した BICLA 達成までの期間の Kaplan-Meier 曲線（05 試験：FAS）



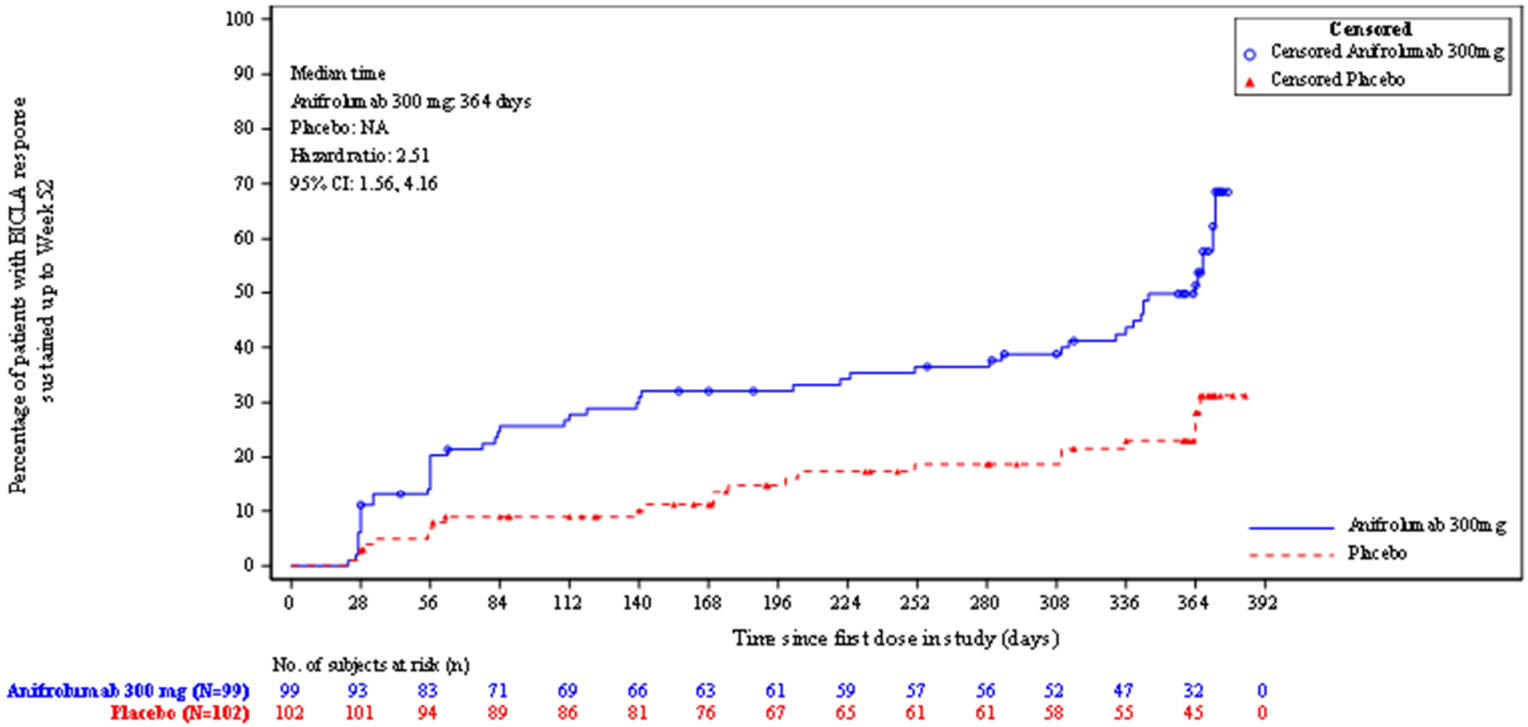
Source: Figure 2.3.1.2.3, Appendix 2.7.3.6.2 in Module 5.3.5.3.
BICLA response is defined in Section 2.7.3.1.2.1.7.
Results are based on the study 04 rules for restricted medications. For additional information, see Section 2.7.3.1.2.1.7.

Time to BICLA response sustained up to Week 52 was defined as the visit of first BICLA response that is sustained up to, and including, Week 52. A patient was considered to have achieved BICLA response sustained up to Week 52 if response was achieved at Week 52 with “time to” defined as the first time point where BICLA response was achieved when maintained through week 52. Patients without a BICLA response sustained up to Week 52 were censored at the date of premature discontinuation of investigational product, or Week 52, whichever occurred earlier.

Hazard ratios, and 95% CIs for Hazard ratios are estimated using a Cox regression model with treatment groups and the stratification factors (SLEDAI-2K score at screening, Day 1 OCS dose, study, and type I IFN gene signature test result at screening) as covariates.

BICLA British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment; CI Confidence interval; IFN Interferon; n Number of patients in analysis; N Number of patients in treatment group; NA Not applicable; OCS oral corticosteroid; SLEDAI-2K Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; S05 Study 05.

図 9　　投与 52 週目まで維持した BICLA 達成までの期間の Kaplan-Meier 曲線（1013 試験：FAS）



Source: Figure 001.175.4, Appendix 2.7.3.6.8 in Module 5.3.5.3.

BICLA response is defined in Section 2.7.3.1.2.1.7.

Results are based on the study 1013 rules for restricted medications.

Time to BICLA response sustained up to Week 52 was defined as the visit of first BICLA response that is sustained up to, and including, Week 52. A patient was considered to have achieved BICLA response sustained up to Week 52 if response was achieved at Week 52 with “time to” defined as the first time point where BICLA response was achieved when maintained through week 52. Patients without a BICLA response sustained up to Week 52 were censored at the date of premature discontinuation of investigational product, or Week 52, whichever occurred earlier.

Hazard ratios, and 95% CIs for Hazard ratios are estimated using a Cox regression model with treatment groups and the stratification factors (SLEDAI-2K score at screening, Day 1 OCS dose, study, and type I IFN gene signature test result at screening) as covariates.

BICLA British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment; CI Confidence interval; IFN Interferon; n Number of patients in analysis; N Number of patients in treatment group; NA Not applicable; OCS Oral corticosteroid; SLEDAI-2K Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000.

2.7.3.3.2.1.3　BICLA の個々の構成要素

BICLA は、SLE に対する 3 種類の確立された疾患活動性の評価指標（BILAG-2004、SLEDAI-2K、及び PGA）からなる複合エンドポイントである。PGA は全体的な疾患活動性を評価する VAS であり、BILAG-2004 及び SLEDAI-2K は、SLE により障害が起こったいくつかの臓器又は臓器系を評価する複雑な疾患活動性指標である。これらの指標の構成要素によって得られる臨床評価には重複する部分も多いが、複合エンドポイントである BICLA には、総合的な SLE 疾患指標により臨床的に意義のある改善（BILAG-2004 スコアの減少など）を捉え、医師の全般評価（PGA の有意な悪化なし）及び SLEDAI-2K で悪化がないことを確認することを目的として、これらが含まれている。

04 試験では、BICLA の各構成要素（すなわち、BILAG-2004 の改善、SLEDAI-2K の悪化なし、PGA の悪化なし、治験薬の投与中止なし、及び治験実施計画書で許容された範囲を超える制限薬剤の使用なし）について、投与 52 週目おける判定基準を満たした患者の割合は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で数値的に高く、アニフロルマブ 300 mg の有効性を裏付ける結果であった（表 18 参照）。投与 52 週目で「BILAG-2004 の改善」の基準を満たした患者の大部分も、BICLA 達成例であった。

05 試験では、投与 52 週目の治験薬の投与中止なしの割合がプラセボ群と同程度であったことを除いて、判定基準を達成した患者の割合は、プラセボと比較してアニフロルマブ 300 mg 群で数値的に高かった。

1013 試験では、投与 52 週目の治験実施計画書で許容された範囲を超える制限薬剤の使用なしの割合がプラセボ群と同程度であったことを除いて、判定基準を達成した患者の割合は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で数値的に高かった。

52 週間の試験期間（04 試験及び 05 試験）中に使用した制限薬剤の種類については、第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.1 表 1.1.7.9 を参照のこと。

表 18　　投与 52 週目における BICLA の各構成要素（04 試験、05 試験、及び 1013 試験：FAS）

	Number (%) patients					
	Study 04		Study 05		Study 1013	
Individual components of BICLA	Anifrolumab 300 mg (N = 180)	Placebo (N = 182)	Anifrolumab 300 mg (N = 180)	Placebo (N = 184)	Anifrolumab 300 mg (N = 99)	Placebo (N = 101)
BICLA responder[a]	86 (47.8)	57 (31.3)	85 (47.2)	55 (29.9)	53 (53.5)	26 (25.7)
BILAG-2004 improvement[b]	88 (48.9)	59 (32.4)	85 (47.2)	58 (31.5)	53 (53.5)	26 (25.7)
No worsening of SLEDAI-2K[b]	122 (67.8)	94 (51.6)	121 (67.2)	104 (56.5)	73 (73.7)	60 (59.4)
No worsening of PGA[b]	122 (67.8)	95 (52.2)	117 (65.0)	105 (57.1)	76 (76.8)	61 (60.4)
No discontinuation of investigational product	153 (85.0)	130 (71.4)	145 (80.6)	146 (79.3)	87 (87.9)	70 (69.3)
No use of restricted medications beyond protocol-allowed thresholds	144 (80.0)	123 (67.6)	140 (77.8)	128 (69.6)	81 (81.8)	86 (85.1)

Source: Table 2.1.3, Appendix 2.7.3.6.1 in Module 5.3.5.3; Table 11.2.9.1, Appendix 2.7.3.6.5 in Module 5.3.5.3.

[a] The BICLA responder rates are the raw proportions, unlike other tables that present the CMH model-based BICLA responder rates

[b] Patients who discontinued investigational product or used medications beyond protocol-allowed threshold are considered non-responder

Study 04 and 05 results are based on the study 04 rules for restricted medications. For additional information, see Section 2.7.3.1.2.1.7. Study 1013 results are based on the study 1013 rules for restricted medications.

BICLA response is defined in Section 2.7.3.1.2.1.7.

BILAG British Isles Lupus Assessment Group; CMH Cochran-Mantel-Haenszel; N Number of patients in treatment group; PGA Physician's Global Assessment; SLEDAI-2K Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000.

BILAG-2004 の経時的変化

BICLA 達成率と概ね一致して、BILAG-2004 スコアによる全体的な疾患活動性においても、52 週間の投与期間中のベースラインからの平均変化量は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で一貫して大きかった（04 試験：第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.2 図 2.3.1.10.2、05 試験：第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.2 図 2.3.1.10.3、及び 1013 試験：第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.6 図 11.2.9.10 を参照）。

第 III 相試験併合解析（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.2 図 2.3.1.10.4 を参照）において、欠測値パターンが異なることを仮定したとき（治験薬投与中止後及び制限薬剤使用後の Copy Reference［CR］法によるデータ補完）、BILAG-2004 スコアのベースラインからの平均変化量のパターンは 04 試験及び 05 試験の結果と類似していた。

2.7.3.3.2.1.4　投与 52 週目の BICLA の感度分析

感度分析（Tipping Point Analysis）では、治験薬投与の早期中止が主要評価項目である BICLA に及ぼす影響を検討した。詳細は、04 試験の統計解析計画書 4.2.1 項（第 5 部 3.5.1 項、04 試験の治験総括報告書 Appendix 12.1.9 を参照）に記載した。Tipping Point Analysis では、統計的に有意な結果から有意でない結果となる転換点を特定することにより、結果の頑健性を確認した。

併合データの Tipping Point Analysis から、BICLA で認められたアニフロルマブのベネフィットは頑健であることが示唆された（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.4 図 11.2.12.1 を参照）。

2.7.3.3.2.1.5　I 型 IFNGS 検査スコアが高値の部分集団における BICLA

I 型 IFN gene signature が亢進している患者を特定するために、4 遺伝子による I 型 IFNGS 検査法を開発した。I 型 IFNGS 検査では、患者の大部分（74.5～83.3%）でベースライン時のスコアが高かった（表 13 参照）。

04 試験の重要な副次的評価項目である投与 52 週目の BICLA 達成率より、アニフロルマブは IFNGS 検査スコア高値の患者における疾患活動性を低下させた。04 試験では、IFNGS 検査スコア高値の部分集団において、プラセボと比較してアニフロルマブ 300 mg 群で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある全体的な疾患活動性の低下が認められた（差 17.3%、95% CI 6.5, 28.2、p=0.002）（表 19 参照）。同様に、他の 2 試験でも、臨床的に意義のあるベネフィットが認められた（05 試験［差 19.0%、95% CI 8.3, 29.8］及び 1013 試験［差 29.1%、95% CI 14.2, 44.0］）（表 19 参照）。

更に、3 試験の IFNGS 検査スコア低値の部分集団において、投与 52 週目の BICLA 達成率は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で数値的に高かった（04 試験：差 11.2%、95% CI -13.5, 35.8、05 試験：差 7.5%、95% CI -16.6, 31.6［第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.1 表 2.1.5 を参照］、及び 1013 試験：差 26.3%、95% CI -0.9, 53.5［第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.8 表 0001.179.1 を参照］）。IFNGS 検査スコア低値の患者数が少なかったため（04 試験 61 例、05 試験 65 例、及び 1013 試験 49 例）、第 III 相試験併合データでは精度がわずかに向上した（差 9.3%、95% CI -8.0, 26.5）（2.7.3.3.3.2 項を参照）。また、アニフロルマブ 300 mg 群の BICLA 達成率は、IFNGS 検査スコア高値及び IFNGS 検査スコア低値の部分集団で同程度であったことは注目すべき点である（2.7.3.3.3.2 項の 図 26 及び図 27 参照）。

3 試験全体のデータから、I 型 IFNGS 検査スコア低値の患者でもアニフロルマブ治療によるベネフィットが得られる可能性が示されており、その可能性を排除することを支持するベネフィットプロファイルはこれまでに得られていない。

52 週間の試験期間中、IFNGS 検査スコア高値の部分集団では、アニフロルマブ 300 mg 群とプラセボ群との数値的な差が投与 8 週目の早期から認められ、04 試験、05 試験及び第 III 相試験併合解析のいずれにおいても群間差は 52 週間持続した（それぞれ第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.2 図 2.2.1.2.2、図 2.2.1.2.3、及び図 2.2.1.2.1 を参照）。1013 試験でも同様な差が認められた（第 5 部 3.5.1 項、1013 試験の治験総括報告書 図 14.2.5.16.2 を参照）。IFNGS 検査スコア低値の患者における数値上の群間差は、52 週間の投与期間中一定でなかった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.2 図 2.2.1.3.2、図 2.2.1.3.3、及び図 2.2.1.3.1、第 5 部 3.5.1 項、並びに 1013 試験の治験総括報告書 図 14.2.5.16.2 を参照）。

表 19　重要な副次的評価項目である IFNGS 検査スコアが高い患者集団における投与 52 週目の BICLA 達成率（04 試験、05 試験、及び 1013 試験：FAS）

BICLA response at Week 52 in type I IFNGS test-high patients	Study 04		Study 05			Study 1013	
	Anifrolumab 300 mg (N = 150)	Placebo (N = 151)	Anifrolumab 150 mg (N = 76)	Anifrolumab 300 mg (N = 148)	Placebo (N = 151)	Anifrolumab 300 mg (N = 75)	Placebo (N = 76)
n	150	151	76	148	151	75	76
Number (%) responders	72 (48.0)	46 (30.7)	31 (40.8)	70 (47.2)	42 (28.2)	39 (51.9)	18 (22.8)
Comparison with placebo							
Difference in response rate	17.3			19.0		29.1	
95% CI of difference in response rate	6.5, 28.2			8.3, 29.8		14.2, 44.0	
Nominal p-value[a]	0.002			< 0.001		< 0.001	

Derived from: Table 2.2.1.1, Appendix 2.7.3.6.1 in Module 5.3.5.3; Table 0001.138.3, Appendix 2.7.3.6.8 in Module 5.3.5.3; Table 14.2.2.1.1.5, study 1013 CSR in Module 5.3.5.1.

[a] The p-value for study 04 can be interpreted, this is a statistically significant result within the multiplicity testing. In study 05, since the primary endpoint failed to meet statistical significance, the analysis is exploratory. The p-value for study 1013 is based on the pre-specified logistic regression model for comparison of anifrolumab 300 mg versus placebo, adjusted for randomization stratification factors.

BICLA response is defined in Section 2.7.3.1.2.1.7.

Study 04 and study 05 results are based on the study 04 rules for restricted medications. For additional information, see Section 2.7.3.1.2.1.7. Study 1013 results are based on the study 1013 rules for restricted medications.

The responder/non-responder rates, the difference in estimates and associated 95% CI are calculated using a stratified CMH approach, with stratification factors SLEDAI-2K score at screening, Day 1 OCS dose, and type I IFNGS test result at screening.

BICLA British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment; CI Confidence interval; CMH Cochran-Mantel-Haenszel; IFNGS Interferon gene signature; n Number of patients in the analysis; N number of patients in the treatment group; NA Not available; OCS Oral corticosteroids; SLEDAI-2K Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000.

2.7.3.3.2.1.6 投与 52 週目の SRI(4)

BICLA に基づく疾患活動性の低下を示す統計学的に検証されたエビデンスに加えて、別の確立された複合的評価項目である SRI(4)を用いても、アニフロルマブ 300 mg の臨床的ベネフィットが示された。SRI(4)では、SLEDAI-2K 合計スコアが 4 点以上改善（減少）する必要がある。SLEDAI-2K は、それぞれの臓器系病変が「有り」又は「無し」の二項評価でスコア化され、病変が完全に消失した場合のみスコアが減少する。合計スコアが 4 点減少した場合であっても、一部の臓器系の病変消失によるスコアの改善と同時に、一方で他の臓器系では悪化している可能性が考えられる。すなわち、SRI(4)では障害が起こったすべての臓器系での病変消失を必要としない。SRI(4)の定義は、2.7.3.1.2.1.7 項に記載している。2 つの中間事象（治験薬の投与中止、及び評価前に制限薬剤を治験実施計画書で許容された範囲を超えて使用）を SRI(4)に組み込んだ。

投与 52 週目の SRI(4)は、04 試験の副次的評価項目、05 試験の主要評価項目、及び 1013 試験の事前に規定した探索的評価項目として設定していた。

投与 52 週目の SRI(4)による全体的な疾患活動性において、BICLA と一貫した臨床的に意義のある群間差が、3 試験中 2 試験（04 試験及び 1013 試験）で認められた（図 3 参照）。得られた群間差は、04 試験 18.2%（95% CI 8.1, 28.3）、1013 試験 24.0%（95% CI 10.9, 37.2）であった（表 20 参照）。しかしながら、05 試験では、アニフロルマブ群とプラセボ群で SRI(4)達成率は同程度（差 6.0%、95% CI -4.2, 16.2）であった（表 20 参照）。

3 試験間で SRI(4)の結果に一貫性がみられなかったこと、及び 05 試験において SRI(4)と BICLA で一貫性がみられなかったことについて、2.7.3.3.2.1.10 項で考察する。

表 20　　投与 52 週目の SRI(4)達成率（04 試験、05 試験、及び 1013 試験：FAS）

	Study 04		Study 05			Study 1013	
SRI(4) response at Week 52	Anifrolumab 300 mg (N = 180)	Placebo (N = 182)	Anifrolumab 150 mg (N = 93)	Anifrolumab 300 mg (N = 180)	Placebo (N = 184)	Anifrolumab 300 mg (N = 99)	Placebo (N = 102)
n	180	182	93	180	184	99	102
Number (%) responders	100 (55.5)	68 (37.3)	45 (48.4)	88 (49.0)	79 (43.0)	62 (62.8)	41 (38.8)
Comparison with placebo							
Difference in response rate	18.2			6.0		24.0	
95% CI of difference in response rate	8.1, 28.3			-4.2, 16.2		10.9, 37.2	
Nominal p-value[a]	< 0.001			0.248		< 0.001	

Source: Table 2.3.1.3, Appendix 2.7.3.6.1 in Module 5.3.5.3; Figure 0001.175.1, Appendix 2.7.3.6.8 in Module 5.3.5.3; Table 14.2.1.1.1.7, study 1013 CSR in Module 5.3.5.1.

[a] SRI(4) response at Week 52 is the primary endpoint in study 05. It is not part of the multiplicity procedure in study 04 and cannot be interpreted in terms of statistical significance. The p-value for study 1013 is based on the pre-specified logistic regression model for comparison of anifrolumab 300 mg versus placebo, adjusted for randomization stratification factors.

Study 04 and 05 results are based on the study 04 rules for restricted medications. For additional information, see Section 2.7.3.1.2.1.7. Study 1013 results are based on the study 1013 rules for restricted medications.

SRI(4) response is defined in Section 2.7.3.1.2.1.7.

The responder/non-responder rates, the difference in estimates and associated 95% CI are calculated using a stratified CMH approach, with stratification factors SLEDAI-2K score at screening, Day 1 OCS dose, and type I IFN gene signature test result at screening. The nominal p-values presented are based on this CMH model.

CI Confidence interval; CMH Cochran-Mantel-Haenszel; IFN Interferon; n Number of patients in analysis; N Number of patients in treatment group; OCS Oral corticosteroids; SLEDAI-2K Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; SRI Systemic Lupus Erythematosus Responder Index.

2.7.3.3.2.1.7 投与 52 週目まで持続した SRI(4)達成

アニフロルマブ群での数値的に高い SRI(4)達成率が投与開始後早期の投与 8 週目～12 週目で認められ、04 試験ではこの SRI(4)達成率の数値的な差が 52 週間を通して維持された（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.2 図 2.3.1.4.2 を参照）。1013 試験でも同様な差が認められた（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.8 図 0001.175.5 を参照）。05 試験では、SRI(4)達成率の群間差は、52 週間を通して認められなかった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.2 図 2.3.1.4.3 を参照）。

2.7.3.3.2.1.8 SRI(4)の個々の構成要素

SRI(4)は、BICLA と同様に、SLE 疾患活動性に対する同一の 3 種類の検証済み評価指標（SLEDAI-2K、BILAG-2004、及び PGA）で構成されるエンドポイントである。SRI(4)では SLEDAI-2K を用いて改善を評価し、それ以外の指標（BILAG-2004 及び PGA）では悪化がないことを評価する。

04 試験では、SRI(4)のすべての構成要素（すなわち、SLEDAI-2K の 4 点以上の改善［減少］、BILAG-2004 の悪化なし、PGA の悪化なし、治験薬の投与中止なし、治験実施計画書で許容された範囲を超える制限薬剤の使用なし）について、投与 52 週目における達成例の割合は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で数値的に高かった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.1 表 2.3.1.5 を参照）。

05 試験では、アニフロルマブ 300 mg 群（80.6%）とプラセボ群（79.3%）で同程度であった治験薬の投与中止なしを除くすべての構成要素について、投与 52 週目における達成例の割合は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で数値的に高かった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.1 表 2.3.1.5 を参照）。

1013 試験では、アニフロルマブ 300 mg 群（81.8%）とプラセボ群（85.3%）で同程度であった治験実施計画書で許容された範囲を超える制限薬剤の使用なしを除くすべての構成要素について、投与 52 週目における達成患者の割合は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で数値的に高かった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.5 表 11.2.9.2 を参照）。

SLEDAI-2K の経時的変化

04 試験では、アニフロルマブ 300 mg 群の SLEDAI-2K スコアのベースラインからの平均変化量は、52 週間の試験期間を通じて一貫したプラセボ群との差を示し、アニフロルマブ 300 mg 群における良好な全体的な疾患活動性を示した（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.2 図 2.3.1.8.2 を参照）。05 試験（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.2 図 2.3.1.8.3 を参照）及び 1013 試験（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.6 図 11.2.9.9 を参照）では差は小さかった。

第 III 相試験併合解析（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.2 図 2.3.1.8.4 を参照）において、欠測値パターンが異なることを仮定したときの（CR 法によるデータ補完）、SLEDAI-2K スコアのベースラインからの平均変化量のパターンを評価したところ、04 試験及び 05 試験と同様の結果が得られた。

SLEDAI-2K スコアの各評価時点におけるベースラインからの経時的変化の要約統計量を第 5 部 3.5.3 項、Appnedix 2.7.3.6.1 表 2.3.1.8（04 試験、05 試験及び第 III 相併合解析）及び Appnedix 2.7.3.6.5 表 11.2.9.6（1013 試験）に示した。

2.7.3.3.2.1.9 SRI(4)の感度分析

Tipping Point Analysis では、治験薬投与の早期中止が評価項目である SRI(4)に及ぼす影響を検討した。詳細は、04 試験の統計解析計画書 4.2.1 項（第 5 部 3.5.1 項、04 試験の治験総括報告書 Appendix 12.1.9 を参照）に記載した。Tipping Point Analysis では、統計的に有意な結果から有意でない結果となる転換点を特定することにより、結果の頑健性を確認した。

この感度分析は 04 試験のみで実施し、05 試験（統計学的に有意ではなかった）や第 III 相試験併合解析では実施しなかった。

04 試験の投与 52 週目における SRI(4)の Tipping Point Analysis から、投与 52 週目の SRI(4)で認められたアニフロルマブのベネフィットは頑健であることが示唆された（第 5 部 3.5.1 項、04 試験の治験総括報告書 図 11.2.3.1.2 を参照）。

2.7.3.3.2.1.10 SRI(4)における試験間の結果の不一致

概して、試験、評価時点、及び複数のエンドポイントにわたって、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で一貫した有効性が認められた。特に、投与 52 週目の BICLA 達成率において臨床的に意義のある群間差が認められ、その点推定値は 04 試験及び 05 試験で強い一貫性を示した（16.3%及び 17.0%、CI も概ね一致）（表 17 参照）。04 試験の投与 52 週目の SRI(4)でも、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で臨床的に意義のある有効性（群間差 18.2%）が示唆されたが、05 試験の SRI(4)の結果では一貫性がみられなかった（群間差 6.0%）（表 20 参照）。この SRI(4)の結果の不一致の原因となるような、ベースラインの患者背景／疾患特性の試験間又は投与群間の明らかな不均衡は認められなかった。一方、05 試験のその他の重要な有効性評価項目では、臨床的に意義のある BICLA の数値的な改善、ステロイド減量、CLASI による皮膚病変の改善、関節病変の改善、フレアの減少が示唆された。

04 試験と 05 試験の間で SRI(4)の結果に違いがみられていることについて、更なる検討が必要である。実際、SLE は多臓器にまたがる不均一性疾患であり（治療効果を評価するために用いられる複合エンドポイントは複雑な構成要素からなる）、この結果の不一致は複数の要因によって生じた結果である可能性が高い。

これらの結果を理解するため、SRI(4)及び BICLA の複合エンドポイントを構成する 5 つの要素すべてを検討した。個々の構成要素については、05 試験の治験薬の投与中止なしを除き、04 試験及び 05 試験のいずれにおいても、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で数値的に高い達成率を示した（2.7.3.3.2.1.3 項及び 2.7.3.3.2.1.8 項を参照）。疾患活動性に関する 3 つの構成要素（BILAG-2004 スコア、SLEDAI-2K スコア、及び PGA）を検討した結果、いずれの試験においても 52 週間の投与期間中のベースラインからの平均変化量は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で大きかったが、05 試験では SLEDAI-2K の群間差が小さかった。

SLEDAI-2K 及び BILAG-2004 は、それぞれ SRI 達成例及び BICLA 達成例の重要な決定因子である（Mikdashi and Nived 2015）。また、残りの 2 つの重要な構成要素は、制限薬剤を使用しないこと、及び治験薬の投与を中止しないことであり、これらから治療効果、すなわち、効果不十分及びリスク／忍容性不良についての追加情報が得られる。SLEDAI-2K スコアの経時的変化及び治験薬の投与中止なしの試験間差を考慮すると、これらの構成要素に加えて、残りの制限薬剤の使用なしについても追加検討が必要と考えられた。

SRI(4)及び BICLA に対する制限薬剤の使用なしの構成要素の影響を理解するために、制限薬剤の使用後に得られたすべてのデータを用いて、制限薬剤の使用を構成要素から除外して解析した。その結果、制限薬剤の使用を無視しても結果にわずかな影響しか認められなかったことか

ら、制限薬剤の使用はSRI(4)の試験間の不一致にほとんど寄与しないと考えられた。この修正SRI(4)の群間差は、04試験17.4%、05試験3.1%であった。また、修正BICLAの群間差は、04試験16.6%及び05試験15.0%であった（表21参照）。

治験薬投与中止例のパターンは試験によって異なっていた。04試験では、治験薬の投与中止割合は投与群間で異なっていた（アニフロルマブ群15.0%、プラセボ群28.6%）（表18参照）。逆に、05試験における治験薬の投与中止割合は、アニフロルマブ300 mg群（20.0%）とプラセボ群（20.7%）で同程度であり、アニフロルマブ300 mg群では04試験に比べて05試験で多くの中止例が認められた。中止例がSRI(4)及びBICLAに及ぼす影響を定量化するため、治験薬の投与中止の構成要素を除いた補助的解析を実施した。この解析では、得られたすべてのデータを用い、欠測値のある患者では多重代入法により補完した（第5部3.5.3項、ISE Exploratory Analysis Planを参照）。治験薬の投与を中止した患者については、投与中止後に得られたデータが限られていたため、投与群ごとに観察項目が欠測していない患者データを基に補完した。これは治験薬の投与を中止した患者は中止しなかった患者と同様であったということを基本的前提としており、強い仮定である。04試験におけるこれらの保守的SRI(4)及びBICLAエンドポイントの結果は、群間差は依然として大きかったものの、事前に規定したエンドポイントよりもやや小さかった。一方、この解析でも05試験におけるSRI(4)の群間差に変化はみられなかった（表22参照）。このことから、試験間における治験薬の投与中止の違いにより、試験間のSRI(4)達成率の違いの一部を説明できる可能性が示唆された。

SRI(4)及びBICLAは、それぞれの5つの構成要素がすべてが揃ってはじめて臨床的な意義のあるSLEの疾患活動性の改善を評価することができる複合評価であり、制限薬剤を使用していない又は治験薬の投与を中止していないという構成要素を外すことは、治療ベネフィット（効果不十分が原因である可能性がある治験薬の中止、背景療法若しくはその他の種類の薬剤の使用又は用量の増加など）又はリスク（有害事象に起因する中止）に関する情報を無視することになる。

残る構成要素はSLEDAI-2Kである。SLEDAI-2Kの経時的変化のパターンは試験間で異なっていた。患者の地域分布、ベースラインにおける臓器病変、疾患活動性、及びOCS使用を含む標準治療の試験間のわずかな違いが、治験薬の投与中止の割合及びSLEDAI-2Kの4点の改善に影響した可能性が考えられる。05試験の患者は、平均PGAスコアが高いことから疾患活動性が高いと考えられ、中等度から重度の皮膚病変（CLASI活動性スコアが10点以上、及び皮膚粘膜系のBILAGカテゴリーがA）が04試験の患者よりも多く、特にアニフロルマブ300 mg群で多かった（表13及び表14参照）。また、05試験の患者は、ベースラインでより高用量のOCS（10 mg/日以上）を使用しており、標準治療としてミコフェノール酸塩を多く使用していたことから（特にアニフロルマブ300 mg群で）、04試験の患者と比較して潜在的により多臓器障害性のSLE患者であることが示唆された（表15参照）。これらの差に加えて、ステロイド減量の試行（7.5 mg/日未満を目標）も影響し、05試験ではより多くの患者で症状のいずれかが完全に消失せず、試験間の治験薬投与の中止パターンの差に影響した可能性が考えられる。したがって、SLEDAI-2Kで必要とされた症状の完全消失に至らず、結果的にSRI(4)達成に必要なSLEDAI-2Kの4点の改善を達成した患者が05試験では少なかったと考えられる（第5部3.5.3項、Appendix 2.7.3.6.1表2.3.1.5を参照）。以上より、05試験ではSLEDAI-2Kの4点の改善を達成した患者が少なく、アニフロルマブ300 mg群とプラセボ群の治験薬の投与中止の割合が04試験と異なっていたことにより、SRI(4)が試験間で異なった可能性が考えられた。

SRI(4)達成率では2試験の結果の不一致が認められたが、BICLAでは結果が非常に類似していた。いずれの試験でも、アニフロルマブ300 mg群及びプラセボ群の両方とも、SRI(4)と比較してBICLA達成率の絶対値が低いことから示されるように（表22参照）、SRI(4)よりもBICLAは患者集団レベルで達成が困難であることが示唆された。BICLAでは、ベースライン時に障害のあっ

たすべての臓器で改善し（BILAG-2004 による評価）、他の臓器系で新たなフレアが出現しないことを必要とするのに対し、SRI(4)では、SLEDAI-2K スコアが 4 点以上改善するためには 1 つ以上の臓器症状が完全に消失し、他の臓器系で新たなフレアがないことが必要である（2.7.3.1.2.1.7 項を参照）。このため、SRI(4)と比較して BICLA の達成がより困難であったと考えられる。治験薬の投与を中止しなかった患者、又は制限薬剤を使用しなかった患者の割合は、プラセボと比較してアニフロルマブ 300 mg 群で高く、BILAG の改善と一致した（表 18 参照）。同様に、大部分の臓器系において、投与 52 週目に BILAG 改善を示した患者の割合は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で数値的に高く（図 11 参照）、BICLA はより判別可能なエンドポイントであることが示唆された。BICLA は、ベースラインの疾患の重症度と対象となる臓器、ステロイドの減量、及び治験薬の投与中止パターンの差異による影響を SRI(4)と同じように受けない。したがって、アニフロルマブの試験デザイン（ステロイド減量を必須要件とすることを含む）及び試験段階にある SLE 集団の不均一性を考慮すると、BICLA は、アニフロルマブの国際共同臨床試験ではより最適な主要評価項目であると考えられた。

表 21　　制限薬剤の使用を除外した投与 52 週目の BICLA 及び SRI(4)達成率（04 試験及び 05 試験：FAS）

Response rates at Week 52 (%)	Study 04			Study 05		
	Anifrolumab 300 mg N = 180	Placebo N = 182	Difference in response rates (95% CI)	Anifrolumab 300 mg N = 180	Placebo N = 184	Difference in response rates (95% CI)
SRI(4)	55.5	37.3	18.2 (8.1, 28.3)	49.0	43.0	6.0 (-4.2, 16.2)
Modified SRI(4) excluding the (component of) restricted medication use	66.6	49.2	17.4 (7.4, 27.4)	58.5	55.5	3.1 (-7.1, 13.2)
BICLA	47.8	31.5	16.3 (6.3, 26.3)	47.1	30.2	17.0 (7.2, 26.8)
Modified BICLA excluding the (component of) restricted medication use	55.1	38.6	16.6 (6.4, 26.7)	54.4	39.4	15.0 (4.9, 25.0)

Derived from: Table 2.1.2 and Table 2.3.1.3, Appendix 2.7.3.6.1 in Module 5.3.5.3; Table 0001.181.1, Appendix 2.7.3.6.8 in Module 5.3.5.3; Figure 0005.138.4, Appendix 2.7.3.6.8 in Module 5.3.5.3; Table 11.2.1.7, study 04 CSR in Module 5.3.5.1.

Study 04 restricted medication rules are applied to studies 04 and 05 in the non-modified SRI(4) and BICLA endpoints. For additional information, see Section 2.7.3.1.2.1.7.

For the definition of the SRI(4) and BICLA endpoints, see Section 2.7.3.1.2.1.7.

Responder rates, and the difference in estimates and associated 95% CI, are calculated using a stratified CMH approach, with stratification factors SLEDAI-2K score at screening, Day 1 OCS dose, and type I IFN gene signature test result at screening.

BICLA British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment; CI Confidence interval; CMH Cochran-Mantel-Haenszel; IFN Interferon; N Number of patients in treatment group; OCS Oral corticosteroid; SLEDAI-2K Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; SRI Systemic lupus erythematosus Responder Index; SRI(4) Systemic Lupus Erythematosus Responder Index of ≥ 4.

表 22　　多重代入法により治験薬投与中止を除外した投与 52 週目の BICLA 及び SRI(4)達成率（04 試験及び 05 試験：FAS）

Response rates at Week 52 (%)	Study 04			Study 05		
	Anifrolumab 300 mg N = 180	Placebo N = 182	Difference in response rates (95% CI)	Anifrolumab 300 mg N = 180	Placebo N = 184	Difference in response rates (95% CI)
SRI(4)	55.5	37.3	18.2 (8.1, 28.3)	49.0	43.0	6.0 (-4.2, 16.2)
Modified SRI(4) excluding the (component of) discontinuation of IP	64.7	50.8	13.8 (2.8, 24.9)	58.4	51.9	6.5 (-4.6, 17.6)
BICLA	47.8	31.5	16.3 (6.3, 26.3)	47.1	30.2	17.0 (7.2, 26.8)
Modified BICLA excluding the (component of) discontinuation of IP	55.2	43.0	12.2 (1.0, 23.4)	56.3	35.9	20.4 (9.4, 31.4)

Derived from: Table 2.1.2 and Table 2.3.1.3, Appendix 2.7.3.6.1 in Module 5.3.5.3; Table 11.2.10.3 and Table 11.2.10.4, Appendix 2.7.3.6.3 in Module 5.3.5.3.

All observed data were used in this analysis, and patients with missing observations were imputed using multiple imputation. For patients discontinuing investigational product, imputation was based on patients with non-missing observations by treatment group, as only limited data were observed post discontinuation. This implies an underlying assumption that patients who discontinue investigational product were similar to patients who complete treatment, making this a conservative analysis.

Study 04 restricted medication rules are applied to studies 04 and 05. For additional information, see Section 2.7.3.1.2.1.7.

For the definition of the SRI(4) and BICLA endpoints, see Section 2.7.3.1.2.1.7.

Responder rates, and the difference in estimates and associated 95% CI, are calculated using a stratified CMH approach, with stratification factors SLEDAI-2K score at screening, Day 1 OCS dose, and type I IFN gene signature test result at screening.

BICLA British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment; CI Confidence interval; CMH Cochran-Mantel-Haenszel; IFN Interferon; IP Investigational product; N Number of patients in treatment group; OCS Oral corticosteroid; SLEDAI-2K Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; SRI Systemic lupus erythematosus Responder Index; SRI(4) Systemic Lupus Erythematosus Responder Index of ≥ 4.

2.7.3.3.2.1.11　中間事象を除外した修正 SRI(4)及び修正 BICLA

事前に規定した SRI(4)及び BICLA の複合エンドポイント（2.7.3.1.2.1.7 項で定義）には、疾患の改善、悪化、制限薬剤の使用、治験薬の投与中止を要因とする 5 つの構成要素がある。特に SLE のような複雑な多臓器疾患における 1 年間の試験では、アニフロルマブの効果を適切に評価するためには、5 つの構成要素すべてが重要である。

事前に規定した SRI(4)及び BICLA の複合エンドポイントでは、制限薬剤を使用せず、治験薬の投与を中止しないことを要件としており、いずれも臨床的に最も重要である。これら 2 つの構成要素を含めることが治療効果に関する情報（すなわち、効果不十分及びリスク／忍容性不良）を得るために重要となる。

重要ではあるものの、探索的な解析として、2 つの中間事象（治験薬の投与中止及び制限薬剤の使用）を除外した修正 SRI(4)及び修正 BICLA の検討を行った（表 23 参照）。これらの修正エンドポイントでは 3 種類の疾患活動性の構成要素のみを用い、欠測値は多重代入法により投与 52 週目の複合エンドポイント水準で取り扱った。解析の詳細については、表 23 の脚注及び第 5 部 3.5.3 項、ISE Exploratory Analysis Plan に示す。これらの修正エンドポイントでは、アニフロルマブ群で肯定的な効果が依然として認められた。

Tipping point analysis については、修正 SRI(4)では第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.7 表 11.2.11.3 を参照のこと。修正 BICLA では、第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.7 表 11.2.11.4 を参照のこと。これらの修正エンドポイントがほとんど統計的学に有意ではなかったことを考えると、これらの tipping point analysis は特に重要ではないと考えられる。

有効性の重要な指標が除外されるため、これら修正 SRI(4)及び修正 BICLA の臨床的意義は疑わしい。更に、治験薬の投与中止後のデータ収集に限界があることから、これらの結果の臨床的解釈は困難である。

1013 試験では、04 試験及び 05 試験と異なり、治験薬の投与を中止した患者は試験を継続せず、中止後のデータは収集されなかった。投与 52 週目のデータで中止例がなかったため、1013 試験に同じ補完アプローチを用いて解析することはできなかった。

表 23　多重代入法により治験薬の投与中止及び制限薬剤の使用を除外した投与 52 週目の BICLA 及び SRI(4)達成率（04 試験及び 05 試験：FAS）

Response rates at Week 52 (%)	Study 04			Study 05		
	Anifrolumab 300 mg N = 180	Placebo N = 182	Difference in response rates (95% CI)	Anifrolumab 300 mg N = 180	Placebo N = 184	Difference in response rates (95% CI)
SRI(4)	55.5	37.3	18.2 (8.1, 28.3)	49.0	43.0	6.0 (-4.2, 16.2)
Modified SRI(4) excluding the (components of) discontinuation of IP[a] and restricted medication use	77.2	67.5	9.7 (-1.2, 20.7)	66.8	65.3	1.5 (-8.7, 11.6)
BICLA	47.8	31.5	16.3 (6.3, 26.3)	47.1	30.2	17.0 (7.2, 26.8)
Modified BICLA excluding the (components of) discontinuation of IP[a] and restricted medication use	62.8	56.9	5.9 (-5.7,17.4)	61.8	45.7	16.1 (5.7, 26.5)

Derived from: Table 2.1.2 and Table 2.3.1.3, Appendix 2.7.3.6.1 in Module 5.3.5.3; Table 11.2.10.1 and Table 11.2.10.2, Appendix 2.7.3.6.3 in Module 5.3.5.3.

[a] All observed data were used in this analysis, and patients with missing observations were imputed using multiple imputation. For patients discontinuing investigational product, imputation was based on patients with non-missing observations by treatment group, as only limited data were observed post discontinuation. This implies an underlying assumption that patients who discontinue investigational product were similar to patients who complete treatment, making this a conservative analysis.

Study 04 restricted medication rules are applied to studies 04 and 05. For additional information, see Section 2.7.3.1.2.1.7.

For the definition of the BICLA and SRI(4) endpoints, see Section 2.7.3.1.2.1.7.

Responder rates, and the difference in estimates and associated 95% CI, are calculated using a stratified CMH approach, with stratification factors SLEDAI-2K score at screening, Day 1 OCS dose, and type I IFN gene signature test result at screening.

BICLA British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment; CI Confidence interval; CMH Cochran-Mantel-Haenszel; IFN Interferon; IP Investigational product; N Number of patients in treatment group; OCS Oral corticosteroid; SLEDAI-2K Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; SRI Systemic lupus erythematosus Responder Index; SRI(4) Systemic Lupus Erythematosus Responder Index of ≥ 4.

2.7.3.3.2.1.12 制限薬剤

制限薬剤の使用による非達成例の様々な取り扱いの影響を示すため（2.7.3.1.2.1.7 項を参照）、投与 52 週目の BICLA 及び SRI(4)達成率及び群間差を再推定し、当初の解析と併せて図 10 に示した。

04 試験に適用された制限薬剤の規則には、以下のものが含まれた。

- 04 試験の事前に規定した規則（「study 04 final rules」と図中に表示）。
- 05 試験の事前に規定した規則（「study 04 on study 05 rules」と図中に表示）。この規則では、NSAID を新規又は増量して使用した患者を誤って非達成例と取り扱った。
- 05 試験の事前に規定した規則から NSAID による誤分類の規則を除いたもの（「study 04 on study 05 rules excluding NSAIDs」と図中に表示）。

05 試験に適用された制限薬剤の規則には、以下のものが含まれた。

- 05 試験の事前に規定した規則（「study 05 rules」と図中に表示）。この規則は、NSAID の新規又は増量して使用した患者を誤って非達成例と取り扱った当初の規則である。
- 05 試験の事前に規定した規則から NSAID による誤分類の規則を除いたもの（「study 05 excluding NSAIDs」と図中に表示）。
- 04 試験の事前に規定した規則（「study 05 on study 04 rules」と図中に表示）。

試験で使用された制限薬剤を第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.1 表 1.1.7.9 に示す。両試験とも制限薬剤を使用した患者の割合は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で低かった（04 試験 16.7% vs 25.3%、05 試験 17.2% vs 25.0%）。

05 試験では、事前に規定した 05 試験の規則（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.8 表 0005.175.13 を参照）を適用すると、アニフロルマブ 300 mg 群の 21 例及びプラセボ群の 9 例が NSAID 使用のために非達成例に分類された。04 試験の規則を 05 試験に適用した場合、NSAID の使用により非達成例として取り扱われた患者はいなかった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.8 表 0005.175.14 を参照）。

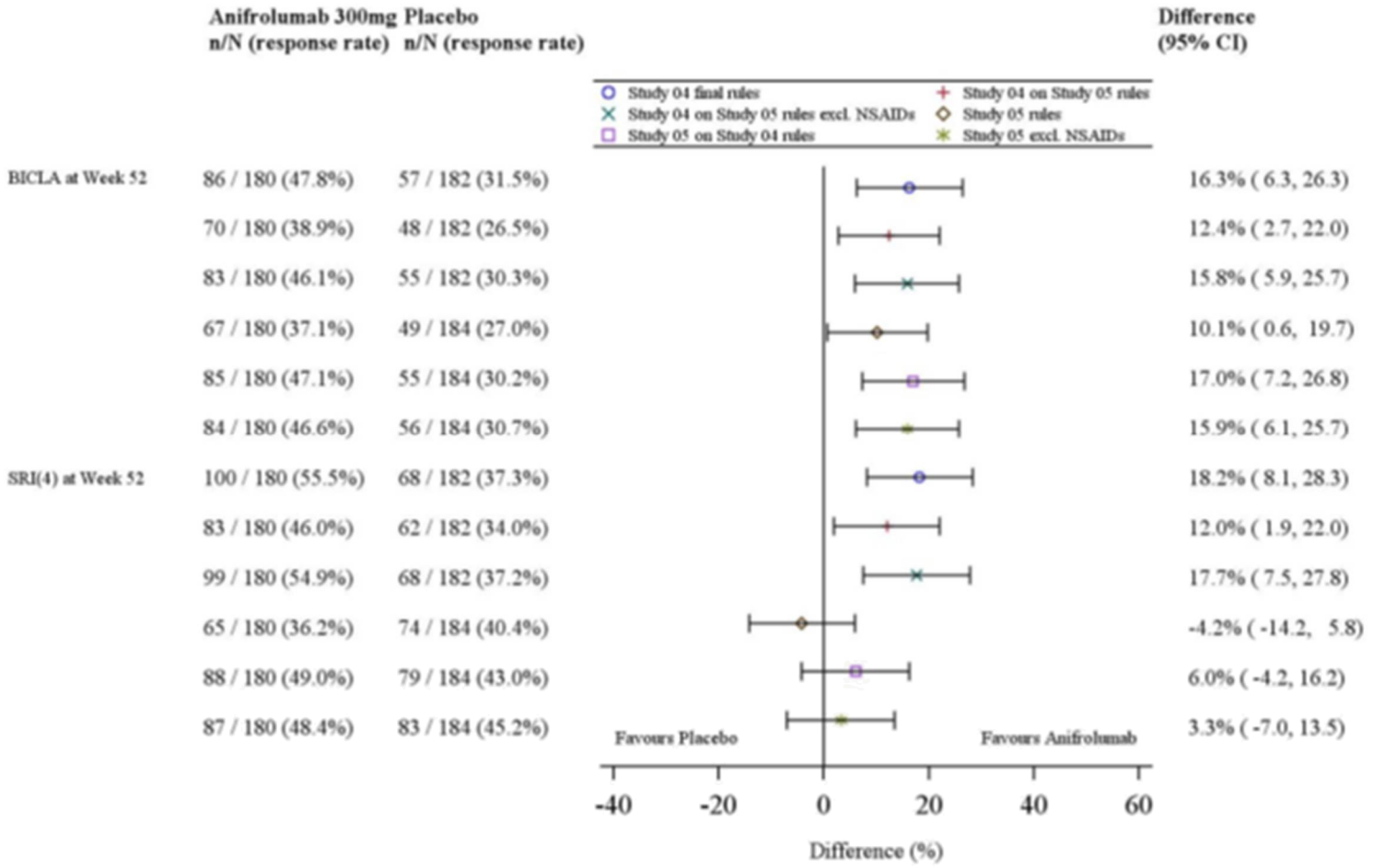
図 10 に示すように、NSAID 使用による制限薬剤の誤分類に対する修正（「study 05 excluding NSAIDs」と図中に表示）は、05 試験の治療効果に対して最も大きな影響を及ぼしたが、04 試験の最終的な規則（「study 05 on study 04 rules」と図中に表示）を適用後の解析では、NSAID を除外する規則の適用による変化を上回るような変化は認められなかった。

総じて、05 試験の改訂規則及び 04 試験の事前に規定した規則を適用しても、BICLA 及び SRI(4)の評価項目に関する結論、又は 05 試験全体の結果に変化が生じることはなかったが、これらの規則は治験実施計画書の意図とより合致したものとなり、より実臨床に則した形で、アニフロルマブの特性が明らかになった。

1013 試験では、NSAID に関する規則を含めていなかったため、1013 試験の規則適用による NSAID 使用に起因する非達成例はいなかった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.8 表 0001.175.7 を参照）。04 試験の NSAID 規則を 1013 試験の規則に追加しても、04 試験の NSAID 規則により新たに非達成例と判定された患者はいなかったため、1013 試験の結果には影響がなかった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.8 表 0001.175.9 を参照）。

1013 試験と 04 試験の試験デザインの違い（ステロイド減量の時期など）により、1013 試験のデータに 04 試験の残りの規則を適用することはできなかった。

図 10　　制限薬剤の規則の違いによる投与 52 週目の BICLA 及び SRI(4)達成率（04 試験及び 05 試験：FAS）



Source: Figure 0000.175.10, Appendix 2.7.3.6.8 in Module 5.3.5.3.
For additional information about restricted medication rules, see Section 2.7.3.1.2.1.7.
BICLA and SRI(4) responses are defined in Section 2.7.3.1.2.1.7.

The response rates and the difference in estimates and associated 95% CI, are weighted and are calculated using a stratified CMH approach, 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) for all analyses, and type I IFNGS test result at screening (low vs high).

BICLA British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment; BILAG-2004 British Isles Lupus Assessment Group 2004; CI Confidence interval; CMH Cochran-Mantel-Haenszel; IFN Interferon; IFNGS Interferon gene signature; N Number of patients in treatment group; n Number of patients with response; NSAID Non-steroidal anti-inflammatory drugs; OCS Oral corticosteroid; PGA Physician's Global Assessment; RM Restricted medication; SLEDAI-2K Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; SRI Systemic lupus erythematosus Responder Index; SRI(4) Systemic Lupus Erythematosus Responder Index of ≥ 4.

2.7.3.3.2.1.13 高い改善基準の SRI

Gladman は、SLEDAI-2K スコアの 4 点が SLE 疾患活動性の臨床的に重要な改善（減少）の指標となることを示唆している（Gladman et al 2000）。SRI(4)に加えて、SLEDAI-2K のより高いスコアを改善基準（SLEDAI-2K スコアの改善［減少］が 5 点以上～8 点以上）とした結果を、投与 52 週目の SRI 達成率の解析のために算出した。この評価は、04 試験及び 05 試験では、事前に規定した副次的評価項目（多重性を調整していない）、1013 試験では事前に規定した探索的評価項目とした。これらの SLEDAI-2K スコアのより大きな改善を達成するためには、一般に、2 つ以上の臨床症状、例えば発疹の消失（2 点）及び関節炎の消失（4 点）、又は発疹、粘膜潰瘍、及び胸膜炎の消失（それぞれ 2 点）が必要となることを意味する。したがって、これらは SRI(4)よりも厳しい複合エンドポイントである。

これらの高いスコアによる改善基準では、アニフロルマブ 300 mg 群とプラセボ群との間で臨床的に意義があると考えられる数値的な差が、3 試験すべての投与 52 週目に認められた。最も厳しい改善基準の評価項目である SRI(8)の達成率の群間差は 04 試験 10.7%（95% CI 1.2, 20.2）、05 試験 13.0%（95% CI 4.0, 22.1）であり、1013 試験での達成率はアニフロルマブ 300 mg 群の 38.3%に対してプラセボ群 16.7%（オッズ比 3.19）であった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.1 表 2.3.1.6、及び第 5 部 3.5.1 項、1013 試験の治験総括報告書 表 11.4.1.2-8 を参照）。

2.7.3.3.2.1.14 BILAG-2004 及び SLEDAI-2K のドメイン

SLEDAI-2K 及び特に BILAG-2004 はいずれも、SLE により障害が生じる様々な臓器系及びドメインを評価する複雑な疾患活動性指標である。SLEDAI-2K 項目（中枢神経系、血管系、腎系、筋骨格系、漿膜系、粘膜皮膚系、免疫系、全身症状、血液系）と同様に、BILAG-2004 臓器系も 9 種類の臓器系（全身症状、皮膚粘膜、精神神経系、筋骨格系、心肺系、消化器系、眼症状、腎症、血液異常）から構成される。比較の目的で、「漿膜系」は「cardiovascular and respiratory」、全身症状は血液異常と組み合わせて「hematological and fever」と図表中に表示する。

BILAG-2004 の改善は、ベースラインにおける BILAG-2004 カテゴリーA 又はカテゴリーB から投与 52 週目におけるより重症度の低いカテゴリーへの変化と定義される。SLEDAI-2K の改善は、ベースラインにおける臓器系スコアの投与 52 週目での改善（減少）と定義される。治験実施計画書で許容された範囲を超えて制限薬剤で治療された患者、及び治験薬の投与を中止した患者は、非達成例として取り扱った。BILAG-2004 又は SLEDAI-2K の改善は、04 試験、05 試験、及び 1013 試験では事前に規定した副次的評価項目であった。

大部分の患者では、ベースラインで BILAG-2004 臓器系の筋骨格系又は皮膚粘膜に中等度又は重度の疾患活動性が認められ、他の BILAG-2004 臓器系の臓器病変は少なかった（2.7.3.3.1.4 項の表 14 参照）。3 試験とも、ベースラインにおける臓器病変の分布は同様であった。

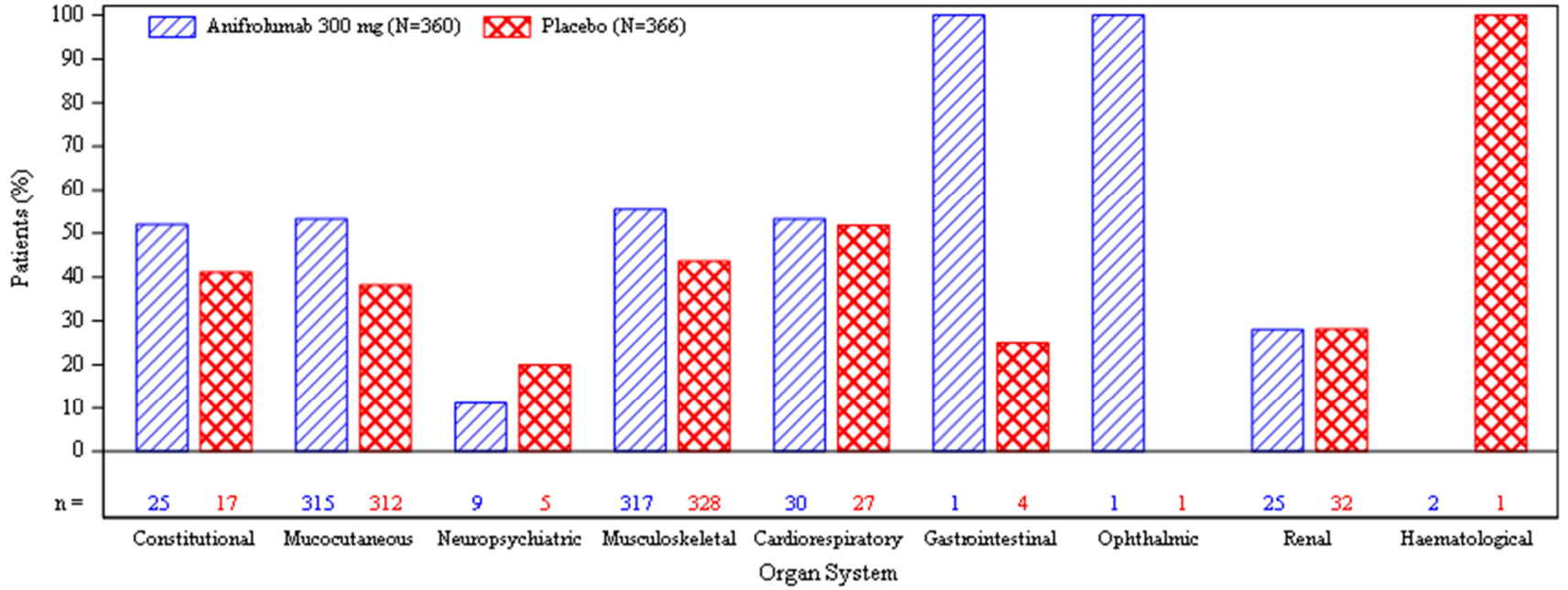
大部分の患者は SLEDAI-2K 臓器系の筋骨格又は皮膚粘膜に病変を有し、患者の約 2/3 はベースライン時に SLEDAI-2K 臓器系に従った免疫病変を有していた。他の SLEDAI-2K 系の臓器病変は少なかった（第 5 部 3.5.1 項、04 試験の治験総括報告書 表 11.2.3.1.11、05 試験の治験総括報告書 表 11.2.3.2.5、及び 1013 試験の治験総括報告書 表 14.2.2.3.13 を参照）。3 試験とも、ベースラインにおける臓器病変の分布は同様であった。

これらの臓器系の一部（SLEDAI-2K における中枢神経系、並びに BILAG-2004 における精神神経系、消化器系、眼症状、及び血液異常）では、ベースラインで病変を有する患者が非常に少なかったが、これは特に活動性増殖性ループス腎炎患者及び中枢神経系疾患患者を試験から除外していたためである。このため、第 III 相試験の併合解析でも、これらの臓器系の改善について結

論を導くことは困難であった。その他大部分の臓器系では、投与 52 週目に改善を示した患者の割合は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で数値的に高かった。

- BILAG-2004 臓器系：皮膚粘膜、筋骨格系、及び心肺系（cardiorespiratory）（図 11 参照）。臓器系別及び評価時点別の BILAG-2004 改善については、第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.1 表 2.3.1.7.1 を参照のこと。
- SLEDAI-2K 臓器系：血管系、筋骨格系、腎系、粘膜皮膚系、免疫系、及び「hematological and fever」系。臓器系別及び評価時点別の SLEDAI-2K 改善については第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.1 表 2.3.1.9（04 試験、05 試験及び第 III 相併合解析）及び第 5 部 3.5.4 項、追加解析結果 表 0001.197.1（1013 試験）を参照のこと。

図 11　　BILAG-2004 臓器系別の投与 52 週目における臓器障害の改善（第 III 相試験併合解析：FAS）



Source: Figure 2.3.1.7.2, Appendix 2.7.3.6.2 in Module 5.3.5.3.

Percentages are based upon all patients in the full analysis set within the respective treatment group with involvement of the corresponding organ system at baseline.

Phase III pool includes study 04 and study 05 (excluding the 150 mg group from study 05).

The results are based on the study 04 rules for restricted medications. For additional information, see Section 2.7.3.1.2.1.7.

Response in BILAG-2004 improvement is defined as the transitioning from BILAG A or B at baseline to a lower score at Week 52. Patients treated with restricted medication beyond protocol-allowed threshold, and those who discontinued investigational product, are regarded as non-responders.

BILAG-2004 British Isles Lupus Assessment Group-2004; n Number of patients in analysis; N Number of patients in treatment group.

2.7.3.3.2.1.15 PGA の経時的変化

BILAG-2004 は全体的な疾患活動性の包括的な評価法である。その一方で、PGA は患者の SLE 疾患活動性のあらゆる側面を考慮した評価法であり、訓練を受け認定された医師による SLE 疾患の重症度の全般的評価である（詳細については 2.7.3.1.2.1.7 項を参照）。したがって、全体的な SLE 疾患活動性の医師の判断を反映する点で、PGA は重要である。

アニフロルマブ 300 mg 群の PGA スコアは、プラセボ群と比較して、52 週間の投与期間を通じて一貫して数値的に小さかった（04 試験：第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.2 図 2.3.1.11.2、05 試験：第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.2 図 2.3.1.11.3、及び 1013 試験：第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.6 図 11.2.9.11 をそれぞれ参照）。

第 III 相試験併合解析において、欠測値パターンが異なることを仮定したとき（治験薬投与中止後及び制限薬剤使用後の CR 法によるデータ補完）、PGA スコアのベースラインからの平均変化量は、04 試験及び 05 試験と類似した改善パターンを示した（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.2 図 2.3.1.11.4 を参照）。

2.7.3.3.2.1.16 MCR 及び PCR 達成率

SLE の慢性疾患の性質を考慮すると、投与の目標は、疾患活動性を低下させるだけでなく、治療効果を長期にわたって持続させることである。MCR は、持続的な効果を評価するための代替アウトカム指標である。BILAG-2004 を用いて投与 12 カ月目に最低 6 カ月間持続した改善を示すために、投与 24 週目において軽症以下の患者（BILAG-2004 のカテゴリーC 又はより軽度な病変のみで、BILAG-2004 のカテゴリーA 又はカテゴリーB の新規病変は認められない）が、投与 24 週目～52 週目の期間に BILAG-2004 が維持（BILAG-2004 のカテゴリーA 又は B の新たな病変が認められない）された状態を MCR 達成と定義した。04 試験及び 05 試験における MCR 達成率は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で数値的に高かった（表 24 参照）。また、1013 試験でも MCR 達成率はプラセボ群（6.9%）と比較してアニフロルマブ群（19.2%）で数値的に高かった（第 5 部 3.5.1 項、1013 試験の治験総括報告書 表 11.4.1.2-9 を参照）。

持続的効果の別の指標として、PCR がある。投与 24 週目で BILAG-2004 のカテゴリーB（又はより軽度）の病変が最大 1 つであり、フレア（BILAG-2004 のカテゴリーA の新規病変が 1 つ以上又はカテゴリーB の新規病変が 2 つ以上と定義）のない状態が投与 52 週目まで維持された場合と定義した。04 試験及び 05 試験における PCR 達成率は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で数値的に高かった（表 24 参照）。1013 試験でも PCR 達成率はプラセボ群（31.4%）と比較してアニフロルマブ群（44.4%）で数値的に高かった（第 5 部 3.5.1 項、1013 試験の治験総括報告書 表 11.4.1.2-9 を参照）。

以上、MCR 及び PCR の評価から、プラセボ群と比較してアニフロルマブ群で数値的に高い割合の患者が、疾患活動性に対する臨床的反応が 6 カ月以上持続したことが示された。

表 24　　投与 52 週目の MCR 及び PCR 達成率（04 試験及び 05 試験：FAS）

Variable	Study 04		Study 05	
	Anifrolumab 300 mg (N = 180)	Placebo (N = 182)	Anifrolumab 300 mg (N = 180)	Placebo (N = 184)
Major clinical response				
n	180	182	180	184
Number (%) responders	37 (20.8)	20 (10.9)	40 (22.1)	29 (15.8)
Number (%) non-responders	143 (79.2)	162 (89.1)	140 (77.9)	155 (84.2)
Comparison with placebo				
Difference in response rate	9.9		6.3	
95% CI of difference in response rate	1.9, 17.8		-2.2, 14.7	
Partial clinical response				
n	180	182	180	184
Number (%) responders	84 (46.8)	70 (38.4)	82 (45.4)	74 (40.2)
Number (%) non-responders	96 (53.2)	112 (61.6)	98 (54.6)	110 (59.8)
Comparison with placebo				
Difference in response rate	8.4		5.2	
95% CI of difference in response rate	-1.7, 18.5		-4.9, 15.3	

Source: Table 2.3.1.16, Appendix 2.7.3.6.1 in Module 5.3.5.3.

Percentages are based upon all patients in the full analysis set within the respective treatment group.

Study 05 results are based on the study 04 rules for restricted medications. For additional information, see Section 2.7.3.1.2.1.7.

Major and partial clinical response is defined in Section 2.7.3.3.2.1.16.

The responder/non-responder rates, the difference in estimates and associated 95% CI are calculated using a stratified CMH approach, with stratification factors SLEDAI-2K score at screening, Day 1 OCS dose, type I IFN gene signature test result at screening.

CI Confidence interval; CMH Cochran-Mantel-Haenszel; IFN Interferon; n Number of patients in analysis; N Number of patients in treatment group; OCS Oral corticosteroids; SLEDAI-2K Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000.

2.7.3.3.2.2　　OCS 減量の維持

早期の心血管死や臓器障害のリスクを含むステロイド使用に関連する長期の病的状態及び様々な有害作用を考慮すると、疾患活動性を低下させたうえでステロイド使用量を低下させることは、SLE 患者に対して長期のベネフィットとなる。2000 例を超える SLE 患者での最近のコホート研究（Lupus Patient Voices 2017）によると、患者の考える既存治療の最大のマイナス面は副作用である。したがって、SLE に対する効果的な治療法は、全体的な疾患活動性を低下させることに加えて、必要性とされる OCS を減量し、長期的な臓器障害リスクを軽減することである。OCS を減量し、アニフロルマブによるステロイド減量効果（steroid-sparing effect）を実証することは、3 試験において臨床的に重要な目的であった。

3 試験の患者の大部分（78.3～86.3%）は OCS（プレドニゾロン等）を使用しており、患者の約半分（45.6～62.7%）はベースラインにおいてプレドニゾロン換算で 10 mg/日以上の OCS を使用していた（04 試験及び 05 試験は表 15 参照、1013 試験は表 16 参照）。ベースラインでの OCS 使用に関する詳細は、2.7.3.3.1.5 項に記載している。

平均 7.5 mg/日を超えるステロイドを 4 年以上使用すると、臓器障害の集積のリスクがほぼ 10 倍高くなるが（Ruiz-Arruza et al 2014）、7.5 mg/日以下の場合は有害作用が最小限に抑えられる（Ruiz-Irastorza et al 2012）。したがって、ベースラインの OCS 使用量がプレドニゾロン換算で 10 mg/日以上の患者における OCS 減量効果について、アニフロルマブの作用をプラセボとの比較で評価するために、以下の患者を OCS 減量達成例と定義した：7.5 mg/日以下を目標値とした OCS 減量を投与 40 週目（04 試験及び 05 試験）又は投与 52 週目（1013 試験）までに達成し、投与 52 週目まで維持することができ、治験実施計画書で許容された範囲を超えて制限薬剤を使用せず、かつ治験薬の投与を中止しなかった患者。OCS 減量達成は、04 試験及び 05 試験では重要な副次的評価項目（多重検定手順に含まれる）とし、1013 試験では副次的評価項目とした。

04 試験では、OCS 減量達成例の割合は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で統計学的に有意に高く（差 21.2%、95% CI 6.8, 35.7）、臨床的に意義のあるアニフロルマブ 300 mg 群のベネフィットが検証された（表 25 参照）。このベネフィットは、05 試験（差 16.6%、95% CI 3.5, 29.8）及び 1013 試験（差 29.1%、95% CI 12.0, 46.2）によっても裏付けられた（表 25 参照）。これら 3 試験から得られた一貫した結果により、アニフロルマブ 300 mg は全体的な疾患活動性を低下させながら、臨床的に意義のあるステロイド減量効果を示すことが裏付けられた。

ベースラインで OCS の用量が 10 mg/日以上であった患者の補助的解析

患者が目標とする低用量（7.5 mg/日以下）への減量を達成するかどうかにかかわらず、累積 OCS 曝露量を低下させることは患者のベネフィットとなり、不可逆的な臓器障害を含む OCS の副作用リスクを軽減する。

投与 40 週目までに OCS 用量が 50%以上減量し、その後投与 52 週目まで減量を維持した患者の割合において、アニフロルマブ 300 mg 群は臨床的に意義のある良好な一貫した群間差を示した。各試験の群間差は、04 試験 17.2%（95% CI 3.4, 31.0）、05 試験 13.6%（95% CI 1.0, 26.2）であった。更に、04 試験及び 05 試験のいずれにおいても、より厳しい OCS 減量基準（75%以上及び 90%以上減少）を達成した患者の割合は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で数値的に高かった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.3 表 11.2.3.1、表 11.2.3.2、及び表 11.2.3.3 を参照）。

04 試験及び 05 試験のいずれにおいても、52 週間の投与期間中の OCS 総使用量（標準化 OCS の AUC により評価）の中央値は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で低かった（表 26 参照）。アニフロルマブ群では、52 週間の全投与期間中と同様に、個別の評価時点すべてにおいても OCS 使用量（中央値）が低下した。

すべての患者における BICLA/SRI 達成例及び持続的な OCS 減量達成例

投与 52 週目の BICLA 達成例の大部分は持続的な OCS 減量達成例でもあったため、全体的な疾患活動性が低下した患者では同時にステロイド使用量も減少した（表 27 参照）。同様に、投与 52 週目の SRI(4)達成例の大部分も持続的な OCS 減量達成例であった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.3 表 11 2.1.3 及び表 11.2.1.4 を参照）。

結論

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

表 25　　重要な副次的評価項目であるベースラインで OCS が 10 mg/日以上の患者における投与 52 週目の持続的な OCS 減量達成率（04 試験、05 試験、及び 1013 試験：FAS）

	Study 04		Study 05			Study 1013	
Summary statistics	Anifrolumab 300 mg (N = 87)	Placebo (N = 83)	Anifrolumab 150 mg (N = 48)	Anifrolumab 300 mg (N = 103)	Placebo (N = 102)	Anifrolumab 300 mg (N = 55)	Placebo (N = 64)
n	87	83	48	103	102	55	64
Number (%) responders	45 (51.5)	25 (30.2)	25 (51.6)	51 (49.7)	34 (33.1)	31 (56.4)	17 (27.3)
Comparison with placebo							
Difference in response rate	21.2			16.6		29.1	
95% CI of difference in response rate	6.8, 35.7			3.4, 29.8		12.0, 46.2	
Nominal p-value [a]	0.004			0.014		< 0.001	

Derived from: Table 2.2.2.1, Appendix 2.7.3.6.1 in Module 5.3.5.3; Table 0001.138.3, Appendix 2.7.3.6.8 in Module 5.3.5.3; Table 14.2.1.3.1.1, study 1013 CSR in Module 5.3.5.1.

[a] The p-value for study 04 can be interpreted, this is a statistically significant result within the multiplicity testing. In study 05, since the primary endpoint failed to meet statistical significance, the analysis is exploratory. The p-value for study 1013 is based on the Cochran-Mantel-Haenszel approach for comparison of anifrolumab 300 mg versus placebo, adjusted for randomization stratification factors.

Percentages are based upon all patients in the full analysis set with baseline OCS ≥ 10 mg/day within the respective study and treatment group.

Baseline is defined as the last measurement prior to randomization and investigational product dose administration on Day 1.

Study 04 and study 05 results are based on the study 04 rules for restricted medications. For additional information, see Section 2.7.3.1.2.1.7. Study 1013 results are based on the study 1013 rules for restricted medications.

OCS are described as ‘Prednisone or equivalent’. OCS administered PRN are not considered in the calculation of the daily dose.

Maintained OCS reduction is defined as an OCS dose ≤ 7.5 mg/day by Week 40 without a dose increase between Week 40 and Week 52. Subjects treated with restricted medication beyond protocol-allowed thresholds, and those who discontinued investigational product, are regarded as non-responders.

The responder/non-responder rates, the difference in estimates, and associated 95% CI are calculated using a stratified CMH approach, with stratification factors SLEDAI-2K score and type I IFN gene signature test result at screening. The nominal p-values presented are based on this CMH model.

CI Confidence interval; CMH Cochran-Mantel-Haenszel; IFN Interferon; n Number of patients in analysis; N Number of patients in treatment group; NA Not available; OCS Oral corticosteroids; PRN Pro re nata (when necessary); SLEDAI-2K Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000.

表 26　ベースラインで OCS が 10 mg/日以上の患者における評価期間別の標準化 OCS の AUC（04 試験及び 05 試験：FAS）

Time interval	AUC (mg)	Study 04 Anifrolumab 300 mg (N = 87)	Study 04 Placebo (N = 83)	Study 05 Anifrolumab 300 mg (N = 103)	Study 05 Placebo (N = 102)
Baseline to Week 52	n	87	83	103	102
	Mean	3622.57	4315.42	4221.26	4243.57
	SD	1964.40	1945.53	4619.62	1794.52
	Median	3197.26	3640.00	3362.50	3697.26
	Min, max	309.15, 13265.36	1745.21, 10920.00	717.50, 35368.83	988.49, 11987.73
Week 12 to Week 24	n	82	72	94	93
	Mean	817.395	953.567	978.235	973.099
	SD	352.7549	439.3413	1141.8168	467.7678
	Median	799.750	840.000	785.333	840.000
	Min, max	0.00, 2100.00	268.60, 2520.00	0.00, 8279.86	239.62, 2677.85
Week 24 to Week 40	n	78	62	87	86
	Mean	805.787	967.489	1017.153	1024.044
	SD	471.6915	428.5065	1566.7560	493.9433
	Median	768.559	895.263	840.000	1021.525
	Min, max	0.00, 2800.00	280.00, 2370.00	0.00, 10876.00	0.00, 2846.67
Week 40 to Week 52	n	74	57	83	79
	Mean	619.560	700.478	758.536	784.224
	SD	491.4590	452.7824	1208.0788	561.5439
	Median	571.580	630.000	630.000	661.379
	Min, max	0.00, 3500.00	100.23, 3150.00	0.00, 7896.00	0.00, 2915.29

Derived from: Table 2.2.2.7, Appendix 2.7.3.6.1 in Module 5.3.5.3; Table 11.2.2.4 and Table 11.2.2.5, Appendix 2.7.3.6.3 in Module 5.3.5.3.

Baseline is defined as the last measurement prior to randomization and dose administration on Day 1.

OCS standardized AUC for each time interval is calculated as (sum of daily OCS dose × duration in the time interval)/(sum of durations in the time interval) × (time interval duration). The interval duration for Week 12 to Week 24, Week 24 to Week 40, and Week 40 to Week 52 is 84 days, 112 days, and 84 days, respectively.

OCS are described as ‘Prednisone or equivalent’. OCS administered PRN are not considered in the calculation of the daily dose.

AUC Area under the curve; Max Maximum; Min Minimum; N Number of subjects in treatment group; n Number of subjects in analysis; OCS Oral corticosteroids; PRN Pro re nata (when necessary); SD Standard deviation.

表 27　投与 52 週目の持続的な OCS 減量別の BICLA 達成率（04 試験及び 05 試験：FAS）

BICLA response	Maintained OCS reduction response	Number of patients			
		Study 04		Study 05	
		Anifrolumab 300 mg (N = 180)	Placebo (N = 182)	Anifrolumab 300 mg (N = 180)	Placebo (N = 184)
Responder	Responder	77	49	77	48
	Non-responder	9	8	8	7
Non-responder	Responder	34	30	29	37
	Non-responder	60	95	66	92

Source: Table 11.2.1.5 and Table 11.2.1.6, Appendix 2.7.3.6.3 in Module 5.3.5.3.

OCS are described as 'Prednisone or equivalent'.

BICLA responder is defined in Section 2.7.3.1.2.1.7.

Study 04 and study 05 results are based on the study 04 rules for restricted medications. For additional information, see Section 2.7.3.1.2.1.7.

Maintained OCS reduction responder is defined in Sections 2.7.3.1.2.1.7 and 2.7.3.3.2.2. For patients with baseline OCS < 10 mg/day, a responder needs to have an OCS dose at Week 40 that is less than or equal to his/her OCS dose at baseline, and no increase in OCS dose between Week 40 and Week 52. The patient also needs to meet the criteria of no permanent discontinuation of IP and no use of restricted medications.

BICLA British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment; N Number of patients in treatment group; OCS Oral corticosteroids.

2.7.3.3.2.3　臓器特有の指標（皮膚及び関節数）

SLE 患者では皮膚粘膜系及び筋骨格系の症状が最も多いため、全体的な疾患活動性指標の一部として評価したが、それに加えて投与に対する皮膚及び関節の反応を個別に評価することも重要と考えた。これらのエンドポイントは、治療効果の特徴を十分に明らかにするのに役立ち、患者にとって最も重要な疾患の側面について有意義な情報が得られ、最適な患者ケアを提供できるように医師への追加情報が得られる。

2.7.3.3.2.3.1　皮膚

皮膚は最も目に見える部位であり、顔面、頸部、又は頭皮によく病変が発現することから、SLE 患者にとって大きな懸念事項となっている。2000 例を超える SLE 患者でのコホート研究では（Lupus Patient Voices 2017）、皮疹は患者の生活に最も悪影響を与えた症状の一つであった。

CLASI 活動性スコアを用いて、炎症性皮膚エリテマトーデス病変に対するアニフロルマブ 300 mg とプラセボの効果を、3 試験すべてで評価した。2.7.3.1.2.1.7 項に CLASI 指標に関する詳細を記載している。ベースラインで中等度以上の活動性皮膚病変（CLASI スコアが 10 点以上）を有し、治験実施計画書で許容された範囲を超える制限薬剤を使用せず、かつ治験薬の投与を中止しなかった患者において、投与 12 週目に CLASI 活動性スコアが 50%以上低下した患者を CLASI 達成例と定義した。アニフロルマブの早期の CLASI に対する効果を明らかにするため、04 試験及び 05 試験では CLASI 評価を投与 12 週目に行うことを事前に設定した。CLASI 達成率は、04 試験及び 05 試験の重要な副次的評価項目であり、1013 試験では事前に規定した副次的評価項目とした。

3 試験ともほぼすべての患者が活動性皮膚病変（CLASI 活動性スコアが 0 点超）を有していた（平均 CLASI スコア 6.7～8.5 点）。総じて、各試験及び各投与群の 22.0～32.2%に中等度から重度の皮膚病変（CLASI 活動性スコアが 10 点以上）が認められ（表 13 参照）、CLASI 達成率の評価に適格であった。

04 試験では、ベースラインで中等度から重度の活動性皮膚病変（CLASI スコアが 10 点以上）を有する患者において、投与 12 週目にスコアが 50%以上低下した CLASI 達成例の割合は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で統計学的に有意に高く（差 24.0%、95% CI 4.3, 43.6）、臨床的意義を示すエビデンスが得られた（表 28 参照）。05 試験（差 18.7%、95% CI 1.4, 36.0）及び 1013 試験（差 32.8%、95% CI 8.4, 57.1）からもこのベネフィットを裏付ける結果が得られた（表 28 参照）。これら 3 試験の一貫したデータから、アニフロルマブ 300 mg は SLE の全体的な疾患活動性を低下させ、かつ皮膚症状に対して臨床的に意義のある効果を示すことが裏付けられた。

ベースラインで中等度から重度の皮膚疾患患者（CLASI 活動性スコアが 10 点以上）の補助的解析

3 試験すべてにおいて、アニフロルマブ 300 mg 群の CLASI 達成率は投与早期からプラセボ群と比較して数値的に高く、その後投与 52 週目まで CLASI 達成率は維持された（図 12［04 試験］、図 13［05 試験］、第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.8 図 164.10［1013 試験］、及び第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.1 表 2.2.3.1 を参照）。

アニフロルマブ投与群では、CLASI を達成した最初の来院までの期間が短縮し、その後投与 52 週目まで持続した。各試験のハザード比は、04 試験 1.55（95% CI 0.87, 2.85）（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.4 図 11.2.5.2 を参照）、05 試験 1.91（95% CI 1.14, 3.27）（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.4 図 11.2.5.3 を参照）、1013 試験 3.69（95% CI 1.56, 9.74）（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.8 図 164.5 を参照）であった。

治験実施計画書で許容された最初の 12 週間にステロイドのバーストとそれに伴う減量を実施した数例の患者を除外した探索的解析を行った。その CLASI の結果は、一次分析の結果と同様であり、04 試験及び 05 試験での投与 12 週目の CLASI 達成率は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で数値的に高かった（04 試験：差 20.6%、95% CI -0.5, 41.7［第 5 部 3.5.1 項、04 試験の治験総括報告書 表 11.2.2.3.2 を参照］、05 試験：同 18.0%、95% CI 0.1, 35.8［第 5 部 3.5.1 項、05 試験の治験総括報告書 表 11.2.2.3.2 を参照］）。

ほぼ完全な消失（90%以上）を達成することは、中等度から重度の皮膚病変をもつ SLE 患者にとって大きなベネフィットとなる。投与早期（投与 12～16 週目）にアニフロルマブ群で CLASI 達成率が数値的に高くなるパターンが、CLASI 達成基準をスコアの 75%以上の減少及び 90%以上の減少に変更しても、3 試験すべてで同様に認められた。

- 75%以上の減少については、図 14（04 試験）及び図 15（05 試験）、並びに第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.8 図 164.3（1013 試験）を参照のこと。
- 90%以上の減少については、第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.4 図 11.2.4.12（04 試験）及び図 11.2.4.16（05 試験）、並びに第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.8 図 164.4（1013 試験）を参照のこと。

全患者の補助的解析

患者にはしばしば、自尊心及び QoL を著しく損なう可能性のある醜い瘢痕又は色素変化が残る。これらの症状は、CLASI の活動性スコア（activity score）の一部として記録されず、CLASI の慢性スコア（damage score）に記録される。3 試験では、CLASI 活動性スコアの改善は、慢性スコアの増加によって相殺されなかった。3 試験における CLASI 活動性スコア及び CLASI 慢性スコアのベースラインからの変化の要約統計量を来院別に示した（第 5 部 3.5.1 項、04 試験の治験総括報告書 表 11.2.2.3.5、05 試験の治験総括報告書 表 11.2.2.3.5、並びに 1013 試験の治験総括報告書 表 14.2.2.8.2 及び表 14.2.2.8.4 を参照）。04 試験及び 05 試験における平均 CLASI 活動性スコア及び CLASI 慢性スコアの低下は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で一貫して数値的に大きかった。1013 試験では、CLASI 活動性スコアについては他の 2 試験と同様の結果であったが、CLASI 慢性スコアの平均変化量は、アニフロルマブ 300 mg 群とプラセボ群で同程度であった。

また、全般的指標である BILAG-2004 の皮膚粘膜スコアでも、プラセボ群と比較してアニフロルマブ群で数値的に高いベネフィットが認められた（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.1 表 2.3.1.7.1 を参照）。

表 28　　重要な副次的評価項目であるベースラインの CLASI 活動性スコアが 10 点以上の患者における投与 12 週目の CLASI 達成率（04 試験、05 試験、及び 1013 試験：FAS）

	Study 04		Study 05			Study 1013	
CLASI response at Week 12	Anifrolumab 300 mg (N = 49)	Placebo (N = 40)	Anifrolumab 150 mg (N = 30)	Anifrolumab 300 mg (N = 58)	Placebo (N = 54)	Anifrolumab 300 mg (N = 27)	Placebo (N = 26)
n	49	40	30	58	54	27	26
Number (%) responders	24 (49.0)	10 (25.0)	15 (50.0)	25 (43.6)	14 (24.9)	13 (48.1)	4 (15.4)
Comparison with placebo							
Difference in response rate	24.0			18.7		32.8	
95% CI of difference in response rate	4.3, 43.6			1.4, 36.0		8.4, 57.1	
Nominal p-value[a]	0.017			0.034		0.013	

Derived from: Table 2.2.3.1, Appendix 2.7.3.6.1 in Module 5.3.5.3; Table 0001.138.3, Appendix 2.7.3.6.8 in Module 5.3.5.3; Table 14.2.2.8.6, study 1013 CSR in Module 5.3.5.1.

[a] The p-value for study 04 can be interpreted, this is a statistically significant result within the multiplicity testing. In study 05, since the primary endpoint failed to meet statistical significance, the analysis is exploratory. The p-value for study 1013 is based on the pre-specified logistic regression model for comparison of anifrolumab 300 mg versus placebo, adjusted for randomization stratification factors.

Percentages are based upon all patients in the full analysis set with a baseline CLASI activity score ≥ 10 within the respective study and treatment group.

Baseline is defined as the last measurement prior to randomization and dose administration on Day 1.

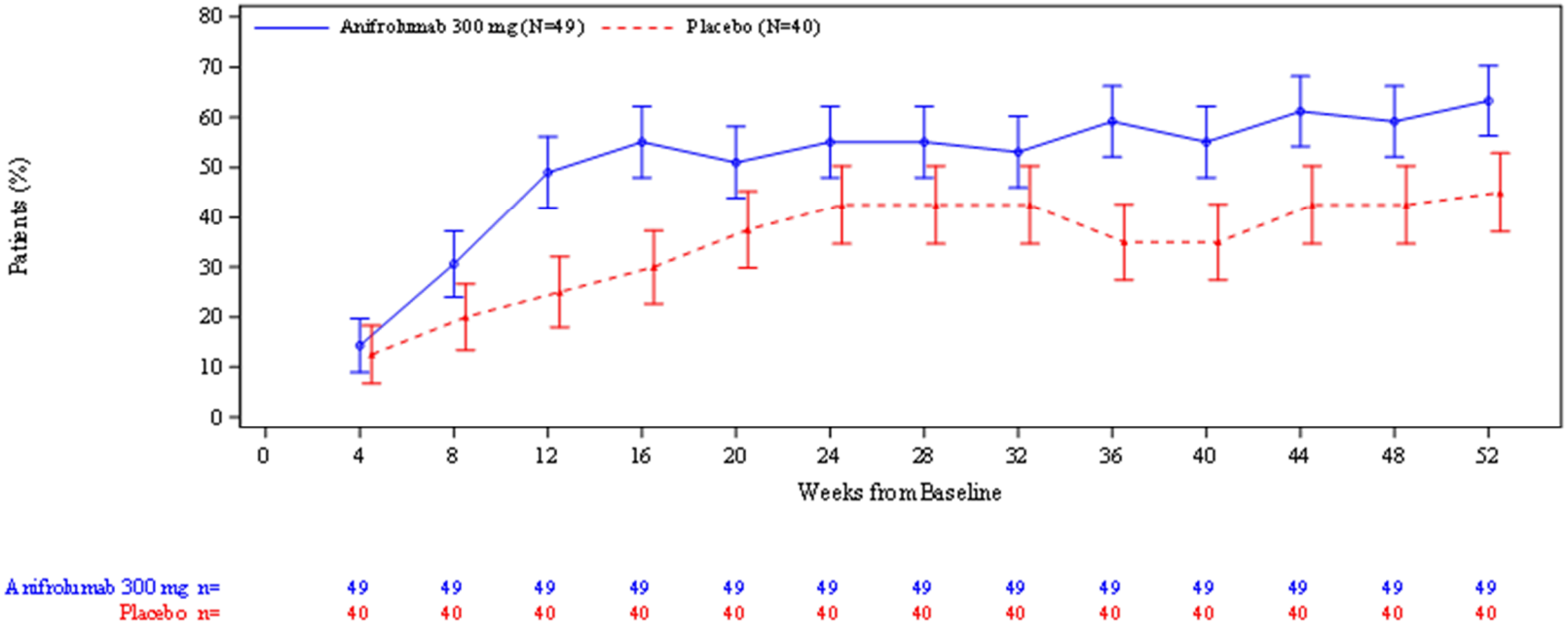
CLASI response is defined in Sections 2.7.3.1.2.1.7 and 2.7.3.3.2.3.1.

Study 04 and study 05 results are based on the study 04 rules for restricted medications. For additional information, see Section 2.7.3.1.2.1.7. Study 1013 results are based on the study 1013 rules for restricted medications.

The responder/non-responder rates (percentages), the difference in estimates, and associated 95% CI are calculated using a stratified CMH approach, with stratification factors SLEDAI-2K score at screening, Day 1 OCS dose, and type I IFN gene signature test result at screening. The nominal p-values presented are based on this CMH model.

CI Confidence interval; CLASI Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index; CMH Cochran-Mantel-Haenszel; IFN Interferon; n Number of patients in analysis; N Number of patients in treatment group; NA Not available; OCS Oral corticosteroids; SLEDAI-2K Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000.

図 12　　ベースラインの CLASI 活動性スコアが 10 点以上の患者における評価時点別の CLASI 活動性スコアの推定値及び標準誤差（04 試験：FAS）



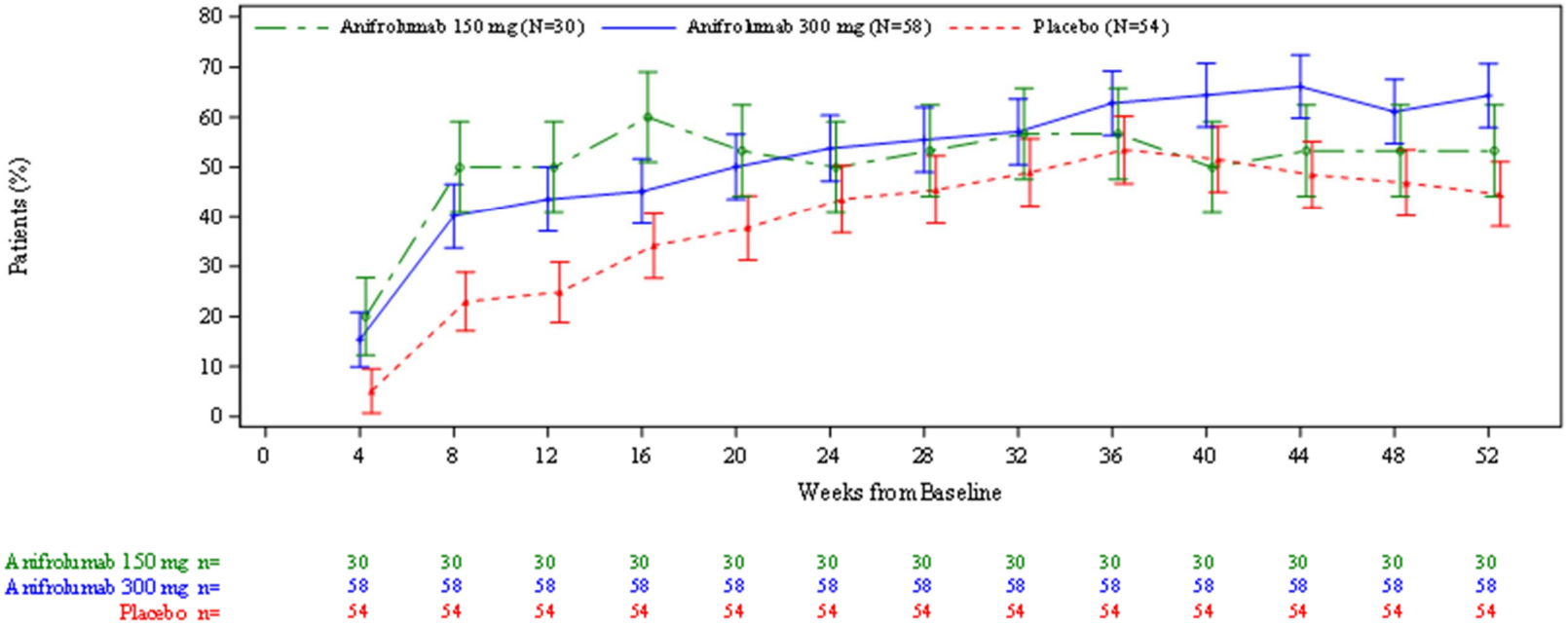
Source: Figure 2.2.3.2.2, Appendix 2.7.3.6.2 in Module 5.3.5.3.

A responder is defined in Section 2.7.3.3.2.3.1.

The responder rates are calculated using a stratified CMH approach, with stratification factors SLEDAI-2K score at screening, Day 1 OCS dose, and type I IFN gene signature test result at screening.

CLASI Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index; CMH Cochran-Mantel-Haenszel; IFN Interferon; n Number of patients in analysis; N Number of patients in treatment group; OCS Oral corticosteroids; SLEDAI-2K Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000.

図 13　　ベースラインの CLASI 活動性スコアが 10 点以上の患者における評価時点別の CLASI 活動性スコアの推定値及び標準誤差（05 試験：FAS）



Source: Figure 2.2.3.2.3, Appendix 2.7.3.6.2 in Module 5.3.5.3.

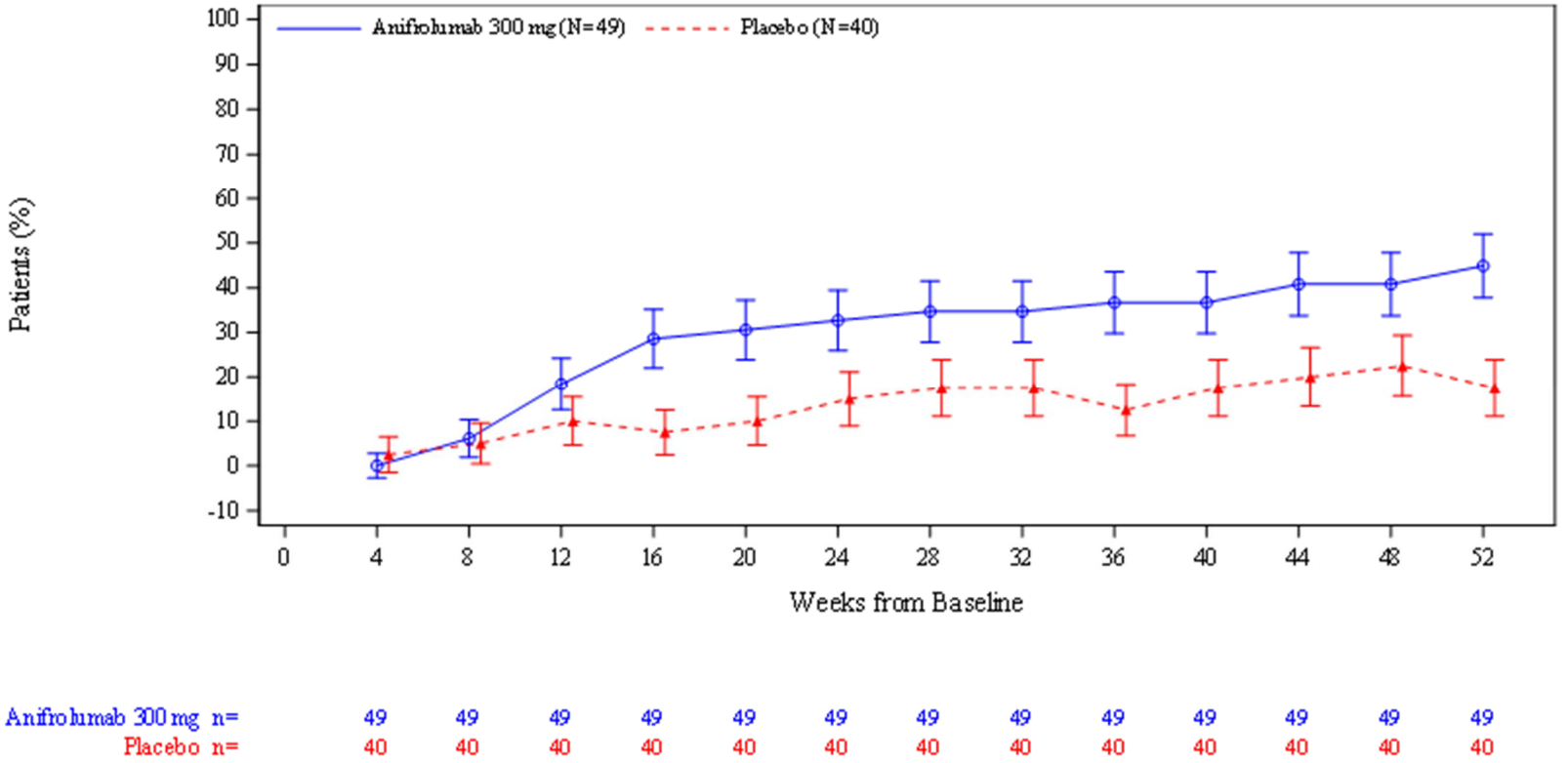
A responder is defined in Section 2.7.3.1.2.1.7.

Study 05 results are based on the study 04 rules for restricted medications. For additional information, see Section 2.7.3.1.2.1.7.

The responder rates are calculated using a stratified CMH approach, with stratification factors SLEDAI-2K score at screening, Day 1 OCS dose, and type I IFN gene signature test result at screening.

CLASI Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index; CMH Cochran-Mantel-Haenszel; IFN Interferon; n Number of patients in analysis; N Number of patients in treatment group; OCS Oral corticosteroids; SLEDAI-2K Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000.

図 14　　ベースラインの CLASI 活動性スコアが 10 点以上の患者における CLASI 活動性スコアが 75%以上低下した患者の割合の推定値及び標準誤差（04 試験：FAS）



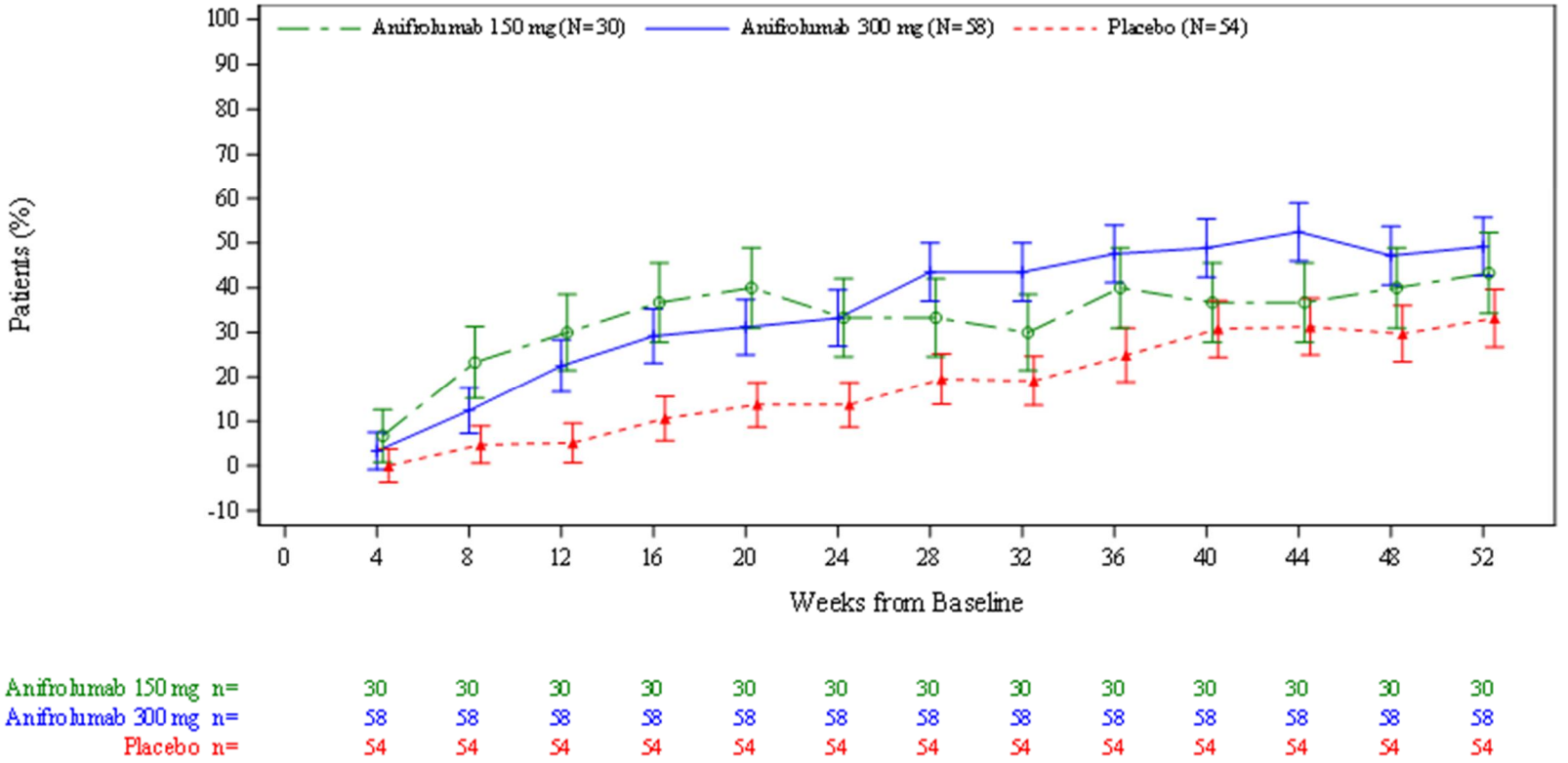
Source: Figure 11.2.4.11, Appendix 2.7.3.6.4 in Module 5.3.5.3.

A responder is defined as an at least 75% reduction in CLASI activity score compared to baseline. Patients treated with restricted medication beyond protocol allowed threshold, and those who discontinued investigational product, are regarded as non-responders.

The responder rates are calculated using a stratified CMH approach, with stratification factors SLEDAI-2K score at screening, Day 1 OCS dose, and type I IFN gene signature test result at screening.

CLASI Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index; CMH Cochran-Mantel-Haenszel; IFN Interferon; n Number of patients in analysis; N Number of patients in treatment group; OCS Oral corticosteroids; SLEDAI-2K Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000.

図 15　　ベースラインの CLASI 活動性スコアが 10 点以上の患者における CLASI 活動性スコアが 75%以上低下した患者の割合の推定値及び標準誤差（05 試験：FAS）



Source: Figure 11.2.4.15, Appendix 2.7.3.6.4 in Module 5.3.5.3.

A responder is defined as an at least 75% reduction in CLASI activity score compared to baseline. Patients treated with restricted medication beyond protocol allowed threshold, and those who discontinued investigational product, are regarded as non-responders. The responder rates are calculated using a stratified CMH approach, with stratification factors SLEDAI-2K score at screening, Day 1 OCS dose, and type I IFN gene signature test result at screening.

Study 05 results are based on the study 04 rules for restricted medications. For additional information, see Section 2.7.3.1.2.1.7.

CLASI Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index; CMH Cochran-Mantel-Haenszel; IFN Interferon; n Number of patients in analysis; N Number of patients in treatment group; OCS Oral corticosteroids; SLEDAI-2K Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000.

ベースラインで何らかの皮膚病変を認めた患者（CLASI 活動性スコアが 0 点超）の補助的解析

皮膚病変を有するすべての患者におけるアニフロルマブの効果を評価するため、CLASI 活動性スコアが 0 点を超える患者を対象に補助的解析を行った。投与 12 週目における CLASI 達成例（CLASI 活動性スコアの 50%低下）の割合は、アニフロルマブ 300 mg 群で臨床的に意義のある数値的なベネフィットが 3 試験で一貫して認められた（04 試験：差 13.3%、95% CI 3.1, 23.5、05 試験：同 11.8%、95% CI 1.8, 21.7、1013 試験：同 14.9%、95% CI 2.0, 27.8）（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.3 表 11.2.6.3 及び表 11.2.6.8、並びに第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.8 表 164.10 を参照）。

CLASI 活動性スコアの達成基準を 75%以上減少又は 90%以上減少と厳しくした場合でも、アニフロルマブ群の達成率は投与早期の段階でプラセボ群と比較して数値的に高くなることが、皮膚病変を認める患者を対象とした各試験の補助的解析でも認められた。

- 75%以上については、第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.4 図 11.2.6.14（04 試験）及び図 11.2.6.19（05 試験）、並びに第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.8 図 164.8（1013 試験）を参照のこと。
- 90%以上については、第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.4 図 11.2.6.15（04 試験）及び図 11.2.6.20（05 試験）、並びに第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.8 図 164.9（1013 試験）を参照のこと。

BILAG-2004 スコア（図 11 参照）及び SLEDAI-2K スコア（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.1 表 2.3.1.9 を参照）のいずれにおいても、投与 52 週目の皮膚粘膜系に改善がみられた患者の割合は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で数値的に高かった。

ベースラインで軽度な皮膚病変を含むすべての皮膚症状を有する患者では、プラセボ群に比べてアニフロルマブ群でより大きな改善が認められた。04 試験では、アニフロルマブ 300 mg 群の 30.4%の患者が投与 52 週目にほぼ完全な消失（90%以上の改善）を示したのに対し、プラセボ群では 18.7%であった。05 試験では、アニフロルマブ 300 mg 群の 31.0%でほぼ完全な消失が認められたのに対し、プラセボ群では 18.1%であった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.3 表 11.2.6.5 及び表 11.2.6.10 を参照）。

皮膚に関する結論

アニフロルマブ 300 mg は、皮膚エリテマトーデスの活動性の評価において、一貫した確実な改善効果を最短で投与 12 週目から示しており、皮膚に対する効果的な治療法と考えられる。達成例のより高い判定基準（75%以上の減少又は 90%以上の減少）を用いた評価、並びに SLEDAI-2K 及び BILAG-2004 の皮膚粘膜系による評価においても、プラセボ群と比較してアニフロルマブ群で達成例の割合が高かった。プラセボ群と比較してアニフロルマブ群では、持続的な CLASI 改善の達成率が 55%高いと考えられた。

2.7.3.3.2.3.2　関節数

筋骨格症状による身体機能の損傷は、日常生活の活動性や作業能力に影響し、QoL の低下をもたらす（Drenkard et al 2014）。関節疾患の軽減は重要な治療目標であり、関節に対する有効性を評価することは重要である。しかし、SLE において厳密に検証され、広く受け入れられている筋

骨格系のエンドポイントはなく、皮膚に対する CLASI と同様に有効な複合アウトカム指標もない。SLE の臨床試験では関節エンドポイントが用いられているが、独立した検証は限られている（Cipriano et al 2015、Mahmoud et al 2019）。更に、症状の臨床的不均一性及び観察者間のばらつきが、関節の有効性評価を困難にしている。しかしながら、筋骨格系疾患に対するアニフロルマブ特有の効果を医師に情報提供することを考慮し、3 試験において圧痛関節数及び腫脹関節数の評価を行った。なお、この評価は、全 SLE 患者における臨床的に意義のある関節の改善に関する評価、特にステロイドの減量と関連付けた評価について広く受け入れられている定義がない状況下で行われた。

ベースラインで中等度から重度の関節疾患（腫脹関節数 6 カ所以上及び圧痛関節数 6 カ所以上）があり、投与 52 週目に腫脹関節数及び圧痛関節数がベースラインから 50%以上減少した患者数は、関節に関する評価項目の一部とした（詳細は 2.7.3.1.2.1.7 項を参照）。関節疾患を評価することの臨床的重要性を考慮し、この評価は 04 試験における重要な副次的評価項目として優先度を高くした（試験の多重検定手順に含めた）。

大多数の患者はベースラインで活動性の関節症状を示し、試験を通して 88.9～92.4%が関節の腫脹（腫脹関節数の中央値は 5.0～7.0 カ所）を、93.3～100%が関節の圧痛（圧痛関節数の中央値は 7.0～11.0 カ所）を有していた（表 13 参照）。

関節に関する評価結果は、3 試験間でばらつきがみられた。04 試験では、関節数の減少を達成した患者の割合はアニフロルマブ群とプラセボ群の間で差が認められなかったが（差 4.7%、95% CI -10.6, 20.0）、05 試験（差 19.3%、95% CI 5.5, 33.1）及び 1013 試験（差 30.9%、95% CI 13.6, 48.2）では、プラセボ群と比較してアニフロルマブ群で高かった（図 3 参照）。

ベースラインで中等度から重度の関節症状を有する患者の補助的解析

04 試験、05 試験、及び第 III 相試験併合解析におけるベースラインで腫脹関節数 6 カ所以上及び圧痛関節数 6 カ所以上の患者の各評価時点での関節数の減少（20%以上及び 50%以上）を達成した割合については、第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.1 表 2.2.4.1 を参照のこと。1013 試験については、第 5 部 3.5.1 項、1013 試験の治験総括報告書 表 14.2.2.7.12（関節数 20%以上減少）を参照のこと。

ベースラインで腫脹関節数 8 カ所以上及び圧痛関節数 8 カ所以上の患者でも、同様の結果が認められた。投与 52 週目での 50%以上の関節数減少を達成した患者の割合は、04 試験においてアニフロルマブ群とプラセボ群の間で差がみられなかったが（差 4.7%、95% CI -13.6, 23.0）、05 試験（差 20.8%、95% CI 4.8, 36.8）及び 1013 試験（差 21.0%）ではプラセボ群と比較してアニフロルマブ群で数値的に高かった。04 試験及び 05 試験の評価時点別の関節数 20%以上及び 50%以上減少の達成率については、第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.1 表 2.2.4.2 を参照のこと。1013 試験については、第 5 部 3.5.1 項、1013 試験の治験総括報告書 表 14.2.2.7.13（20%減少）及び表 14.2.2.7.14（50%以上減少）を参照のこと。

ベースラインで腫脹関節数 6 カ所以上かつ圧痛関節数 6 カ所以上の患者を対象に BILAG-2004 筋骨格系を評価したところ、ベースラインからの平均改善率は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ群で数値的に高かった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.2 図 2.3.1.15.2［04 試験］及び図 2.3.1.15.3［05 試験］を参照）。同様な改善パターンは、SLEDAI-2K の筋骨格系でも認められた（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.2 図 2.3.1.14.2［04 試験］及び図 2.3.1.14.3［05 試験］を参照）。

すべての患者及びベースラインで筋骨格系病変を有する患者の補助的解析

04 試験では、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で改善率が高い傾向が、BILAG-2004 の筋骨格系及び SLEDAI-2K の筋骨格系において認められた。BILAG-2004 については、投与 52 週目にカテゴリーが「C、D、又は E」（軽症／非活動性／障害を認めない）の患者の割合はアニフロルマブ 300 mg 群 67.8%及びプラセボ群 57.7%であった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.1 表 2.3.1.7.1 を参照）。SLEDAI-2K については、投与 52 週目に SLEDAI-2K 筋骨格系スコアがベースラインのスコアよりも減少し、改善が認められた患者の割合は、各群 63.7%及び 53.2%であった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.1 表 2.3.1.9 を参照）。05 試験では、これらの指標に明らかな群間差は認められなかったが、1013 試験では BILAG-2004 及び SLEDAI-2K の両方で改善が認められた。BILAG-2004 については、投与 52 週目にカテゴリーA 又は B からより重症度の低いカテゴリーへ変化した患者の割合は、各群 68.1%及び 49.5%であった（第 5 部 3.5.1 項、1013 試験の治験総括報告書 表 14.2.2.4.18 を参照）。SLEDAI-2K については、投与 52 週目に改善がみられた患者の割合は、各群 56.7%及び 42.4%であった（第 5 部 3.5.1 項、1013 試験の治験総括報告書 表 14.2.2.3.14 を参照）。

第 III 相試験併合解析では、BILAG-2004 スコア（表 13 参照）及び SLEDAI-2K スコア（アニフロルマブ 300 mg 群 60.0%及びプラセボ群 55.3%）のいずれにおいても、投与 52 週目で筋骨格系の改善が認められ、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で数値的に高い改善率がみられた（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.1 表 2.3.1.9 を参照）。

04 試験及び 05 試験のすべての患者の 52 週間にわたる評価時点別の活動性の関節数、腫脹関節数、圧痛関節数のベースラインからの平均変化量については、第 5 部 3.5.1 項、04 試験の治験総括報告書 表 11.2.2.4.4、及び第 5 部 3.5.1 項、05 試験の治験総括報告書 表 11.2.3.2.10 を参照のこと。

関節に関する結論

05 試験及び 1013 試験では、中等度から重度の関節症状を有する患者において、臨床的に意義のある関節活動性の改善（50%減少）が、プラセボ群と比較してアニフロルマブ群で多く認められた。また 04 試験及び 1013 試験では、ベースラインで病変が認められたすべての患者において、BILAG-2004 及び SLEDAI-2K の筋骨格系に数値的な改善が認められた。

全体的な成績から、アニフロルマブ 300 mg は、積極的なステロイド減量（目標値 7.5 mg/日以下を達成）が行われている状況において、SLE に起因する関節活動性を改善することが示唆された。

2.7.3.3.2.4 フレア

SLE の疾患経過は非常に予測困難であり、しばしば疾患活動性の増加を示す症状の一時的な悪化やフレアが起こる。全体的な疾患を制御することに加えて、フレアの発現率を最小限に抑えることは、病的状態を低減させ、永続的な臓器／組織障害の防止のために重要である。フレアとは、1 つ又は複数の臓器系における疾患活動性の評価可能な増加であり、新規又は悪化した臨床徴候及び症状又は臨床検査値がみられる。これまで静止状態であった臨床的特徴の再発は、フレアとみなすことができる。フレアは一般的に、高用量の経口又は非経口ステロイドで治療される。2000 例を超える SLE 患者のコホート研究（Lupus Patient Voices 2017）では、ほとんどの患者が多数のフレアを経験していると報告されており、治療にもかかわらず SLE のコントロールが最

適ではなかったことを意味している。そのため、全体的な疾患制御に加えて、フレアの発現率を最小限に抑えることも病的状態の低減に重要である。これまでのデータを評価した結果から、SLE 治療法の研究においてはフレア防止を検討する試験が必要であると結論付けられた。

中等度から重度のフレアに対するアニフロルマブ 300 mg の効果を評価するために、04 試験及び 05 試験では、重要な副次的評価項目として 52 週間の投与期間中のフレアの年間発現率を評価した。この評価項目は、1013 試験では探索的評価項目であった。臨床評価は BILAG-2004 指標を用いた。フレアは、前回の来院と比較して、BILAG-2004 カテゴリーA の新規病変が 1 つ以上又はカテゴリーB の新規病変が 2 つ以上のいずれかと定義した。

フレアの予防は、患者と医師の双方にとって、SLE 治療における重要な目標である。フレアの発現率の低下について、統計学的に有意なエビデンスは 3 試験のいずれにおいても得られなかったが、データ全体から、52 週間の投与期間中のフレアの発現率は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で臨床的に意義のある低下が示された。04 試験では、フレアの年間発現率は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ群で 33%低下した（発現率比 0.67、95% CI 0.48, 0.94、名目上 p=0.020）。しかし、この臨床的意義のある発現率低下に対して、多重検定手順後の結果では統計学的な有意差は示されなかった（表 29 参照）。また、05 試験（発現率比 0.83、95% CI 0.61, 1.15）及び 1013 試験（発現率比 0.73、95% CI 0.44, 1.20）においても、発現率の数値的な低下が認められた（表 29 参照）。

第 III 相試験併合解析においても同様に、フレア発現率の数値的な低下（発現率比 0.75、95% CI 0.60, 0.95）が認められた（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.1 表 2.2.5.1 参照）。

フレアの補助的解析

いずれの試験及び評価時点においても、プラセボ群と比較してアニフロルマブ群でフレアのリスクが軽減した（図 16 ［04 試験］、図 17 ［05 試験］、及び図 18［1013 試験］参照）。

52 週間の投与期間中に 1 回以上のフレア（中等症～重症）が認められた患者の割合は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で数値的に小さかった（04 試験 31.1% vs 42.3%、05 試験 36.1% vs 43.5%、及び 1013 試験 30.3% vs 35.3%）（表 30 参照）。

MCR 評価において、投与 24 週目までに病勢が静止した状態に達し、その後フレアのない状態を維持した患者、又は全くフレアがない状態の患者の割合は、プラセボと比較してアニフロルマブ 300 mg 群で高かった（2.7.3.3.2.1.16 項）。

OCS の減量に成功した患者（OCS 減量達成例）では、プラセボと比較してアニフロルマブ 300 mg 群でフレアのリスクの増加（前回の来院と比較して）は認められなかった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.3 表 11.2.8.3 及び表 11.2.8.4 を参照）。

フレアの定義（BILAG-2004 カテゴリーA の新規病変が 1 つ以上又はカテゴリーB の新規病変が 2 つ以上のいずれかと定義）は同じであるが、前回の来院との比較ではなく、ベースラインと比較した追加解析では、52 週間の発現率は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で数値的な低下が認められた（04 試験：発現率比 0.77、95% CI 0.34, 1.72、05 試験：同 0.85、95% CI 0.42, 1.71、及び 1013 試験：同 0.46、95% CI 0.26, 0.83）（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.1 表 2.2.5.5、第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.8 表 0001.166.1 をそれぞれ参照のこと）。

フレアに関する結論

SLE フレアは非常に予測が難しく、発現した場合は患者の QoL に重要な影響を及ぼす。データ全体の評価から、アニフロルマブは、OCS 用量の減量維持を達成すると同時に、フレアの発現率を低減し、全体的な疾患活動を制御すると考えられた。

表 29　　重要な副次的評価項目であるフレアの年間発現率の負の二項回帰モデル解析（FAS）

	Study 04		Study 05		Study 1013	
Summary statistics	Anifrolumab 300 mg (N = 180)	Placebo (N = 182)	Anifrolumab 300 mg (N = 180)	Placebo (N = 184)	Anifrolumab 300 mg (N = 99)	Placebo (N = 102)
Total number of flares	86	122	109	133	50	61
Total follow-up time (years)	170.2	164.6	166.7	170.8	93.8	85.1
Annualized rate (estimate)	0.43	0.64	0.57	0.68	0.42	0.58
Rate ratio, comparison with placebo						
Estimate	0.67		0.83		0.73	
95% CI of rate ratio	0.48, 0.94		0.61, 1.15		0.44, 1.20	
Nominal p-value	0.020		0.270		0.2149[a]	

Derived from: Table 2.2.5.1, Appendix 2.7.3.6.1 in Module 5.3.5.3; Table 14.2.2.4.8.1.1, study 1013 CSR in Module 5.3.5.1; Table 0001.138.3, Appendix 2.7.3.6.8 in Module 5.3.5.3; Table 0001.190.1, Appendix 2.7.3.6.8 in Module 5.3.5.3.

[a] p-value is based on the negative binomial regression model for comparison of anifrolumab 300 mg versus placebo adjusted for randomization stratification factors

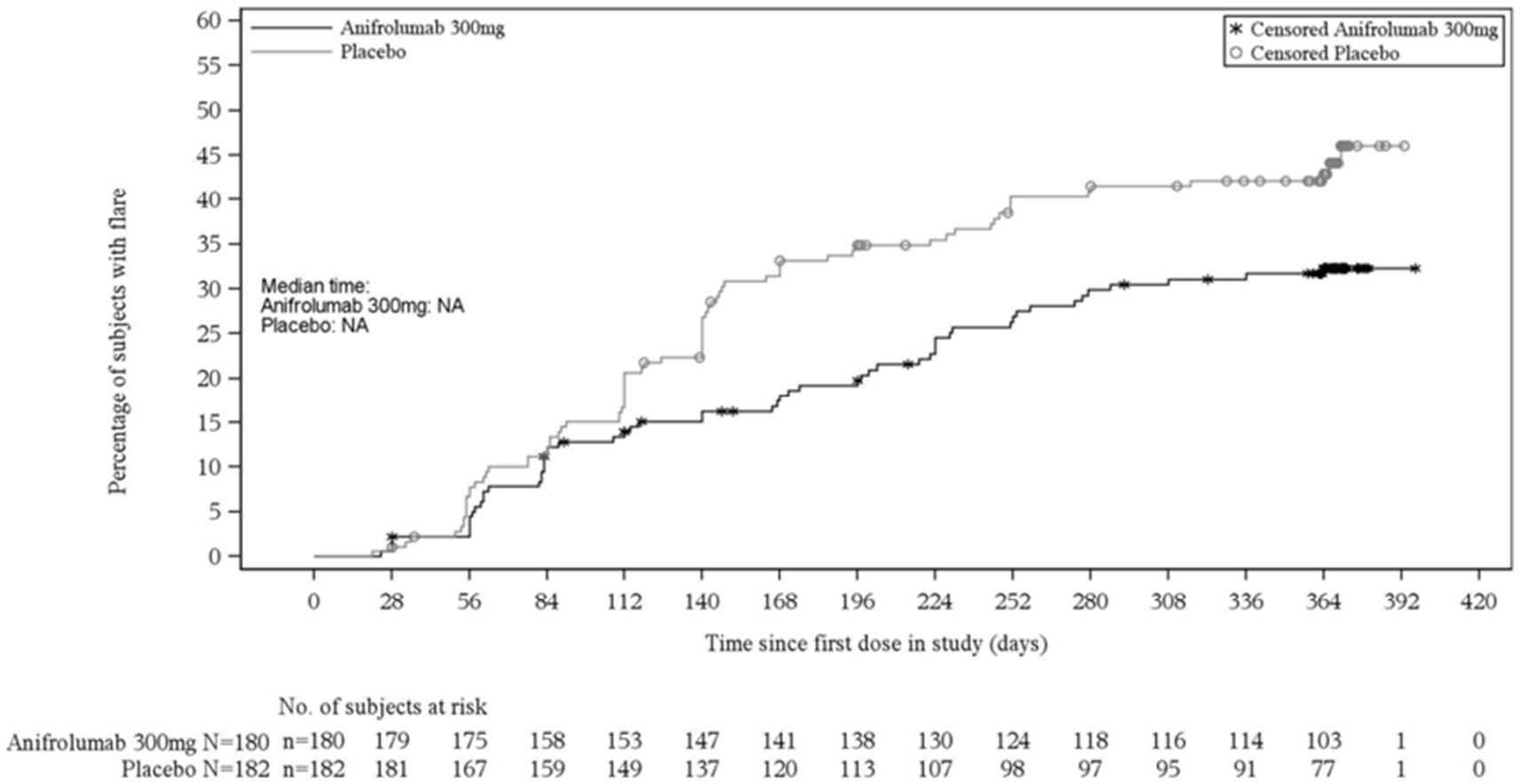
A flare is defined as either 1 or more new BILAG-2004 A or 2 or more new BILAG-2004 B items compared to the previous visit (ie, a worsening from an E, D, or C score to a B score in at least 2 organ systems or a worsening from an E, D, C, or B score to an A score in any one organ system compared to the previous visit).

The response variable in the model is the number of flares up to Week 52/early discontinuation visit. The model includes covariates of treatment group, and the stratification factors (SLEDAI-2K score at screening, Day 1 OCS dose, and type I IFN gene signature test result at screening). The logarithm (to base e) of the follow-up time is used as an offset variable in the model to adjust for patients having different exposure times.

Note that for study 05, there are some slight differences between the results in this table and the corresponding results in the study 05 CSR. This is because of slight differences in the final-lock database and the Week 52-lock database used for the CSR. These differences did not impact the conclusion from study 05.

BILAG-2004 British Isles Lupus Assessment Group 2004; CI Confidence interval; IFN Interferon; N Number of patients in treatment group; NA Not available; OCS Oral corticosteroids; SLEDAI-2K Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000.

図 16　　フレアの初回発現までの時間（日）の Kaplan-Meier プロット（04 試験：FAS）



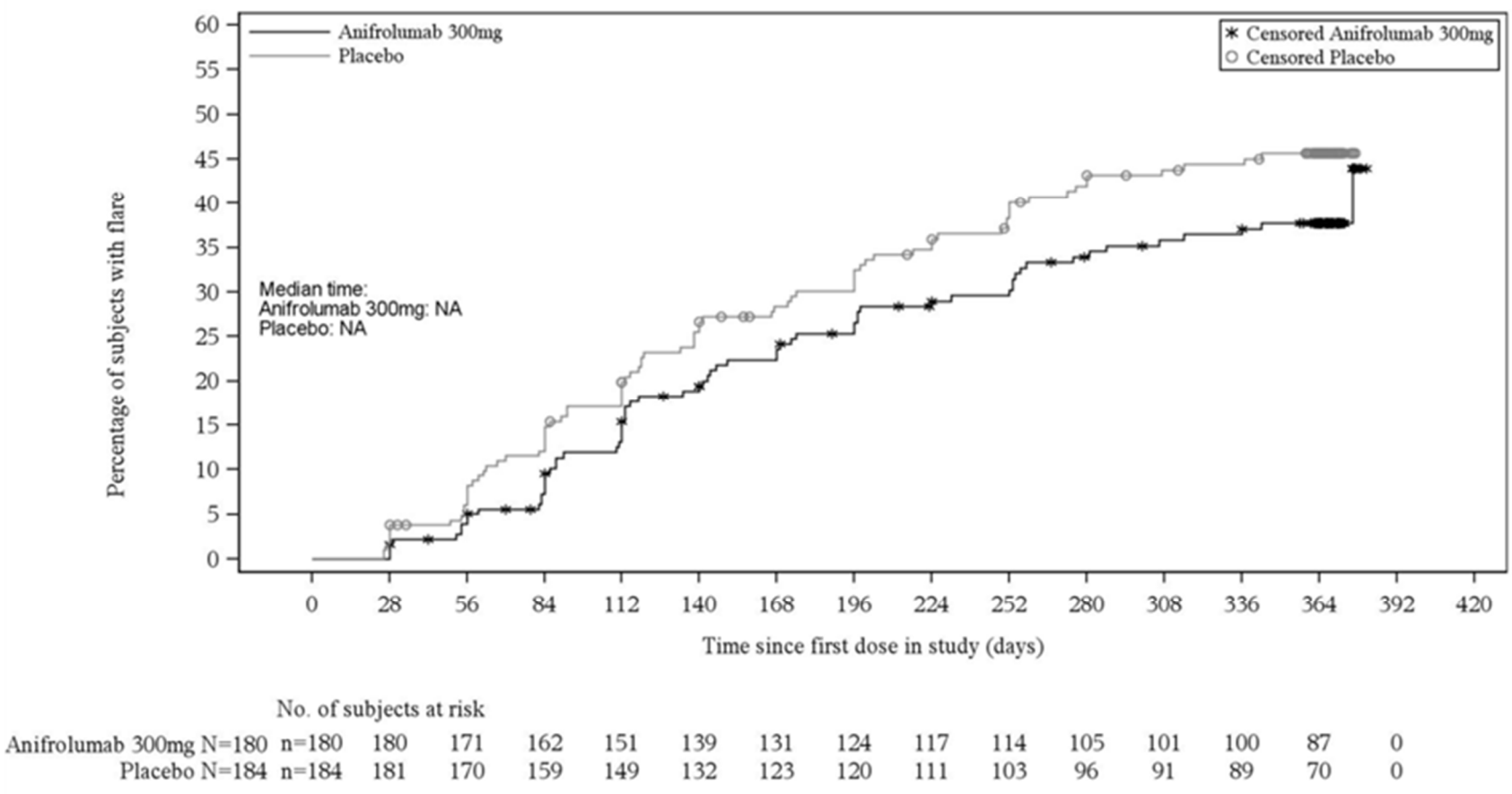
Source: Figure 11.2.2.5.1, study 04 CSR in Module 5.3.5.1.

The time to flare is derived as date of first flare minus date of first administration of investigational product. If the patient did not have a flare, the time to flare is censored at the end of the flare exposure time.

A flare is defined as either 1 or more new BILAG-2004 A or 2 or more new BILAG-2004 B items compared to the previous visit (ie, a worsening from an E, D, or C score to a B score in at least 2 organ systems or a worsening from an E, D, C, or B score to an A score in any one organ system compared to the previous visit).

BILAG-2004 British Isles Lupus Assessment Group; n Number of patients in analysis; N Number of patients in treatment group.

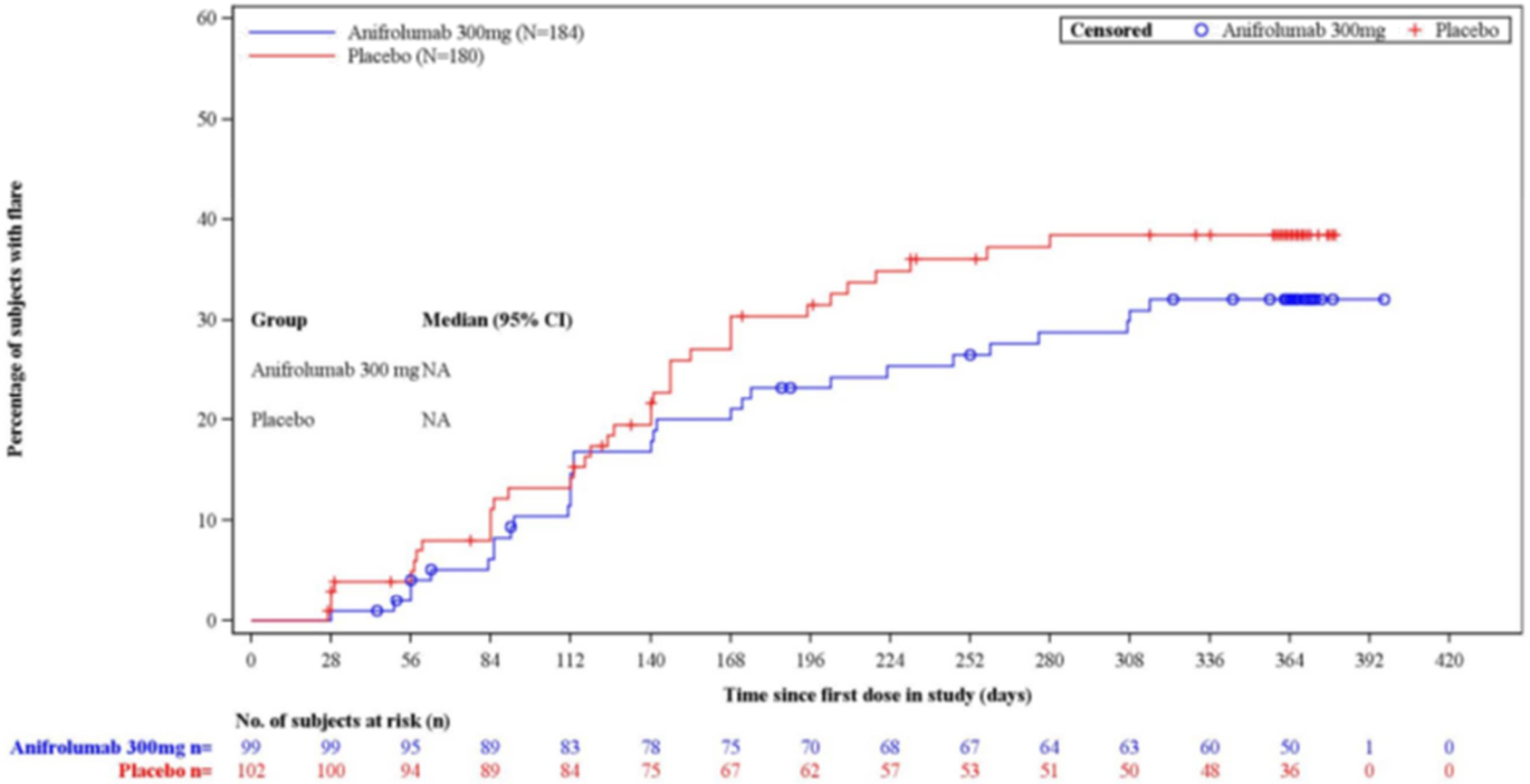
図 17　　フレアの初回発現までの時間（日）の Kaplan-Meier プロット（05 試験：FAS）



Source: Figure 11.2.2.5.1, study 05 CSR in Module 5.3.5.1.
The time to flare is derived as date of first flare minus date of first administration of investigational product. If the patient did not have a flare, the time to flare is censored at the end of the flare exposure time.

A flare is defined as either 1 or more new BILAG-2004 A or 2 or more new BILAG-2004 B items compared to the previous visit (ie, a worsening from an E, D, or C score to a B score in at least 2 organ systems or a worsening from an E, D, C, or B score to an A score in any one organ system compared to the previous visit).
BILAG-2004 British Isles Lupus Assessment Group 2004; n Number of patients in analysis; N Number of patients in treatment group.

図 18　　フレアの初回発現までの時間（日）の Kaplan-Meier プロット（1013 試験：FAS）



Source: Figure 175.11, Appendix 2.7.3.6.8 in Module 5.3.5.3.

The time to flare is derived as date of first flare minus date of first administration of investigational product. If the patient did not have a flare, the time to flare is censored at the end of the flare exposure time.

A flare is defined as either 1 or more new BILAG-2004 A or 2 or more new BILAG-2004 B items compared to the previous visit (ie, a worsening from an E, D, or C score to a B score in at least 2 organ systems or a worsening from an E, D, C, or B score to an A score in any one organ system compared to the previous visit).

BILAG-2004 British Isles Lupus Assessment Group; CI Confidence interval; n Number of patients in analysis; N Number of patients in treatment group.

表 30　　52 週間中のフレア（FAS）

		Study 04		Study 05		Study 1013	
Flares during 52 weeks		Anifrolumab 300 mg (N = 180)	Placebo (N = 182)	Anifrolumab 300 mg (N = 180)	Placebo (N = 184)	Anifrolumab 300 mg (N = 99)	Placebo (N = 102)
Patients with at least one flare, n (%)		56 (31.1)	77 (42.3)	65 (36.1)	80 (43.5)	30 (30.3)	36 (35.3)
Number of flares per patient, n (%)	0	124 (68.9)	105 (57.7)	115 (63.9)	104 (56.5)	69 (69.7)	66 (64.7)
	1	34 (18.9)	44 (24.2)	40 (22.2)	45 (24.5)	18 (18.2)	22 (21.6)
	2	16 (8.9)	24 (13.2)	12 (6.7)	25 (13.6)	6 (6.1)	5 (4.9)
	3 or more	6 (3.3)	9 (4.9)	13 (7.2)	10 (5.4)	6 (6.1)	9 (8.8)

Source Table 2.2.5.2, Appendix 2.7.3.6.1 in Module 5.3.5.3; Table 0001.166.4, Appendix 2.7.3.6.8 in Module 5.3.5.3.

A flare is defined as either 1 or more new BILAG-2004 A or 2 or more new BILAG-2004 B items compared to the previous visit (ie, a worsening from an E, D, or C score to a B score in at least 2 organ systems or a worsening from an E, D, C, or B score to an A score in any one organ system compared to the previous visit).

The annualized flare rate per patient is the number of flares divided by the flare exposure time normalized to 1 year (365.25 days).

BILAG-2004 British Isles Lupus Assessment Group 2004; n Number of patients in analysis; N Number of patients in treatment group.

2.7.3.3.2.5 SLICC/ACR Damage Index

SLE の最も重要な治療目標の 1 つは、不可逆的な臓器障害を防止することである。SLE の疾患活動性自体、並びにステロイド及びその他の免疫抑制薬の長期使用に関連する副作用から、臓器障害が蓄積する。SLE における臓器障害は、十分に確立されている SLICC/ACR Damage Index（SDI）を用いて評価される。SDI 指標は 12 の臓器系からなる尺度で 42 の評価項目で構成され、最高スコアは 47 点である。各項目は「有り」又は「無し」の二項評価で評価され、脳卒中などの再発性イベントの場合に 2 点又は 3 点とする追加の選択肢がある。SDI 項目は、SLE の診断後に生じた不可逆性の障害を表している。ただし、エリテマトーデスに起因する必要はない。原則として、SLE 発症後の不可逆性病変が少なくとも 6 カ月間存在するものを評価し、一旦 SDI に記録されると、スコアが低下しない永続的なものとなる。SLE 患者の大部分が障害を受けているため、SDI スコアの中央値は時間の経過とともに上昇する傾向がある。

アニフロルマブ 300 mg は、疾患活動性を低下させ、ステロイド減量の効果をもたらすことで、臓器障害のリスクを更に軽減すると考えられる。ただし、52 週間は評価に十分な期間ではない可能性があるため、障害に対する効果を評価することは困難である。また別の限界として、ベースラインの障害の程度が検討した 3 試験ではほとんどなく、ベースラインの SDI スコアの中央値は 3 試験ともすべて 0.0 点であった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.1 表 2.3.2、第 5 部 3.5.1 項、1013 試験の治験総括報告書 表 14.2.2.9.1 を参照）。

SDI スコアのベースラインから投与 52 週目までの変化量の中央値は、3 試験とも各投与群 0.0 点であり、これらの SLE 患者において、原因（SLE 活動性、治療、併存疾患など）とは無関係に、不可逆的な障害の悪化が認められなかったことを意味している（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.1 表 2.3.2、第 5 部 3.5.1 項、1013 試験の治験総括報告書 表 14.2.2.9.2 を参照）。

第 II 相 1013 試験で投与期間及び追跡調査期間を完了した後、218 例を非盲検試験（1145 試験）に組み入れ、アニフロルマブを最長 3 年間投与した。24 週間ごとに SDI を評価したが、平均 SDI スコアに時間経過に伴う明らかな変化は認められなかった（第 5 部 3.5.2 項、1145 試験の治験総括報告書 表 11.2.2.1 及び図 11.2.2.1 を参照）。

同様に、04 試験及び 05 試験の患者の大部分は、進行中の二重盲検、プラセボ対照、長期継続投与試験（09 試験）に移行し、SDI を評価した。この試験が完了すれば、アニフロルマブ投与患者における長期臓器障害の評価について、より確実な知見が得られると考えられる。これらのデータは、「臨床的安全性 2.7.4 項」に記載している安全性の中間データには含まれていない。

2.7.3.3.2.6 治療後の疾患活動性

1013 試験の患者では、投与 48 週目から 60 週目まで、治験薬の最終投与後に 12 週間の追跡調査を実施した。患者は、「投与 365 日目（投与 52 週目）／早期中止」の来院を実施し、投与期間の最終評価を完了した後、「投与 396 日目（投与 56 週目）」及び「投与 422 日目（投与 60 週目）」の 2 回の追跡調査来院を実施した。

アニフロルマブ投与中止の効果をより深く理解するために、主要な有効性評価（SLEDAI-2K、BILAG-2004、フレア、PGA、CLASI、及び活動性の関節数）を投与 365 日目、396 日目、及び 422 日目（それぞれ投与 52 週目、投与 56 週目、及び投与 60 週目）で評価した。詳細については、第 5 部 3.5.1 項、1013 試験の治験総括報告書 Addendum を参照のこと。

投与 365 日目（投与 52 週目）では、投与終了後最長 48 週間までの SLEDAI-2K スコア、BILAG-2004 スコア、PGA、CLASI 活動性スコア、及び活動性の関節数を評価した。その結果、疾患活動性はプラセボ群と比較してアニフロルマブ群で数値的に低かった。また、OCS の 1 日平

均使用量は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ群で数値的に低かった。投与 365 日目（投与 52 週目）を、8 週間の追跡調査期間中の評価のベースラインとした。

追跡調査期間中、アニフロルマブ群では、SLEDAI-2K、BILAG-2004、及び PGA スコアの評価による疾患活動性のわずかな悪化、並びにフレアの顕著な増加傾向が認められた。アニフロルマブ 300 mg 群では、患者 1 人あたりのフレアの発現率が最も高かった。悪化と最も高頻度に関連することが認められた臓器系は皮膚粘膜系及び筋骨格系であった。これら臓器系に特化した疾患活動性の評価項目（平均 CLASI スコア及び活動性の関節数）では、アニフロルマブ群でわずかな悪化が認められたが、プラセボ群と比較すると依然として数値的には優れていた。

2.7.3.3.2.7　患者の自己評価による医療効果

患者の自己評価のアウトカム変数からは、患者が日常生活の中でどのように感じているか、又はどの程度活動できているかを示す直接的なエビデンスが得られるため、重要な治療アウトカムである。SLE 患者では、慢性の衰弱性疲労を主症状の 1 つとすることが多く、QoL の低下は有症率を高める主な原因の 1 つである（Lupus Patient Voices 2017）。QoL は、必ずしも疾患活動性や臓器障害と強く相関しない独立したアウトカム指標であると考えられるため、医師が評価する従来の疾患活動性に補足的な情報を与える。そのため、3 試験の副次的評価項目として複数の PRO 評価項目を設定しており、その中の 1 つとして疲労の評価尺度（FACIT-F）と、別の QoL 尺度（SF-36）を含めて、それぞれ有効性の併合解析用に事前に規定した。両方の評価尺度とも、SLE 患者の臨床試験での使用が確立されている（Strand et al 2020）。総じて、QoL の改善は、FACIT-F スコア及び SF-36 内の構成要素（それぞれ 2.7.3.3.2.7.1 項及び 2.7.3.3.2.7.2 項を参照）で認められた数値的ベネフィットによって示される。

2.7.3.3.2.7.1　FACIT-Fatigue

FACIT Measurement System は、慢性疾患の管理を目的とした健康関連の QoL 質問票を集めたものである。FACIT-F スケールは、過去 1 週間の通常の日常活動性における個人の疲労レベルを評価する指標である。5 段階のリッカートスケール（4=全くなし～0=非常に強い疲労）で評価し、スコアの範囲は 0～52 点である。低いスコアはより重い疲労度を意味し、30 点未満のスコアは重度の疲労を示す。FACIT-F スコアの増加は、疲労の重症度の改善を示す。3 試験において、FACIT-F は、ベースラインから投与 52 週目までの FACIT-F スコアで 3 点を超える改善と定義したが、スコア 3 点は患者の見解／認識に基づく臨床的に意義のある最小の差である（Cella et al 2002）。

3 試験を通じて両群とも、患者はベースラインで重度の疲労を有し、平均 FACIT-F スコアは 24.5～27.0 であった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.1 表 2.3.3.1、第 5 部 3.5.1 項、1013 試験の治験総括報告書 表 14.2.2.15.1 を参照）。

全般的に、疲労の改善において、アニフロルマブ 300 mg 群の良好な結果が示唆された。3 試験すべてにおいて、投与 52 週目の疲労が軽減（3 点を超えて改善）した患者の割合は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ群で数値的に高かった（04 試験：差 8.5%、05 試験：同 7.1%、1013 試験：同 8.0%）（表 31 及び第 5 部 3.5.1 項、1013 試験の治験総括報告書 表 14.2.2.15.3 を参照）。

04 試験及び 05 試験では、投与 52 週目の BICLA 及び FACIT-F を達成した患者の割合は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で数値的に高かった（表 31 参照）。BICLA 達成例の大多数は FACIT-F 達成例でもあり、両評価項目の関連性が示唆された。

3 試験における FACIT-F スコアのベースラインからの平均増加量でみた 52 週間の疲労の推移は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ群で一貫して数値的に高い改善を示した（04 試験及び 05 試験：第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.1 表 2.3.3.1、並びに 1013 試験：第 5 部 3.5.1 項、1013 試験の治験総括報告書 表 14.2.2.15.2 を参照）。これは第 III 相試験の併合解析でも示されており、ベースラインからのスコアの平均変化量は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ群で一貫して数値的に高い改善を示した（投与 52 週目で 4.9 vs 3.4）（図 19 参照）。

FACIT-fatigue に関する結論

全般的に、アニフロルマブ 300 mg は、中等症から重症の SLE 患者の疲労を改善することが示された。

表 31　投与 52 週目の FACIT-F 達成率（04 試験、05 試験、及び第 III 相試験併合解析：FAS）

BICLA response at Week 52	FACIT-Fatigue response at Week 52	Study 04		Study 05		Phase III pool	
		Anifrolumab 300 mg (N = 180)	Placebo (N = 182)	Anifrolumab 300 mg (N = 180)	Placebo (N = 184)	Anifrolumab 300 mg (N = 360)	Placebo (N = 366)
All patients	n	180	182	180	184	360	366
	Number (%) responders	60 (33.2)	45 (24.7)	64 (35.4)	52 (28.4)	124 (34.3)	97 (26.5)
	Number (%) non-responders	120 (66.8)	137 (75.3)	116 (64.6)	132 (71.6)	236 (65.7)	269 (73.5)
	95% CI responder rate	26.2, 40.1	18.3, 31.1	28.4, 42.5	21.7, 35.0	29.4, 39.2	21.9, 31.1
	Comparison with placebo						
	Difference in response rate	8.5		7.1		7.8	
	95% CI of difference in response rate	-0.9, 17.9		-2.6, 16.7		1.0, 14.5	
BICLA responder	FACIT-fatigue responder	47 (26.1)	29 (15.9)	50 (27.8)	29 (15.8)	97 (26.9)	58 (15.8)
	FACIT-fatigue non-responder	36 (20.0)	24 (13.2)	34 (18.9)	22 (12.0)	70 (19.4)	46 (12.6)
BICLA non-responder	FACIT-fatigue responder	13 (7.2)	16 (8.8)	14 (7.8)	23 (12.5)	27 (7.5)	39 (10.7)
	FACIT-fatigue non-responder	57 (31.7)	71 (39.0)	48 (26.7)	71 (38.6)	105 (29.2)	142 (38.8)

Derived from: Table 2.3.3.3 and Table 2.3.3.4, Appendix 2.7.3.6.1 in Module 5.3.5.3.

Percentages are based upon all patients in the full analysis set within the respective treatment group.

Phase III pool includes study 04 and study 05 (excluding the 150 mg group from study 05).

A response in FACIT-fatigue is defined as an improvement from baseline to Week 52 of > 3 points (ie, change from baseline < -3). Patients treated with restricted medication beyond protocol-allowed threshold, and those who discontinued investigational product, are regarded as non-responders.

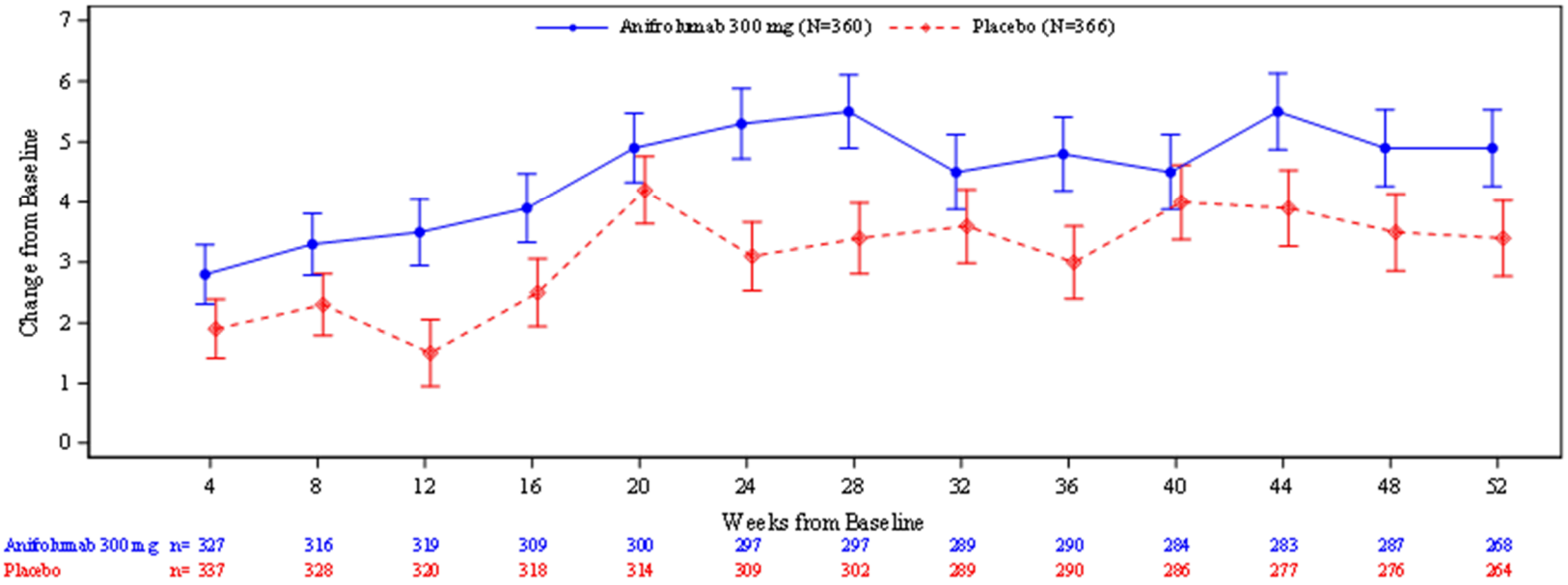
Results are based on the study 04 rules for restricted medications. For additional information see Section 2.7.3.1.2.1.7.

The FACIT-fatigue responder/non-responder rates, the difference in estimates and associated 95% CI are calculated using a stratified CMH approach, with stratification factors SLEDAI-2K score at screening, Day 1 OCS dose, type I IFN gene signature test result at screening, and study (study 04 vs study 05).

BICLA response is defined in Section 2.7.3.1.2.1.7.

BICLA British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment; BILAG-2004 British Isles Lupus Assessment Group 2004; CI Confidence interval; CMH Cochran-Mantel-Haenszel; CSR Clinical study report; FACIT-fatigue Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-fatigue; IFN Interferon; n Number of patients in analysis; N Number of patient in treatment group; OCS Oral corticosteroids; PGA Physician's Global Assessment; SLEDAI-2K Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; VAS Visual analog scale.

図 19　評価時点別の FACIT-F スケールのベースラインからの平均変化量の線形混合効果モデルによる推定値及び標準誤差（第 III 相試験併合解析：FAS）



Source: Figure 2.3.3.2, Appendix 2.7.3.6.2 in Module 5.3.5.3.

Baseline is defined as the last measurement prior to randomization and investigational product dose administration on Day 1.

Phase III pool includes study 04 and study 05 (excluding the 150 mg group from study 05).

Results are based on the study 04 rules for restricted medications.

The model includes fixed effects for baseline value, treatment group, visit, and stratification factors (SLEDAI-2K score at screening, Day 1 OCS, type I IFN gene signature test result at screening, and study), patient as random effect, and study-by-treatment interaction.

FACIT-fatigue Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-fatigue; IFN Interferon; n Number of patients in analysis at each visit; N Number of patients in treatment group; OCS Oral corticosteroids; SLEDAI-2K Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000.

2.7.3.3.2.7.2 Short Form-36

Short Form-36（SF-36）は、一般的な健康状態に関する簡潔でかつ包括的な尺度である。SF-36 スコアの範囲は 0～100 点であり、スコアが高いほど健康関連の QoL が良好であることを示す。平均スコア 50 点は、すべての尺度の国民標準値（基準値）として明らかにされている。機能的健康及び幸福に関する 8 つの概念が含まれており、それらを更に組み合わせて、2 つのサマリースコアである a) 身体的健康サマリースコア及び b) 精神的健康サマリースコアが得られる（表 32 参照）。それぞれのドメインについて、04 試験及び 05 試験で使用されたベースラインからの意義のある変化（達成基準）は、Fleming の 2011 年の報告に基づくものである。なお、1013 試験では、異なる達成基準を使用した（第 5 部 3.5.1 項、1013 試験の治験総括報告書 表 11.4.1.3-2 を参照）。

SF-36 達成例の解析

第 III 相試験併合解析では、SF-36 達成率は、ドメイン全体でプラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で数値的に大きく、特に心の健康で優っていた（表 32 参照）。

表 32　　評価時点別の SF-36 達成率（第 III 相試験併合解析：FAS）

Domain	Responder threshold	Time point	Difference in response rate (95% CI) anifrolumab 300 mg – placebo
Physical Functioning	4.3	Week 24	5.0 (-1.7, 11.7)
		Week 52	3.9 (-2.5, 10.2)
Role Physical	3.4	Week 24	6.5 (-0.4, 13.5)
		Week 52	9.7 (2.9, 16.4)
Bodily Pain	6.2	Week 24	7.1 (0.3, 13.8)
		Week 52	5.3 (-1.1, 11.7)
General Health	7.2	Week 24	3.6 (-2.2, 9.4)
		Week 52	7.2 (1.6, 12.7)
Vitality	6.2	Week 24	5.8 (-0.6, 12.3)
		Week 52	8.3 (2.1, 14.4)
Social functioning	6.9	Week 24	9.0 (2.8, 15.1)
		Week 52	7.4 (1.5, 13.4)
Role Emotional	4.5	Week 24	6.9 (0.6, 13.3)
		Week 52	7.8 (1.7, 13.8)
Mental Health	6.2	Week 24	8.5 (2.4, 14.6)
		Week 52	11.2 (5.4, 17.1)
Physical Component Score	3.4	Week 24	7.6 (0.6, 14.7)
		Week 52	6.7 (0.0, 13.5)
Mental Component Score	4.6	Week 24	7.4 (1.2, 13.7)
		Week 52	6.1 (-0.1, 12.4)

Derived from: Table 2.3.3.6, Appendix 2.7.3.6.1 in Module 5.3.5.3.
CI Confidence interval; SF-36 Short-form-36.

SF-36 のベースラインからの平均変化量

SF-36 の身体的健康及び精神的健康でみられるように、SLE は健康関連 QoL に大きな影響を及ぼす（Gu et al 2019）。3 試験の各群におけるベースラインの平均 SF-36 PCS（Physical Component Score）は 35.067～38.008 点、平均 SF-36 MCS（Mental Component Score）は 37.659～44.991 点であり、正常集団のスコア 50 点よりも健康関連 QoL が大幅に悪いことが示された（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.1 表 2.3.3.5、第 5 部 3.5.1 項、1013 試験の治験総括報告書 表 14.2.2.10.1 及び表 14.2.2.10.3 を参照）。

52 週間の投与期間中の身体機能の改善（ベースラインからの PCS の平均増加量）は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ群で一貫して数値的に大きいことが、04 試験及び 05 試験（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.1 表 2.3.3.5 を参照）並びに 1013 試験（第 5 部 3.5.1 項、1013 試験の治験総括報告書 表 14.2.2.10.2 を参照）で認められた。これは、第 III 相試験併合解析でも示されており、ベースラインからの PCS の平均改善量は、プラセボと比較してアニフロルマブで一貫して数値的に大きかった（図 20 参照）。

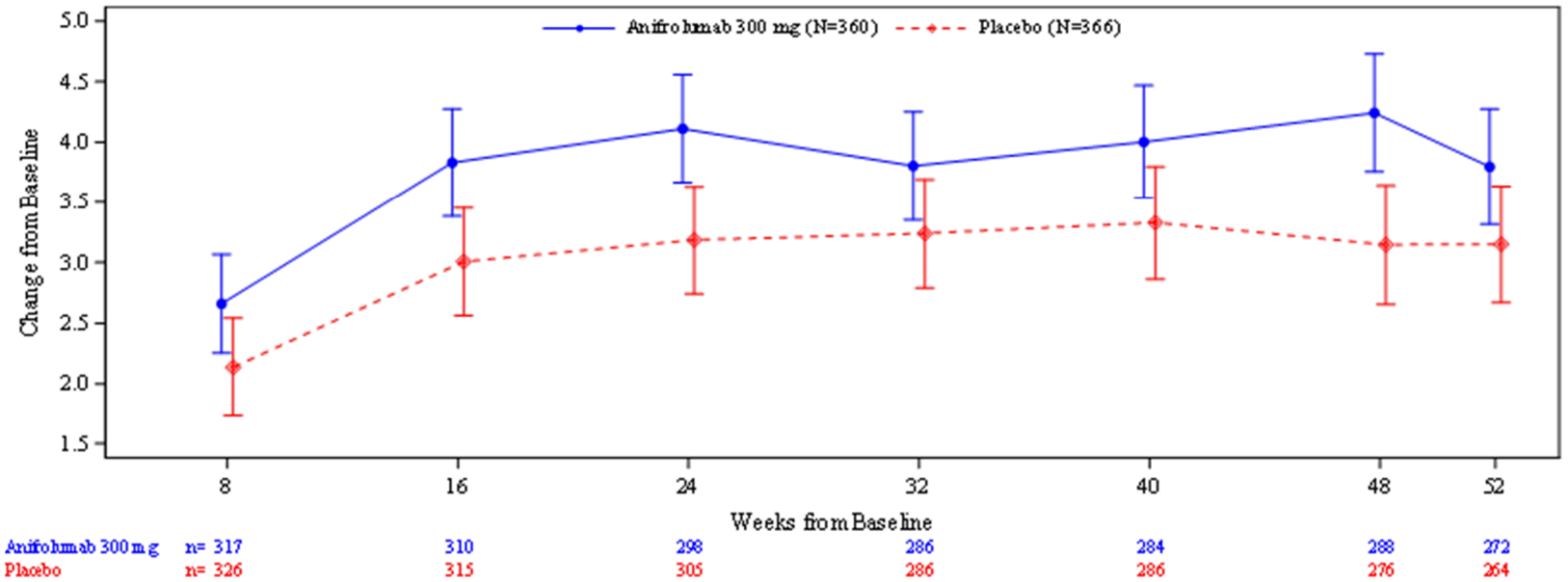
52 週間の投与期間中の心の健康の改善（ベースラインからの MCS の平均増加量）は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ群で一貫して数値的に大きいことが、04 試験及び 05 試験（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.1 表 2.3.3.5 を参照）並びに 1013 試験（第 5 部 3.5.1 項、1013 試験の治験総括報告書 表 14.2.2.10.4 を参照）で認められた。これは、第 III 相試験併合解析でも示されており、ベースラインからの MCS の平均改善量は、プラセボと比較してアニフロルマブで一貫して数値的に大きかった（図 21 参照）。

評価時点別の SF-36 ドメインスコアの概要を第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.1 表 2.3.3.5、第 5 部.3.5.1 項、1013 試験の治験総括報告書 表 14.2.2.10.5 に示す。

SF-36 に関する結論

総じて、SF-36 による健康関連 QoL に全体的な改善傾向が認められた。この傾向は、アニフロルマブ 300 mg で優っており、プラセボと比較して心の健康が数値的に最も改善された。

図 20　　評価時点別の SF-36 PCS のベースラインからの平均変化量の推定値及び標準誤差（第 III 相試験併合解析：FAS）



Source: Figure 2.3.3.7, Appendix 2.7.3.6.2 in Module 5.3.5.3.

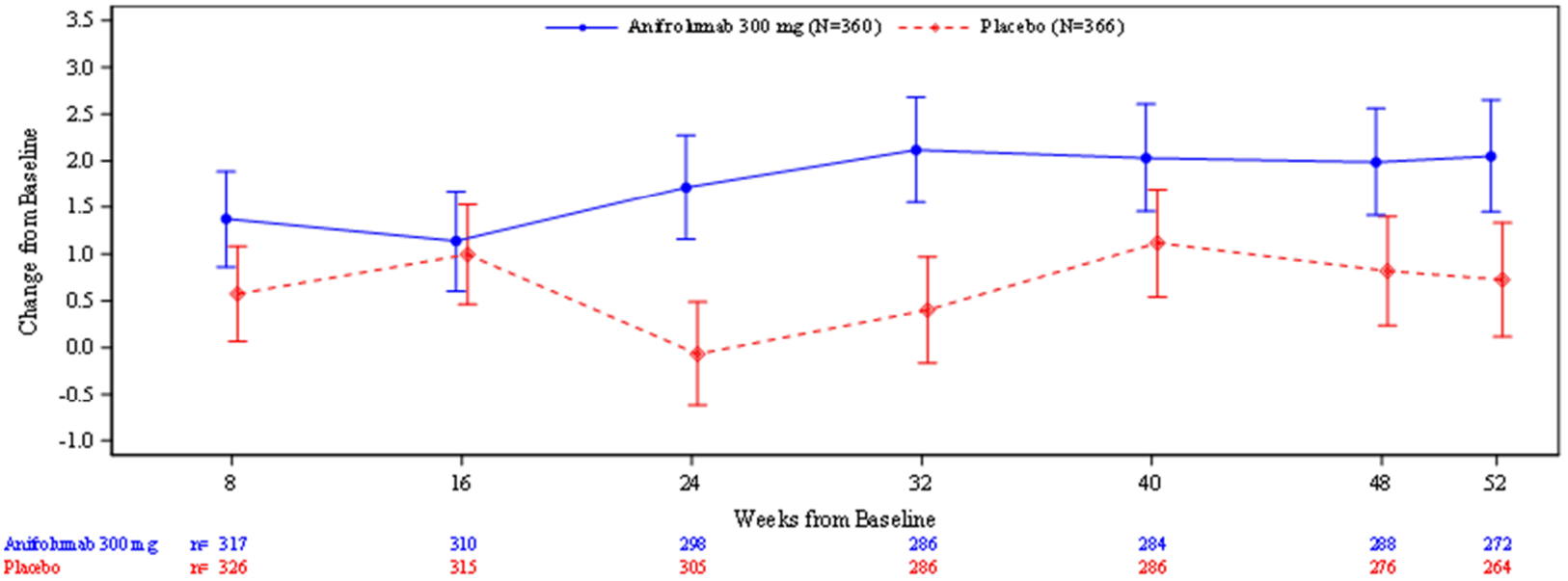
Baseline is defined as the last measurement prior to randomization and investigational product dose administration on Day 1.

Phase III pool includes study 04 and study 05 (excluding the 150 mg group from study 05).

The linear mixed effect model includes fixed effects for baseline value, treatment group, visit, and stratification factors (SLEDAI-2K score at screening, Day 1 OCS dose, type I IFN gene signature test result at screening, and study), patient as random effect, and study-by-treatment interaction.

IFN Interferon; n Number of patients in analysis at each visit; N Number of patients in treatment group; OCS Oral corticosteroids; SLEDAI-2K Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000.

図 21　　評価時点別の SF-36 MCS のベースラインからの平均変化量の推定値及び標準誤差（第 III 相試験併合解析：FAS）



Source: Figure 2.3.3.8, Appendix 2.7.3.6.2 in Module 5.3.5.3.

Baseline is defined as the last measurement prior to randomization and investigational product dose administration on Day 1.

Phase III pool includes study 04 and study 05 (excluding the 150 mg group from study 05).

The linear mixed effect model includes fixed effects for baseline value, treatment group, visit, and stratification factors (SLEDAI-2K score at screening, Day 1 OCS dose, type I IFN gene signature test result at screening, and study), patient as random effect, and study-by-treatment interaction.

IFN Interferon; n Number of patients in analysis at each visit; N Number of patients in treatment group; OCS Oral corticosteroids; SLEDAI-2K Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000.

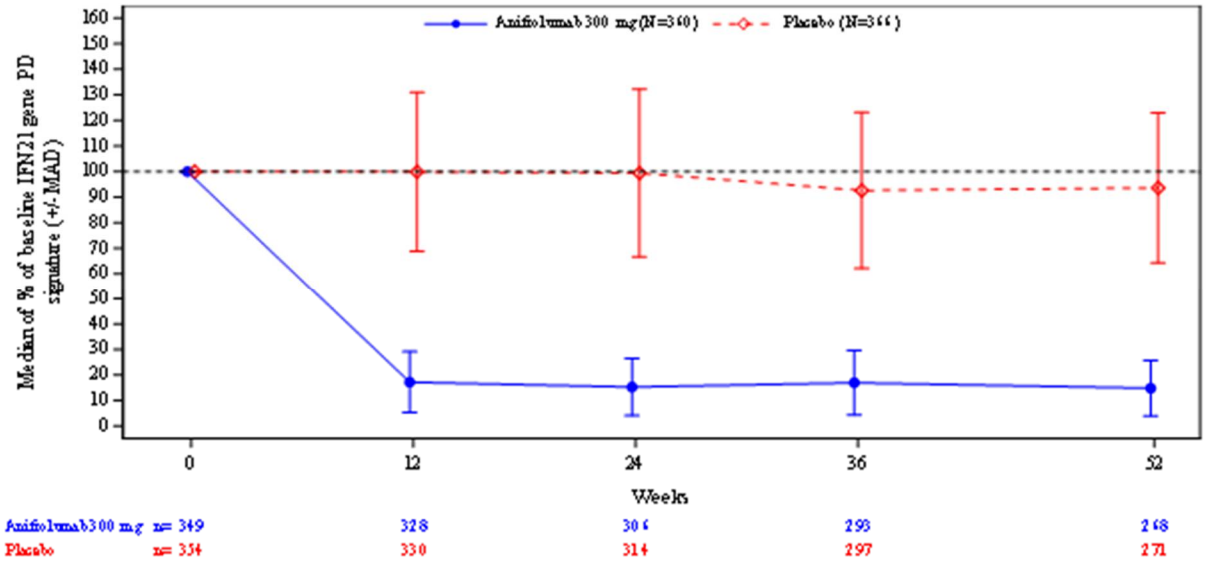
2.7.3.3.2.8　　薬力学（I 型 IFN PD signature）

アニフロルマブは IFN 経路を標的とし、I 型 IFN で誘導される遺伝子の発現を血液中の 21 遺伝子（IFN PD signature）を測定することにより、アニフロルマブの生物学的効果を試験期間を通して評価した。21 遺伝子の I 型 IFN PD signature の低下は、I 型 IFN 経路を抑制するサロゲートマーカーと考えられる。IFNGS 検査スコア低値の患者では、IFN 誘導遺伝子が過剰発現していないため、I 型 IFN PD signature の低下は IFNGS 検査スコア高値の患者にのみ関連する。

アニフロルマブを投与すると、IFNGS 検査スコア高値の患者で I 型 IFN PD signature が急速かつ持続的に低下した。I 型 IFN PD signature は、1013 試験ではアニフロルマブ 300 mg の初回投与後に低下し（図 28 参照）、第 III 相試験併合解析においても投与期間中の IFN PD signature の低下が認められた（図 22 参照）。プラセボ群では、どの評価時点でも IFN PD signature の低下は認められなかった。1013 試験では、52 週間の投与期間を通してアニフロルマブ 300 mg 群で 85%を超える低下（中央値）が認められた（図 28 参照）。1013 試験では、アニフロルマブ 300 mg の最終投与 8～12 週後に、IFN PD signature レベルはベースラインレベルに戻った（第 5 部 3.5.1 項、1013 試験の治験総括報告書 図 11.4.4.3-1 を参照）。

アニフロルマブ 150 mg 群では、I 型 IFN PD signature 抑制効果の発現が遅く、投与期間中の低下率の中央値はアニフロルマブ 300 mg 群の約 1/8～1/6 と低く、投与 52 週目の I 型 IFN PD signature 抑制の中央値は 50%未満であったことから、I 型 IFN PD signature の低下に対してアニフロルマブ 150 mg 群では最適ではないと考えられた（図 28 参照）。

図 22　　I 型 IFN PD signature のベースラインからの変化率（第 III 相試験併合解析：FAS）



Source: Figure 2.3.5.2, Appendix 2.7.3.6.2 in Module 5.3.5.3.
Phase III pool includes study 04 and study 05 (excluding the 150 mg group from study 05).
IFN Interferon; MAD Median absolute deviation; n Number of non-missing values; N Number of patients in treatment group; PD Pharmacodynamic.

I 型 IFN PD signature に関する結果の詳細については、「臨床薬理試験 2.7.2 項」に記載している。

2.7.3.3.2.9 免疫学／血清学（抗 dsDNA 抗体、C3、C4、CH_{50}、SLEDAI-2K 免疫系）

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

抗 dsDNA 抗体

すべての患者はベースラインで ANA 陽性であり、第 III 相試験併合解析の患者の 44.4%は抗 dsDNA 抗体陽性であった。第 III 相試験併合解析におけるベースラインの抗 dsDNA 抗体濃度の中央値は、アニフロルマブ 300 mg 群 50.1 U/mL、プラセボ群 53.0 U/mL であった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.1 表 1.1.4.2 を参照）。ベースライン時に抗 dsDNA 抗体陽性であった患者では、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で、52 週間を通して抗 dsDNA 抗体値が経時的に大幅に低下した（第 III 相試験併合解析：投与 52 週目におけるベースラインからの変化量の中央値はアニフロルマブ 300 mg 群 -14.82 U/mL、プラセボ群 -5.37 U/mL）（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.1 表 2.3.4 を参照）。04 試験及び 05 試験でも同様なパターンが認められた。第 III 相試験併合解析では、ベースライン時に抗 dsDNA 抗体陽性であった患者において投与 52 週目までに抗 dsDNA 抗体陰性となった割合は、アニフロルマブ 300 mg 群で 7.8%、プラセボ群で 5.8%であった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.8 表 0000.170.3 を参照）。

1013 試験でも同様のパターンが認められた。マルチプレックスアッセイで検出可能な抗 dsDNA 抗体値を示した患者において、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で、52 週間を通して dsDNA 抗体値は一貫して数値的に大きな低下を示した（投与 52 週目におけるベースラインからの変化量の中央値は-36.5 IU/mL vs -14.0 IU/mL）（第 5 部 3.5.1 項、1013 試験の治験総括報告書 表 14.2.2.17.2.3 を参照）。

補体 C3 濃度

第 III 相試験併合解析において、ベースラインで患者の 36.8%に C3 濃度の低値／異常値が認められた（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.1 表 1.1.4.2 を参照）。ベースラインの平均 C3 濃度は、アニフロルマブ 300 mg 群 0.691 g/L、プラセボ群 0.701 g/L であった。ベースラインで C3 濃度が異常値を示した患者では、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で投与 52 週目の C3 濃度に数値的に大きな増加がみられた（第 III 相試験併合解析：投与 52 週目におけるベースラインからの平均変化量は 0.13 g/L vs 0.04 g/L）（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.1 表 2.3.4 を参照）。04 試験及び 05 試験でも同様のパターンが認められた。

第 III 相試験併合解析ではベースラインで補体濃度が低値／異常であった患者のうち、アニフロルマブ群の 16.2%、プラセボ群の 9.5%の患者で、投与 52 週目に C3 濃度の低下が認められた（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.8 表 0000.170.1 を参照）。

1013 試験では、39.0%の患者でベースラインの C3 濃度が低値／異常であった（第 5 部 3.5.1 項、1013 試験の治験総括報告書 表 14.1.5.2 を参照）。C3 濃度が異常値を示した患者の平均ベースライン濃度は、アニフロルマブ 300 mg 群 67.19 mg/dL、プラセボ群 69.00 mg/dL であった（第 5 部 3.5.1 項、1013 試験の治験総括報告書 表 14.2.2.16.1 を参照）。概して、ベースラインで C3 濃度が異常値を示した患者では、プラセボ群と比較して、アニフロルマブ 300 mg 群で投与 52 週目の C3 濃度に数値的に大きな増加がみられた（投与 52 週目におけるベースラインからの平均変

化量はアニフロルマブ 300 mg 群 12.91 mg/dL 及びプラセボ群 7.65 mg/dL）（第 5 部 3.5.1 項、1013 試験の治験総括報告書 表 14.2.2.16.4 及び図 14.2.6.1 を参照）。

補体 C4 濃度

第 III 相試験併合解析では、ベースラインで患者の 23.3%に C4 濃度の低値／異常値が認められた（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.1 表 1.1.4.2 を参照）。ベースラインの平均 C4 濃度は、アニフロルマブ 300 mg 群 0.073 g/L、プラセボ群 0.072 g/L であった。ベースラインで C4 濃度が異常値を示した患者では、両投与群とも 52 週間を通してわずかな増加が認められた（第 III 相試験併合解析：投与 52 週目のベースラインからの平均変化量はプラセボ群 0.02 g/L vs アニフロルマブ群 0.02 g/L）（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.1 表 2.3.4 を参照）。04 試験及び 05 試験でも同様のパターンが認められた。また、1013 試験でも同様であった（第 5 部 3.5.1 項、1013 試験の治験総括報告書 表 14.2.2.16.6 及び図 14.2.6.3 を参照）。

第 III 相試験併合解析では、ベースラインの補体濃度が低値／異常であった患者のうち、アニフロルマブ群の 22.6%、プラセボ群の 7.1%の患者で投与 52 週目に C4 濃度の低下が認められた（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.8 表 0000.170.2 を参照）。

1013 試験における T-細胞サブセット及び B 細胞関連蛋白質

アニフロルマブ 300 mg 群では、IFNGS 検査スコア高値の患者において、複数の T-細胞サブセット数が有意に増加した（$p<0.05$）。投与開始後早期の投与 12 週目から投与 52 週目までの間に、T-細胞サブセット数の低下が認められた（Casey et al 2018）。

プラセボ群と比較して、アニフロルマブ 300 mg 群では B 細胞の生存及び動員に関与する蛋白質（CXCL13、BAFF）の産生が抑制された。この抑制は投与 12 週目の早期の段階で認められ、投与 52 週目まで維持されたが、これはアニフロルマブによる特定の ANA 濃度のダウンレギュレーションと概ね一致していた。

SLEDAI-2K 免疫学系

第 III 相試験併合解析のベースラインで SLEDAI-2K 免疫学系に病変がある患者のうち、投与 52 週目に改善を示した患者の割合は、プラセボ群（16.5%）と比較してアニフロルマブ群（25.7%）で数値的に高かった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.1 表 2.3.1.9 を参照）。04 試験及び 05 試験でも同様な傾向が認められた。

免疫学／血清学的結論

アニフロルマブ 300 mg は、全体的な疾患活動性の低減効果を示すとともに、免疫学的活動性も低下させた。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

事前に規定した部分集団ごとにアニフロルマブの治療効果を検討するために、04 試験及び 05 試験の併合データ（第 III 相試験併合解析用データ）を用いて、主要アウトカム項目（投与 52 週

目の BICLA）について追加解析を行った。追加解析の目的は、臨床的な関連がありうる部分集団間で治療効果が概ね同等であるかを探索し、1 つの部分集団における予想以上の治療効果によって全体的な治療効果が押し上げられた可能性の有無を検討することであった。これらの探索的解析では、群間差を検出するように計画しておらず、検出力も十分でなく、多重比較の調整も行っていない。

性別（SLE は男性より女性に多いが、男性は SLE 症状が重症化することが多い）、年齢、及び民族（疾患の重症度は様々である）に基づく SLE の発症率及び有病率には地理的要因による変動が大きいことを考慮し、年齢（18～64 歳 vs 65 歳以上）、性別、人種（白色 vs 黒人 vs アジア人 vs その他）、並びに地域（北米 vs ラテンアメリカ vs 欧州 vs アジア太平洋地域）に基づく部分集団を部分集団解析用に事前に選択した。同様に、投与群間でのベースラインの不均衡のリスクを最小限にするため、交絡の可能性がある 3 種類の変数で層別割付けし、これらの変数を部分集団解析のために事前に選択した。すなわち、スクリーニングの SLEDAI-2K スコア（10 点未満 vs 10 点以上）、ベースラインの OCS 用量（10 mg/日未満 vs 10 mg/日以上）、及びスクリーニングの I 型 IFNGS 検査スコア（スコア高値 vs 低値）であった。

なお、1013 試験に関しても同じ人口統計学的特性項目及び SLE 疾患特性項目による部分集団解析を実施した（第 5 部 3.5.4 項、追加解析結果 表 00001.197.3 参照）。

2.7.3.3.3.1 人口統計学的特性項目の部分集団解析

改訂した制限薬剤の規則を用いた第 III 相試験併合解析では、投与 52 週目の BICLA 達成率におけるアニフロルマブのベネフィットが、様々な患者背景部分集団（性別、年齢、BMI、人種、及び地域）でも同様に認められた（図 23［改訂した制限薬剤の規則を用いた解析］及び図 24［事前に規定した制限薬剤の規則を用いた解析］参照）。04 試験（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.2 図 2.1.6.2 を参照）及び 05 試験（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.2 図 2.1.6.3 を参照）でも同様のパターンが認められた。

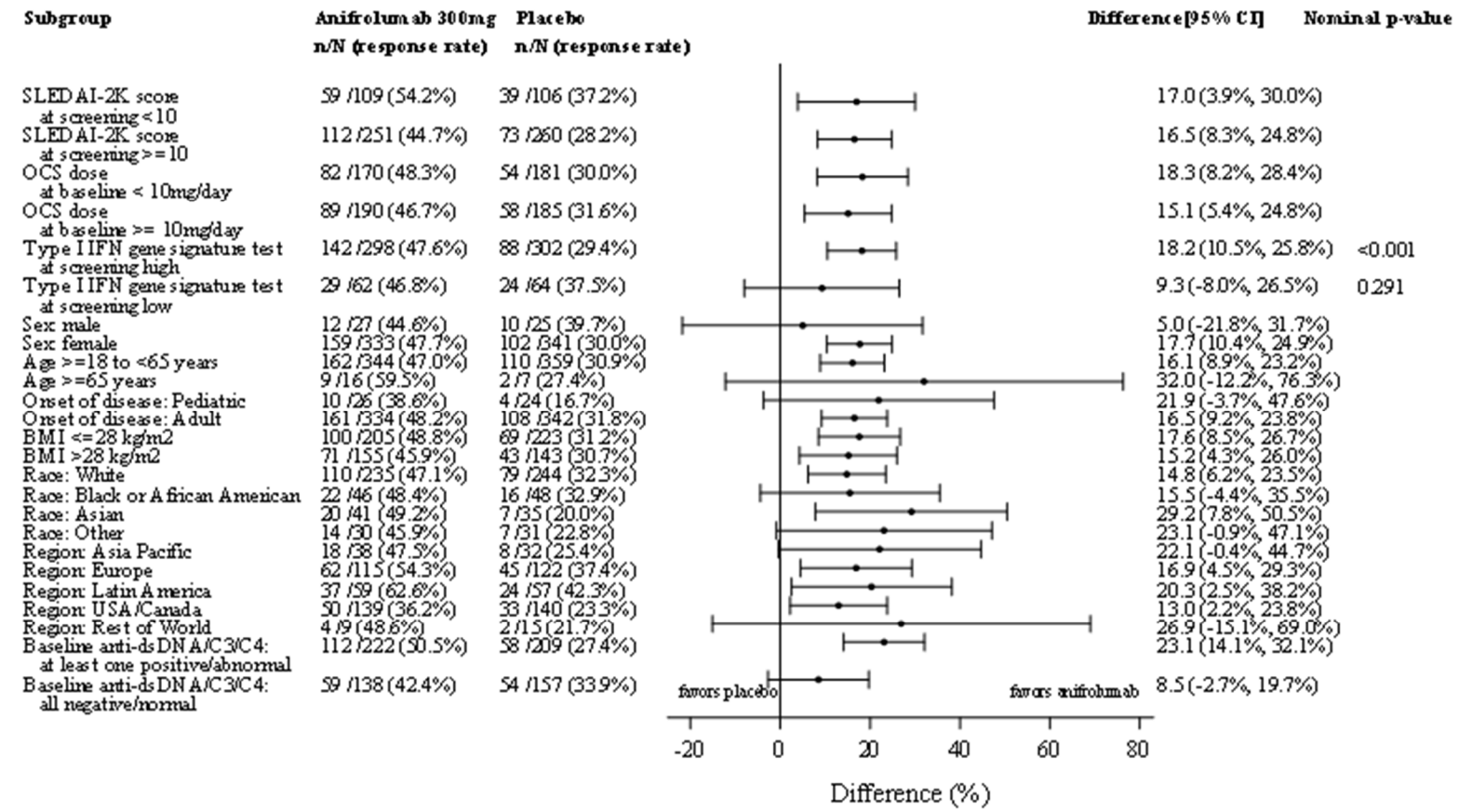
また、標準化効果プロットを用いた部分集団解析も実施した。この手法により、各部分集団の標準化された効果量を示すことができる。これは、
（$[EFFECT_{SUB} – EFFECT_{OVERALL}]/SE_EFFECT_{SUB}$）として算出される全体的な治療効果からの逸脱として表され、様々な部分集団サイズのばらつきの差を調整したものである。標準化された効果量を最小から最大の順に並べてプロットし、偶然に予想される極端な効果の予想分布を表すリファレンスバンドを追加した。各部分集団で認められた治療効果の差はすべて、標準化された全体の治療効果の 90% CI の範囲内であり、全集団の治療効果との一貫性が明らかとなった（図 25 参照）。

人口統計学的特性及びベースラインの SLE 疾患特性は、米国／カナダ、欧州、ラテンアメリカ、及びアジア太平洋地域で類似していた（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.1 表 1.1.3.3、表 1.1.3.7、表 1.1.4.3、及び表 1.1.7.3 を参照）。

同じ患者背景部分集団（性別、年齢、BMI、人種、及び地域）における投与 52 週目の SRI(4) 達成率は、各試験で比較的類似した。04 試験ではアジア太平洋地域で、他の地域に比べて群間差が大きかったが、その差の 95% CI は他の地域と重なっていた。04 試験については、第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.10 図 2.1.6.5 を参照のこと。05 試験については、第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.10 図 2.1.6.6 を参照のこと。第 III 相試験併合解析については、第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.10 図 2.1.6.4 を参照のこと。各部分集団における SRI(4)達成率の詳細な結果については、第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.9 表 2.1.5.1 を参照のこと。

04 試験及び 05 試験における人口統計学的特性項目による SRI(4)の部分集団解析結果の詳細は、それぞれ第 5 部 3.5.1 項、04 試験の治験総括報告書 表 11.2.3.1.5、及び第 5 部 3.5.4 項、追加解析結果 表 00005.197.2 を参照のこと。

図 23　　部分集団別の投与 52 週目の BICLA 達成率の差の推定値（%）及び 95% CI のフォレストプロット（改訂した制限薬剤の規則を用いた第 III 相試験併合解析：FAS）



Source: Figure 2.1.6.1, Appendix 2.7.3.6.2 in Module 5.3.5.3.
Baseline is defined as the last measurement prior to randomization and dose administration on Day 1.
Phase III pool includes study 04 and study 05 (excluding the 150 mg group from study 05).
BICLA response is defined in Section 2.7.3.1.2.1.7.

Results are based on the study 04 rules for restricted medications. For additional information, see Section 2.7.3.1.2.1.7.

The response rates and associated difference and 95% CI are calculated using a stratified CMH approach with stratification factors, as far as applicable, SLEDAI-2K score at screening, Day 1 OCS dose, type I IFN gene signature test result at screening, and study. The nominal p-values presented for the type I IFN test results subgroups are also based on this CMH approach. For subgroup analysis based on stratification factors, the model factors are reduced as necessary.

Anti-dsDNA Double-stranded deoxyribonucleic acid; BICLA British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment; BMI Body mass index; C3 Third component of complement; C4 Fourth component of complement; CI Confidence Interval; CMH Cochran-Mantel-Haenszel; IFN Interferon; n Number of patients in analysis; N Number of patients in treatment group; OCS Oral corticosteroids; SLEDAI-2K Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000.

図 24　　部分集団別の投与 52 週目の BICLA 達成率の差の推定値（%）及び 95% CI のフォレストプロット（事前に規定した制限薬剤の規則を用いた第 III 相試験併合解析：FAS）

Subgroup	Anifrolumab 300mg n/N (response rate)	Placebo n/N (response rate)	Difference (95%CI)	Nominal P-Value
SLEDAI-2K score at screening <10	48/109 (44.0%)	31/106 (29.7%)	14.3 (1.5%, 27.0%)	
SLEDAI-2K score at screening >=10	89/251 (35.5%)	66/260 (25.5%)	10.0 (2.0%, 18.0%)	
OCS dose at baseline < 10mg/day	63/170 (37.0%)	43/181 (23.9%)	13.0 (3.3%, 22.7%)	
OCS dose at baseline >= 10mg/day	74/190 (39.0%)	54/185 (29.3%)	9.7 (0.2%, 19.2%)	
Type I IFN gene signature test at screening high	111/298 (37.2%)	74/302 (24.8%)	12.4 (5.0%, 19.7%)	0.001
Type I IFN gene signature test at screening low	26/62 (41.9%)	23/64 (35.9%)	6.0 (-11.1%, 23.1%)	0.491
Sex: male	9/27 (33.6%)	7/25 (27.8%)	5.8 (-20.0%, 31.6%)	
Sex: female	128/333 (38.4%)	90/341 (26.5%)	11.9 (4.9%, 19.0%)	
Age >=18 to <65 years	128/344 (37.0%)	95/359 (26.8%)	10.3 (3.4%, 17.1%)	
Age >=65 years	9/16 (63.4%)	2/7 (27.4%)	36.0 (-7.7%, 79.7%)	
Onset of disease: Paediatric	7/26 (26.9%)	4/24 (16.7%)	10.2 (-14.8%, 35.2%)	
Onset of disease: Adult	130/334 (38.9%)	93/342 (27.3%)	11.6 (4.5%, 18.7%)	
BMI <=28 kg/m2	75/205 (36.6%)	59/223 (26.6%)	10.0 (1.2%, 18.8%)	
BMI >28 kg/m2	62/155 (39.6%)	38/143 (27.1%)	12.5 (1.8%, 23.2%)	
Race: White	95/235 (40.5%)	69/244 (28.3%)	12.2 (3.7%, 20.7%)	
Race: Black or African American	18/46 (40.0%)	14/48 (29.4%)	10.7 (-9.0%, 30.3%)	
Race: Asian	13/41 (32.2%)	4/35 (12.9%)	19.3 (-0.0%, 38.7%)	
Race: Other	8/30 (24.4%)	7/31 (22.8%)	1.6 (-20.5%, 23.7%)	
Race: Missing	3/8 (37.5%)	3/8 (37.5%)	0.0 (-48.3%, 48.3%)	
Region: Asia Pacific	11/38 (29.1%)	4/32 (13.5%)	15.6 (-4.6%, 35.8%)	
Region: Europe	50/115 (44.2%)	40/122 (33.4%)	10.8 (-1.5%, 23.0%)	
Region: Latin America	30/59 (50.5%)	24/57 (42.2%)	8.3 (-9.6%, 26.3%)	
Region: USA/Canada	43/139 (31.2%)	27/140 (19.3%)	12.0 (1.6%, 22.3%)	
Region: Other	3/9 (39.6%)	2/15 (21.7%)	17.9 (-23.4%, 59.3%)	
Baseline anti-dsDNA/C3/C4: at least one positive/abnormal	89/222 (40.1%)	53/209 (24.9%)	15.2 (6.5%, 24.0%)	
Baseline anti-dsDNA/C3/C4: all negative/normal	48/138 (34.0%)	44/157 (28.1%)	5.8 (-5.1%, 16.7%)	



Source: Figure 0000.200.1, Additional analysis resutls in Module 5.3.5.4.

Baseline is defined as the last measurement prior to randomization and investigational product dose administration on Day 1.

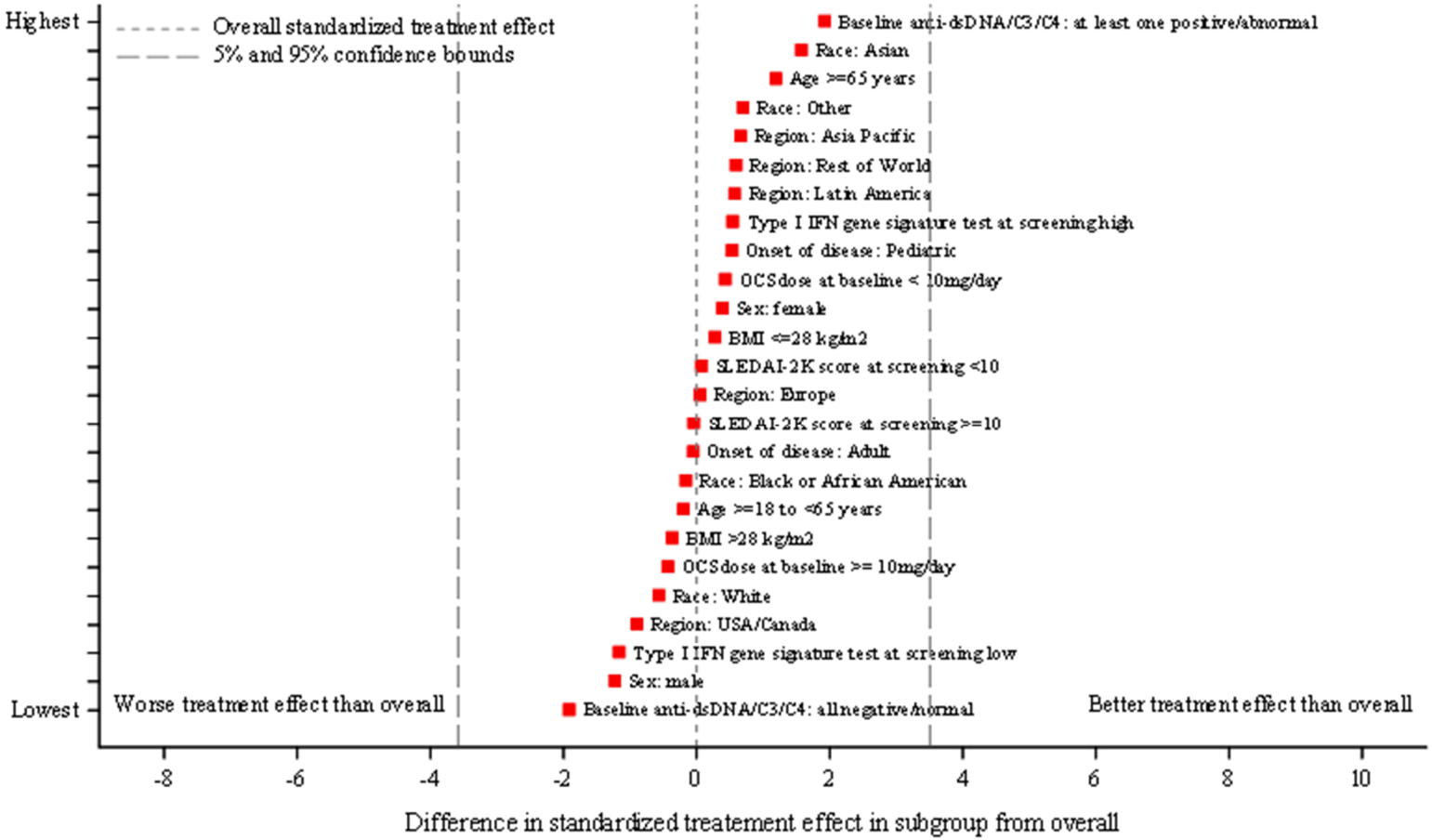
Phase III pool includes study 04 and study 05 (excluding the 150 mg group from study 05)

BICLA response is defined in Section 7.1.1 of the statistical analysis plan. Results are based on original rules for restricted medications.

The response rates and associated difference and 95% CI are calculated using a stratified CMH approach with stratification factors, as far as applicable, SLEDAI-2K score at screening, Day 1 OCS dose, type I IFN gene signature test result at screening, and study. The nominal p-values presented for the type I IFN test results subgroups are also based on this CMH approach. For subgroup analysis based on stratification factors, the model factors will be reduced as necessary.

BICLA British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment; BMI Body mass index; CI Confidence Interval; CMH Cochran-Mantel-Haenszel; IFN interferon gene signature; n Number of patients in analysis; N Number of patients in treatment group; OCS Oral corticosteroids; SLEDAI-2K Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000.

図 25　　部分集団別の投与 52 週目の BICLA 達成率の標準化効果プロット（第 III 相試験併合解析：FAS）



Source: Figure 2.1.7, Appendix 2.7.3.6.2 in Module 5.3.5.3.
Phase III pool includes study 04 and study 05 (excluding the 150 mg group from study 05).
Standardized treatment effect is calculated as ($EFFECT_{SUB}$ – $EFFECT_{OVERALL}$)/SE_EFFECT_{SUB}, where the "$EFFECT_{SUB}$" represents the estimated difference from placebo in BICLA response in the respective subgroup and "$EFFECT_{OVERALL}$" in the full analysis set
BICLA response is defined in Section 2.7.3.1.2.1.7.

Results are based on the study 04 rules for restricted medications. For additional information, see Section 2.7.3.1.2.1.7.

The model used to calculate the effects is stratified Cochran-Mantel-Haenszel approach (as far as applicable) by SLEDAI-2K score at screening, Day 1 OCS dose, type I IFN gene signature test result at screening, and study.

Anti-dsDNA Double-stranded deoxyribonucleic acid; BICLA British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment; BMI Body mass index; C3 Third component of complement; C4 Fourth component of complement; IFN Interferon; OCS Oral corticosteroids; SLEDAI-2K Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000.

2.7.3.3.3.2 SLE 疾患特性に関連した部分集団解析

改訂した制限薬剤の規則を用いた第 III 相試験併合解析の結果、投与 52 週目の BICLA 達成率において、アニフロルマブ 300 mg と同様なベネフィットが、疾患関連の各部分集団（スクリーニングでの SLEDAI-2K スコア、ベースラインでの OCS 用量、スクリーニングでの I 型 IFNGS 検査スコア）で認められた（図 23［改訂した制限薬剤の規則を用いた解析］及び図 24［事前に規定した制限薬剤の規則を用いた解析］参照）。各部分集団で認められた群間差はすべて、標準化された全体の治療効果の 90% CI の範囲内であり、全集団の治療効果との一貫性が示された（図 25 参照）。04 試験（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.2 図 2.1.6.2 を参照）及び 05 試験（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.2 図 2.1.6.3 を参照）でも同様のパターンが認められた。

I 型 IFNGS 検査スコア高値及び低値の部分集団における人口統計学的特性、並びにベースラインの SLE 疾患特性については、第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.1 表 1.1.3.4、表 1.1.3.8、表 1.1.4.4、及び表 1.1.7.4 を参照のこと。

I 型 IFNGS 検査スコア高値の部分集団での投与 52 週目の BICLA は重要な副次的評価項目であり、この部分集団に関する第 III 相試験併合解析の結果を以下に記載し、3 試験（04 試験、05 試験、及び 1013 試験）の結果の比較を 2.7.3.3.2.1.5 項に詳述する。

I 型 IFNGS 検査スコア高値の部分集団では、04 試験、05 試験、及び第 III 相試験併合解析において、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある全体的な疾患活動性の低下（投与 52 週目の BICLA 達成例の割合で評価）が認められた（第 III 相試験併合解析：差 18.2%、95% CI 10.5, 25.8）（図 26 参照）。I 型 IFNGS 検査スコア低値の部分集団においても、プラセボ群に対するアニフロルマブ 300 mg 群の臨床的に意義のある数値的ベネフィットが、04 試験及び 05 試験並びに第 III 相試験併合解析において認められた（第 III 相試験併合解析：差 9.3%、95% CI -8.0, 26.5）（図 26 参照）。I 型 IFNGS 検査スコア低値の部分集団では、患者数が少なかった（検査スコア低値 126 例及び高値 600 例）。アニフロルマブ 300 mg 群の達成率は、全患者、IFNGS 検査スコア高値の患者、及び低値の患者で同程度であった（図 26 参照）。IFNGS 検査スコア低値の患者では、IFNGS 検査スコア高値の患者と比較してプラセボ群の達成率が高かった（図 26 参照）。事前に規定した制限薬剤の規則を用いた解析でも、IFNGS 検査スコアにかかわらず同様の結果が得られた（図 27 参照）。第 III 相試験併合解析から、I 型 IFNGS 検査スコア低値の患者においてアニフロルマブの投与によりベネフィットが得られる可能性が裏付けられた。

アニフロルマブの効果は、投与後早期の投与 4 週目から認められ、BICLA 達成率はプラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で数値的に高く、第 III 相試験併合解析の全患者（第 5 部 3.5.2 項、Appendix 2.7.3.6.2 図 2.1.4.1 を参照）及び I 型 IFNGS 検査スコア高値の患者（第 5 部 3.5.2 項、Appendix 2.7.3.6.2 図 2.2.1.2.1 を参照）では 52 週間を通して維持された。I 型 IFNGS 検査スコア低値の患者数は、第 III 相試験併合解析においても少なく、それぞれの評価時点での変動が大きかった（第 5 部 3.5.2 項、Appendix 2.7.3.6.2 図 2.2.1.3.1 を参照）。

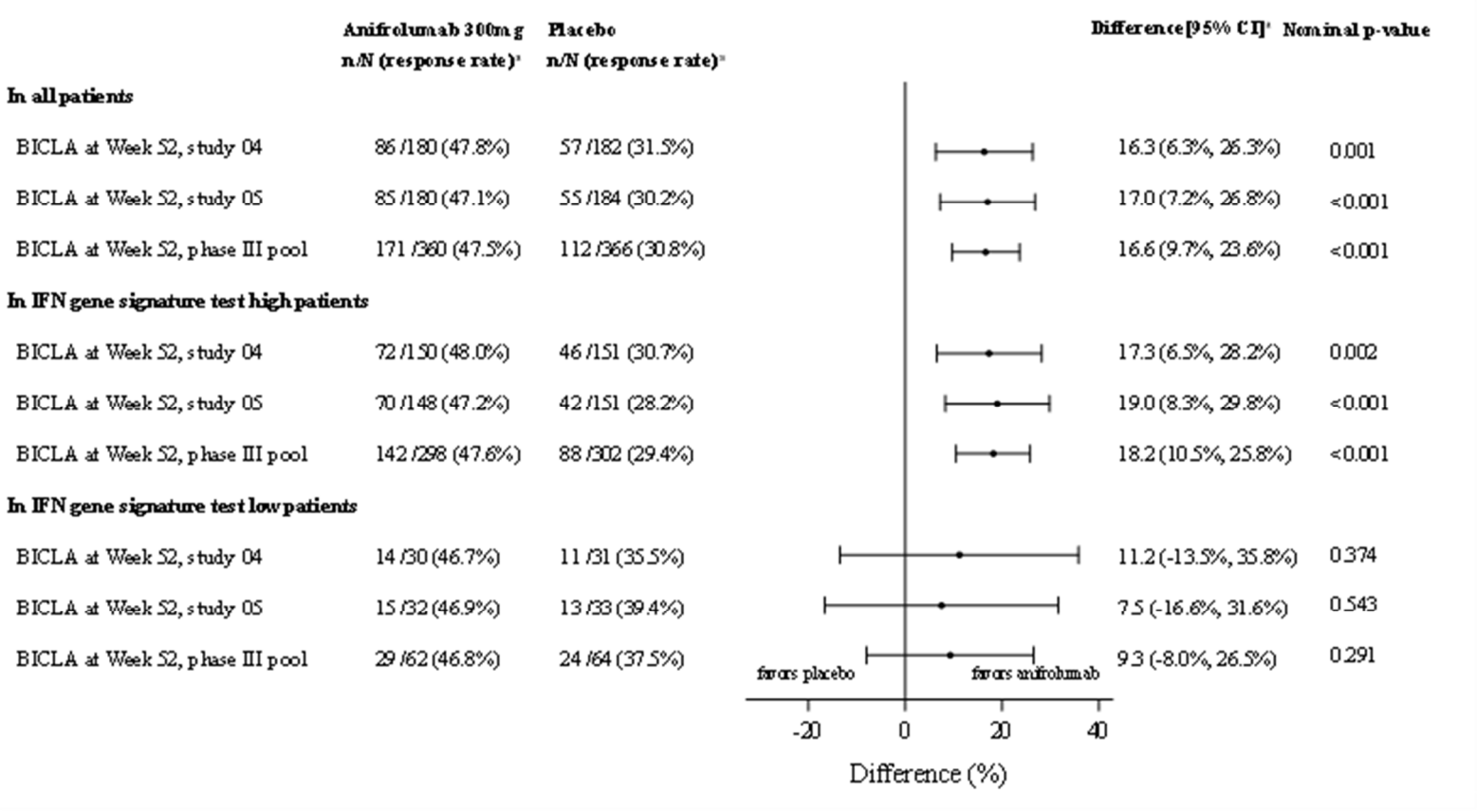
総じて、すべての患者でアニフロルマブの一貫した有効性が認められ、I 型 IFNGS 検査スコアが高い患者ではベネフィットがわずかに大きかった。検査スコアが低い患者もアニフロルマブの投与によりベネフィットが得られる可能性があると考えられ、アニフロルマブの最新のベネフィットプロファイルから、検査スコアが低い患者をアニフロルマブ投与の対象から除外することは適切でないと考えられた。

同じ疾患関連部分集団（スクリーニングでの SLEDAI-2K スコア、ベースラインの OCS 用量、スクリーニンでの I 型 IFNGS 検査スコア）における投与 52 週目の SRI(4)達成率は、各試験で比

較的同様な値であった。04 試験については、第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.10 図 2.1.6.5 を参照のこと。05 試験については、第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.10 図 2.1.6.6 を参照のこと。第 III 相試験併合解析については、第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.10 図 2.1.6.4 を参照のこと。各部分集団における詳細な結果については、第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.9 表 2.1.5.1 を参照のこと。

04 試験及び 05 試験における SLE 疾患特性項目による SRI(4)の部分集団解析結果の詳細は、それぞれ第 5 部 3.5.1 項、04 試験の治験総括報告書 表 11.2.3.1.5、及び第 5 部 3.5.4 項、追加解析結果 表 00005.197.2 を参照のこと。

図 26　I 型 IFNGS 検査スコア部分集団別の投与 52 週目の BICLA 達成率のフォレストプロット（改訂した制限薬剤の規則を用いた 04 試験、05 試験、及び第 III 相試験併合解析：FAS）



Source: Figure 2.2.1.4, Appendix 2.7.3.6.2 in Module 5.3.5.3.

[a] The responder/non-responder rates, the difference in estimates and associated 95% CI, are calculated using a stratified CMH approach with stratification factors. In the pooled analysis, an additional stratification factor is added for study (study 04 vs study 05)

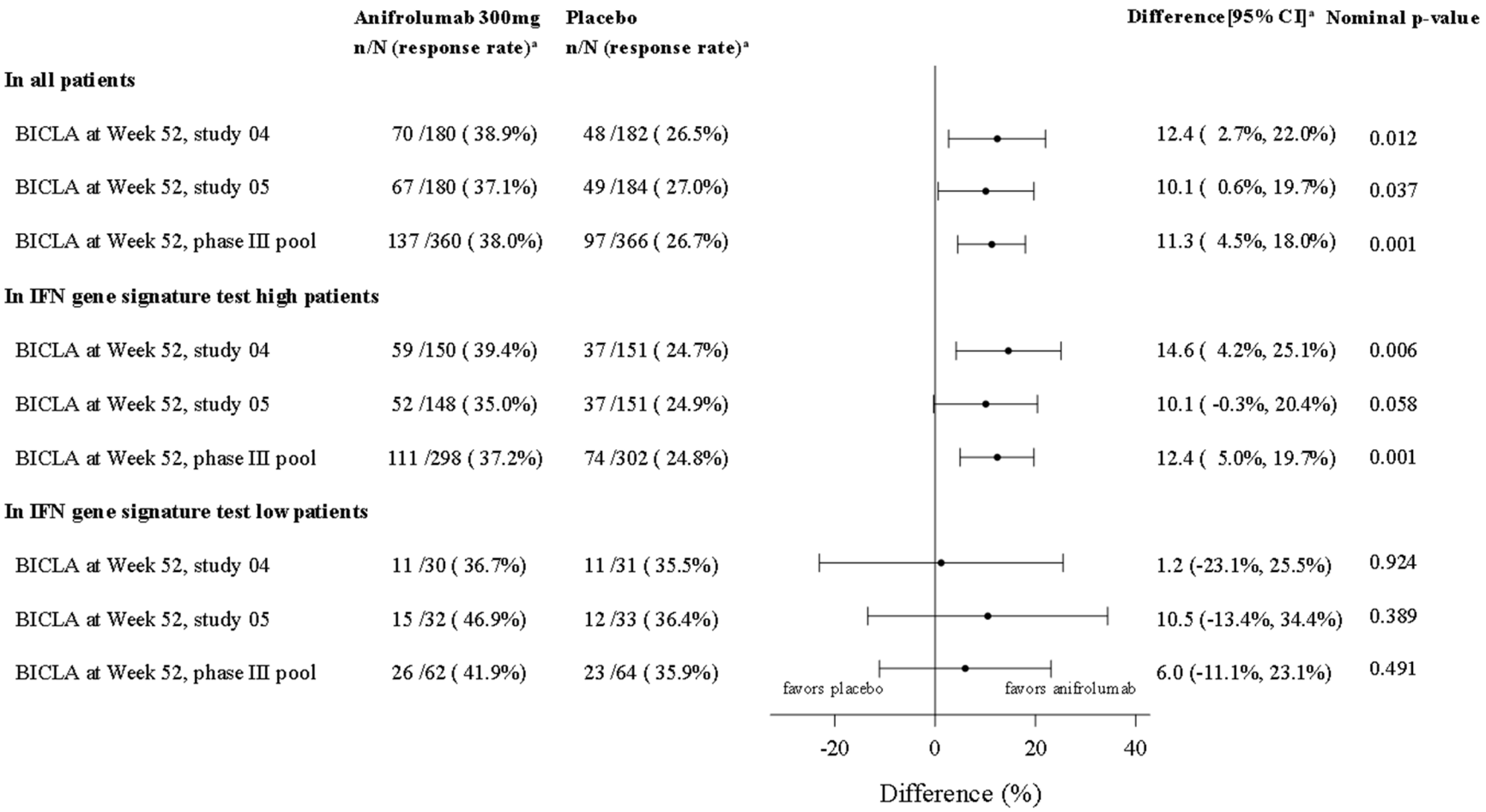
Phase III pool includes study 04 and study 05 (excluding the 150 mg group from study 05).

Results are based on the study 04 rules for restricted medications. For additional information, see Section 2.7.3.1.2.1.7.

BICLA response is defined in Section 2.7.3.1.2.1.7.

BICLA British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment; BMI Body mass index; CI Confidence interval; CMH Cochran-Mantel-Haenszel; IFN Interferon; n Number of patients in analysis; N Number of patients in treatment group.

図 27　　I 型 IFNGS 検査スコア部分集団別の投与 52 週目の BICLA 達成率のフォレストプロット（事前に規定した制限薬剤の規則を用いた 04 試験、05 試験、及び第 III 相試験併合解析：FAS）



Source: Figure 0000.200.2, Additional analysis results in Module 5.3.5.4.

[a] The responder/non-responder rates, the difference in estimates and associated 95% CI, are calculated using a stratified CMH approach with stratification factors. In the pooled analysis, an additional stratification factor is added for study (study 04 vs study 05)

Phase III pool includes study 04 and study 05 (excluding the 150 mg group from study 05).

Results are based on original rules for restricted medications.

BICLA British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment; CMH Cochran-Mantel-Haenszel; IFN Interferon; n Number of patients in analysis; N Number of patients in treatment group.

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本医薬品製造販売承認申請は、標準治療を受けているにもかかわらず、中等症から重症の重症度を示す成人 SLE 患者の治療にアニフロルマブを使用することの承認取得を目的としている。

2.7.3.4.1 第 III 相試験における用法・用量選択の根拠

アニフロルマブ 300 mg IV Q4W の用法・用量は、主に第 II 相試験（1013 試験）及び曝露量－反応モデル解析データで認められた有効性及び忍容性データに基づいて、第 III 相試験の至適用法・用量であると判断された。1013 試験において、1000 mg の用量を評価したが、ベネフィットの増分は認められなかった。また 1013 試験では、帯状疱疹感染の用量依存的な増加が認められたため、アニフロルマブのベネフィット-リスクプロファイルからは 300 mg が至適用量と考えられた。更に、薬物動態／有効性モデル解析では、第 II 相試験データと概ね一致して、300 mg を超える用量で有効性の改善が予測された。詳細は 2.7.3.1.2.1.4 項に記載している。アニフロルマブ 150 mg IV Q4W の投与量群を 05 試験に含めることにより、用量反応関係を解明し、ベネフィット-リスク評価の助けとした。

2.7.3.4.2 推奨用法・用量

2.7.3.4.2.1 第 III 相試験におけるアニフロルマブ 150 mg 及び 300 mg Q4W の有効性

第 II 相及び第 III 相試験の結果から、標準治療を受けているにもかかわらず、中等症から重症の重症度を示す SLE 患者に対する治療として、アニフロルマブ 300 mg IV Q4W を使用する妥当性が裏付けられた。この推奨用法・用量は、04 試験、05 試験、及び 1013 試験から得られたデータ全体に基づいている。2.7.3.3.2 項に示したように、臨床的に重要なエンドポイントについて試験全体で認められた臨床的に意義のある一貫した治療ベネフィットから、申請適応症におけるアニフロルマブ 300 mg の有効性に関して十分な根拠データが得られている。

05 試験の副次的目的として、投与 52 週目の SRI(4)達成率でみたアニフロルマブ 150 mg の疾患活動性に対する効果をプラセボと比較・評価した（多重性は調整していない）。投与 52 週目の SRI(4)達成率は、アニフロルマブ 150 mg 群で 48.4%、プラセボ群で 43.0%であり（表 20 参照）、投与 52 週目の BICLA 達成率は、アニフロルマブ 150 mg 群で 37.7%、プラセボ群で 30.2%であった（表 17 参照）。一部の有効性エンドポイント及び一部の評価時点で、プラセボ群と比較して、アニフロルマブ 150 mg 群で数値的に高かったが、エンドポイント全体又は評価時点全体で有効性に関して一貫した傾向は認められなかった（2.7.3.3.2 項を参照）。

アニフロルマブ 300 mg IV Q4W のベネフィット-リスクの総論については、「臨床に関する概括評価 2.5.6 項」を参照のこと。

2.7.3.4.2.2 第 III 相試験データの母集団曝露量－反応解析

04 試験及び 05 試験の曝露量－反応解析では、アニフロルマブ 300 mg は 150 mg と比較して、エンドポイント全体でより好ましい有効性プロファイルを示した。投与 52 週目の BICLA 及び SRI(4)の両エンドポイントのロジスティック回帰分析から、04 試験及び 05 試験の併合解析データでは 150 mg と比較して 300 mg でより最適な効果が得られ、1000 mg はベネフィットの増分のみが得られると予測された。

総じて、曝露量－反応モデル解析データは、アニフロルマブ 300 mg IV Q4W が至適な用法・用量であることを裏付けている。用量調整は必要ないと考える。

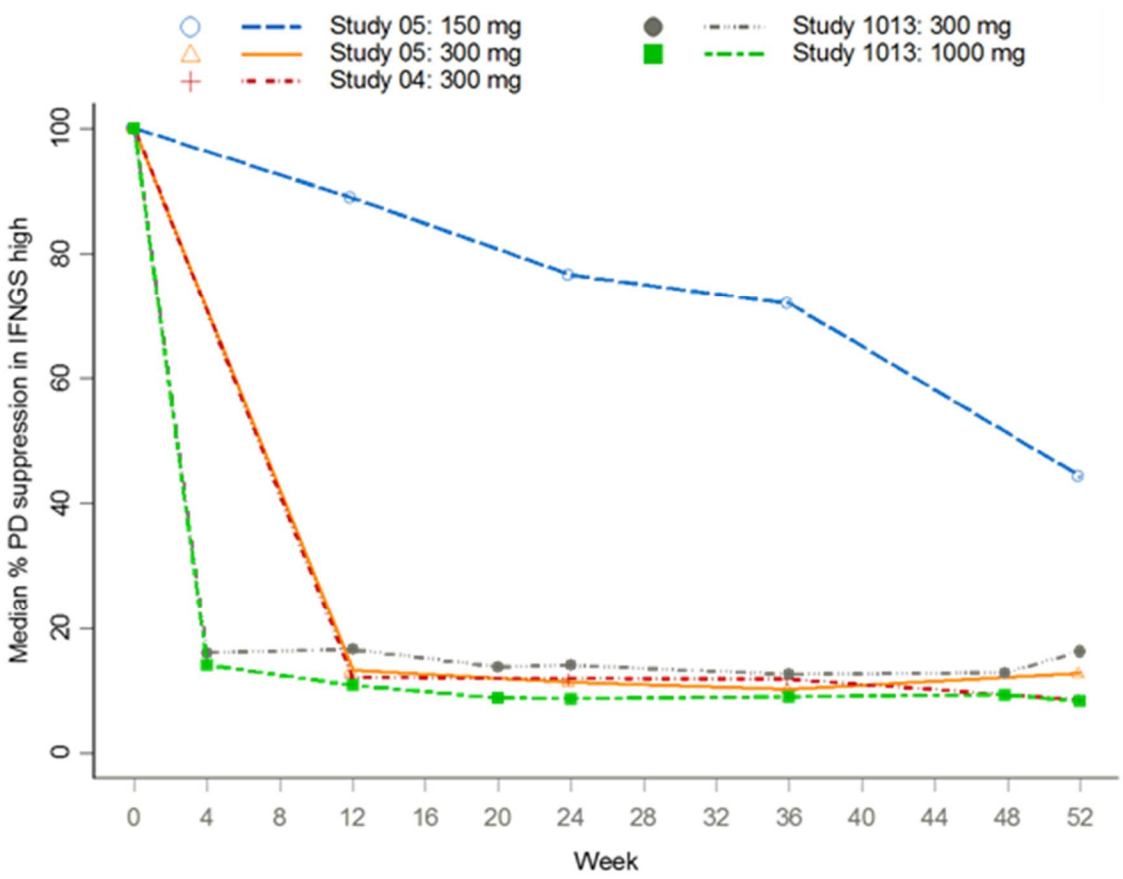
詳細については、第 5 部 3.3.5 項、Clinical Exposure-Response Modeling Report を参照のこと。

2.7.3.4.2.3　薬力学の概要

図 28 に示すように、1013 試験、04 試験、及び 05 試験においてアニフロルマブの用量が 300 mg 以上で 21 遺伝子による I 型 IFN PD signature の 80%を超える低下が一貫して認められた。1013 試験では、300 mg 以上の用量で投与後早期の投与 4 週目に低下が認められた。

アニフロルマブ 150 mg 群では、高用量群と比較して、投与期間中に I 型 IFN PD signature の十分な低下は認められず、I 型 IFN PD signature は緩やかに低下し、投与期間 52 週目での低下率は 50%未満であった。アニフロルマブの薬物動態は非線形であることに留意する必要があり、曝露量は用量比を超えて増加した（「臨床薬理試験 2.7.2 項」を参照）。150 mg 群では、高用量群に比べて高い割合で投与期間中の血清中アニフロルマブ濃度が検出されなかったため、アニフロルマブの曝露量及び I 型 IFN PD signature の低下は最適ではないと考えられた。

図 28　21 遺伝子による I 型 IFN PD signature のベースラインからの変化率（04 試験、05 試験、及び 1013 試験における I 型 IFNGS 検査スコア高値患者）



IFN Interferon; IFNGS Interferon gene signature; PD Pharmacodynamic.

2.7.3.4.2.4 SLE に対するアニフロルマブ 300 mg Q4W の推奨用法・用量

以上に記載したデータ全体から、標準治療を受けているにもかかわらず、中等症から重症の重症度を示す成人 SLE 患者の治療に対する推奨用法・用量は、アニフロルマブ 300 mg を Q4W で IV 投与することである。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

52 週間の投与期間は、SLE 患者におけるアニフロルマブの有効性プロファイルの持続性を判断するのに適切な期間と考えられた。04 試験、05 試験、及び 1013 試験では、アニフロルマブ 300 mg IV Q4W の 52 週間にわたる有効性の持続性を検証している。試験期間を通して計 461 例にアニフロルマブ 300 mg を投与し、471 例にプラセボを投与した。

プラセボと比較して、アニフロルマブは全体的な疾患活動性を低下させるだけでなく、BICLA を達成し、それを 52 週間持続させると考えられた（2.7.3.3.2.1.2 項参照）。実際に、アニフロルマブ 300 mg 群では高い割合で、投与 52 週目までの持続的な BICLA が達成され、試験間で一貫した結果が得られた。

- 04 試験：47.8% vs 31.3%、ハザード比 1.55、95% CI 1.11, 2.18（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.1 表 2.3.1.1 を参照）
- 05 試験：47.2% vs 29.9%、ハザード比 1.94、95% CI 1.38, 2.73（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.1 表 2.3.1.1 を参照）
- 1013 試験：51.5% vs 23.5%、ハザード比 2.51、95% CI 1.56, 4.16（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.8 表 0001.175.3 を参照）

効果の持続に関するその他の指標（MCR 及び PCR、すなわち、12 カ月間で BILAG-2004 の改善が 6 カ月間以上持続していた患者を特定する）でも、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で持続的な改善が得られることが示唆された。詳細は 2.7.3.3.2.1.16 項に記載している。

SLE は慢性疾患であるため、この持続的な有効性は臨床的に重要である。アニフロルマブ 300 mg は、疾患活動性を低下させ、ステロイド減量効果をもたらし、これらを持続できることにより、臓器障害のリスクを更に軽減する。

非盲検長期継続投与試験（1145 試験）の結果

第 II 相 1013 試験で投与期間及び追跡調査期間を完了した後、適格性基準を満たした 218 例を非盲検試験（1145 試験）に組み入れ、最長 3 年間治験薬を投与した。これらの患者のうち、152 例が 1013 試験でアニフロルマブの投与を受け、66 例がプラセボの投与を受けた。しかしながら、すべての患者には、非盲検下でアニフロルマブ投与を開始する前に 12 週間のウォッシュアウト期間（すなわち、1013 試験の追跡調査期間）が設定されていた。試験デザインの詳細は 2.7.3.1.2.2 項に記載している。本試験は完了し、報告書は作成済みである（第 5 部 3.5.2 項、1145 試験の治験総括報告書を参照）。

1145 試験では 218 例全例が、治験薬を 1 回以上投与された。アニフロルマブの累積曝露量は 542 人・年であり、患者の 70.6%が 30 カ月以上の投与を受け、曝露期間の中央値は 35.877 カ月であった。最初に治験実施計画書で規定された用法・用量は 1000 mg IV Q4W であったが、1013 試

験における有効性及び安全性の中間データを検討した結果、300 mg のベネフィット-リスクプロファイルが優れていることが示されたため、用量が 300 mg に変更された。アニフロルマブ 300 mg 及び 1000 mg の曝露量については、第 5 部 3.5.2 項、1145 試験の治験総括報告書 表 13 を参照のこと。患者の半数以上（57.8%）が、試験の最初の 1 年間に 1000 mg の投与を少なくとも 10 回受けた。

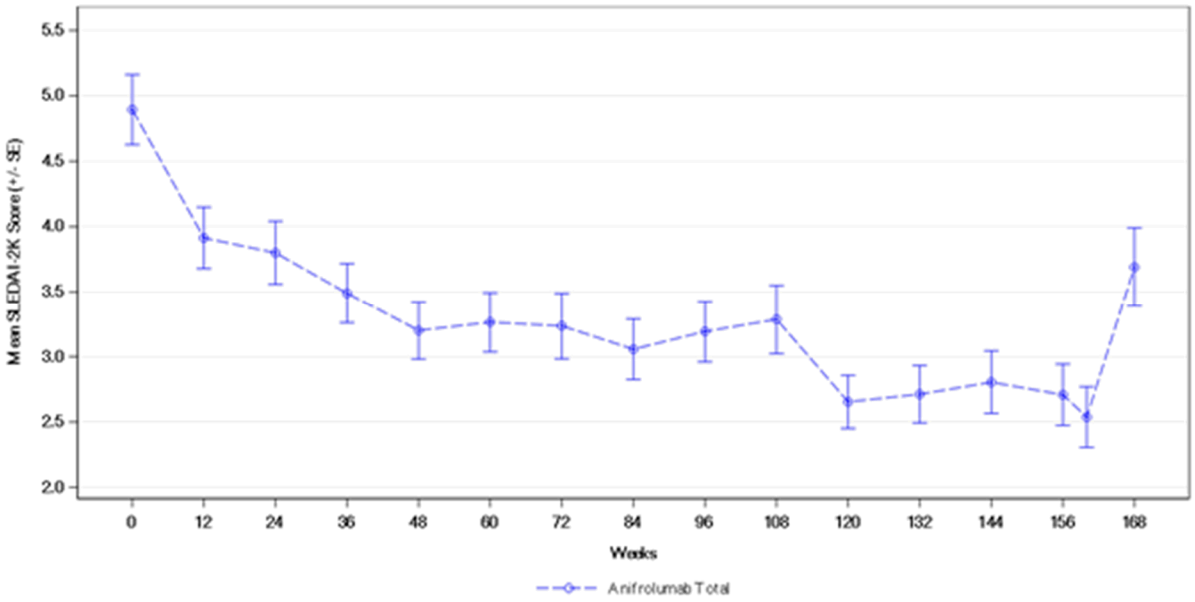
SLEDAI-2K スコアの平均値は、投与 12 週目までにベースラインから数値的に減少し、3 年間の投与期間の最終投与である投与 156 週目まで、継続的な数値的改善の傾向が認められた（図 29 参照）。投与中止後（投与 160 週目～168 週目）に、SLEDAI-2K スコアでみた疾患活動性は悪化する傾向が認められた。

抗 dsDNA 抗体価のベースライン若しくは正常値から異常値へ、又は異常値から正常値へのシフトについて、明確な傾向は認められなかった（第 5 部 3.5.2 項、1145 試験の治験総括報告書 表 11.2.8.2 を参照）。

ベースラインの C3、C4、及び CH_{50} の補体濃度が異常（すなわち、基準値下限未満）であった患者では、C4 若しくは CH_{50} 濃度の時間の経過に伴う明らかな変動傾向、又はこれらのパラメータの異常値から基準値へのシフトは認められなかった。アニフロルマブの長期投与中に、平均 C3 濃度が数値的に上昇する傾向が認められたほか、C3 濃度の異常値から基準値へシフトする傾向が持続した（第 5 部 3.5.2 項、1145 試験の治験総括報告書 表 11.2.7.1、表 11.2.7.2、図 11.2.5.1、及び図 11.2.5.2 を参照）。

PROs/QoL（すなわち、SF-36）は、時間の経過に伴って、MCS 及び PCS が数値的に増加（健康関連 QoL の向上を示す）しており（第 5 部 3.5.2 項、1145 試験の治験総括報告書 図 4 を参照）、患者は 3 年間の投与期間を通して安定した QoL スコアを維持した。PROs/QoL（SF-36）及びその他の有効性の探索的評価項目の要約については、第 5 部 3.5.2 項、1145 試験の治験総括報告書 7.1.1 項及び 7.1.2 項を参照のこと。

図 29　　SLEDAI-2K の平均スコアの経時的変化（As-treated 集団）



Source: Figure 2, study 1145 CSR in Module 5.3.5.1.
Patient numbers at selected time points included Baseline n = 218, Week 12 n = 211, Week 24 n = 205, Week 48 n = 189, Week 96 n = 171, Week 156 (last dose) n = 144, and Week 168 (last follow-up visit) n = 139.
SE Standard error; SLEDAI-2K Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000.

2.7.3.6　　付録

その他の表及び図は、第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.1、Appendix 2.7.3.6.2、Appendix 2.7.3.6.3、Appendix 2.7.3.6.4、Appendix 2.7.3.6.5、Appendix 2.7.3.6.6、Appendix 2.7.3.6.7、Appendix 2.7.3.6.8、Appendix 2.7.3.6.9、及び Appendix 2.7.3.6.10 を参照のこと。

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]

2.7.3　臨床的有効性　補遺
アニフロルマブ（遺伝子組換え）

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

目次

目次 2
略語及び専門用語一覧表 5
本概要で参照する試験 6
本概要の位置づけ 6
2.7.3.1 背景及び概観 7
2.7.3.1.1 活動性全身性エリテマトーデス患者を対象としたアニフロルマブの臨床試験の目的及び適用範囲 7
2.7.3.1.1.1 科学的背景及びアンメットメディカルニーズ 7
2.7.3.1.1.2 申請効能又は効果におけるアニフロルマブの開発根拠 7
2.7.3.1.1.3 有効性評価に寄与する試験の概観 8
2.7.3.1.2 試験デザインの特徴の概観 8
2.7.3.1.2.1 中等症から重症の SLE 患者を対象とした第 III 相試験のデザイン 8
2.7.3.1.2.1.1 全般的な試験デザイン 8
2.7.3.1.2.1.2 患者集団の選択 8
2.7.3.1.2.1.3 試験期間及び治験薬投与期間 9
2.7.3.1.2.1.4 アニフロルマブの用量選択 9
2.7.3.1.2.1.5 対照薬の選択及び基礎薬物治療 9
2.7.3.1.2.1.6 併用薬剤 9
2.7.3.1.2.1.7 有効性のエンドポイント 9
2.7.3.1.2.1.8 04 試験及び 05 試験における有効性解析及び統計手法 9
2.7.3.1.2.2 第 II 相試験（CD-IA-MEDI-546-1013 試験）のデザイン 9
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 9
2.7.3.2.1 臨床試験一覧 9
2.7.3.2.2 個々の試験の叙述 9
2.7.3.2.2.1 第 III 相試験 D3461C00004 試験（04 試験） 9
2.7.3.2.2.2 第 III 相 D3461C00005 試験（05 試験） 10
2.7.3.2.2.3 第 II 相 CD-IA-MEDI-546-1013 試験（1013 試験） 10
2.7.3.2.2.4 全 3 試験の主要な有効性の結果 10
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 12
2.7.3.3.1 試験対象集団 12
2.7.3.3.1.1 臨床試験における患者の内訳 12
2.7.3.3.1.2 治験実施計画書からの逸脱 13
2.7.3.3.1.3 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 13
2.7.3.3.1.4 ベースラインの SLE 疾患特性 14
2.7.3.3.1.5 ベースラインの SLE 関連併用薬 18
2.7.3.3.1.6 既往歴及び現病歴 19
2.7.3.3.1.7 前治療 19
2.7.3.3.1.8 SLE 併用薬 19
2.7.3.3.1.9 その他の併用薬 19
2.7.3.3.1.10 治験薬投与手順の遵守 19
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 20

2.7.3.3.2.1 全体的な疾患活動性 22
2.7.3.3.2.1.1 有効性の主要評価項目である投与 52 週目の BICLA 22
2.7.3.3.2.1.2 投与 52 週目まで持続した BICLA 達成 22
2.7.3.3.2.1.3 BICLA の個々の構成要素 23
2.7.3.3.2.1.4 投与 52 週目の BICLA の感度分析 24
2.7.3.3.2.1.5 I 型 IFNGS 検査スコアが高値の部分集団における BICLA 24
2.7.3.3.2.1.6 投与 52 週目の SRI(4) 25
2.7.3.3.2.1.7 投与 52 週目まで持続した SRI(4)達成 26
2.7.3.3.2.1.8 SRI(4)の個々の構成要素 26
2.7.3.3.2.1.9 SRI(4)の感度分析 26
2.7.3.3.2.1.10 SRI(4)における試験間の結果の不一致 26
2.7.3.3.2.1.11 中間事象を除外した修正 SRI(4)及び BICLA 26
2.7.3.3.2.1.12 制限薬剤 27
2.7.3.3.2.1.13 高い改善基準の SRI 27
2.7.3.3.2.1.14 BILAG-2004 及び SLEDAI-2K のドメイン 27
2.7.3.3.2.1.15 PGA の経時的変化 27
2.7.3.3.2.1.16 MCR 及び PCR 達成率 27
2.7.3.3.2.2 OCS 減量の維持 28
2.7.3.3.2.3 臓器特有の指標（皮膚及び関節数） 29
2.7.3.3.2.3.1 皮膚 29
2.7.3.3.2.3.2 関節数 30
2.7.3.3.2.4 フレア 30
2.7.3.3.2.5 SLICC/ACR Damage Index 31
2.7.3.3.2.6 治療後の疾患活動性 31
2.7.3.3.2.7 患者の自己評価による医療効果 31
2.7.3.3.2.7.1 FACIT-Fatigue 31
2.7.3.3.2.7.2 Short Form-36 32
2.7.3.3.2.8 薬力学（I 型 IFN PD signature） 32
2.7.3.3.2.9 免疫学／血清学（抗 dsDNA 抗体、C3、C4、CH_{50}、SLEDAI-2K 免疫系） 33
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 33
2.7.3.3.3.1 人口統計学的特性項目の部分集団解析 33
2.7.3.3.3.2 SLE 疾患特性に関連した部分集団解析 33
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 33
2.7.3.4.1 第 III 相試験における用法・用量選択の根拠 33
2.7.3.4.2 推奨用法・用量 34
2.7.3.4.2.1 第 III 相試験におけるアニフロルマブ 150 mg 及び 300 mg Q4W の有効性 34
2.7.3.4.2.2 第 III 相試験データの母集団曝露量－反応解析 34
2.7.3.4.2.3 薬力学の概要 34
2.7.3.4.2.4 SLE に対するアニフロルマブ 300 mg Q4W の推奨用法・用量 34
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 34
2.7.3.6 付録 35

表目次

表 1 主要な有効性の結果（04 試験の日本人集団：最大解析対象集団［FAS］） 11
表 2 患者の内訳（04 試験の日本人集団：FAS） 12
表 3 人口統計学的特性（04 試験の日本人集団：FAS） 13
表 4 ベースラインの SLE 疾患特性（04 試験の日本人集団：FAS） 15
表 5 ベースラインの BILAG-2004 項目（04 試験の日本人集団：FAS） 17
表 6 ベースラインの SLE 関連併用薬（04 試験の日本人集団：FAS） 18
表 7 有効性の主要エンドポイントである投与 52 週目の BICLA 達成率（04 試験の日本人集団：FAS） 22
表 8 投与 52 週目における BICLA の各構成要素（04 試験の日本人集団：FAS） 24
表 9 重要な副次的評価項目である IFNGS 検査スコアが高値の患者集団における投与 52 週目の BICLA 達成率（04 試験の日本人集団：FAS） 25
表 10 投与 52 週目の SRI(4)達成率（04 試験の日本人集団：FAS） 25
表 11 投与 52 週目の MCR 及び PCR 達成率（04 試験の日本人集団：FAS） 28
表 12 重要な副次的評価項目であるベースラインで OCS が 10 mg/日以上の患者における投与 52 週目の持続的な OCS 減量達成率（04 試験の日本人集団：FAS） 29
表 13 重要な副次的評価項目であるベースラインの CLASI 活動性スコアが 10 点以上の患者における投与 12 週目の CLASI（04 試験の日本人集団：FAS） 30
表 14 重要な副次的評価項目であるフレアの年間発現率の負の二項回帰モデル解析（04 試験の日本人集団：FAS） 31

図目次

図 1 主要評価項目及び重要な副次的評価項目のフォレストプロット（04 試験の日本人集団：FAS） 21
図 2 投与 52 週目まで維持した BICLA 達成までの期間の Kaplan-Meier 曲線（04 試験の日本人集団：FAS） 23
図 3 ベースライン時の IFNGS 検査スコア高値の患者における I 型 IFN PD signature のベースラインからの変化率（04 試験の日本人集団：FAS） 32

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
ACR	American College of Rheumatology：米国リウマチ学会
ADA	Anti-drug antibody(ies)：抗薬物抗体
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical
BICLA	British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment
BILAG	British Isles Lupus Assessment Group
BILAG-2004	British Isles Lupus Assessment Group 2004
BMI	Body mass index：ボディ・マス・インデックス
C3	Third component of complement：補体 C3
C4	Fourth component of complement：補体 C4
CLASI	Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index
CI	Confidence interval：信頼区間
FACIT-F	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue
FAS	Full analysys set：最大解析対象集団
IFN	Interferon：インターフェロン
IFNGS	Interferon gene signature：インターフェロン誘導遺伝子発現
INF PD signature	Interferon PD signature：インターフェロン誘導遺伝子発現 PD マーカー
IV	Intravenous：静脈内
MCR	Major clinical response
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drug：非ステロイド性抗炎症薬
OCS	Oral corticosteroid：経口コルチコステロイド
PCR	Partial clinical response
PD	Pharmacodynamic(s)：薬力学
PGA	Physician’s global assessment：医師による全般的評価
Q4W	Every 4 weeks：4 週ごとに 1 回投与
SDI	SLICC/ACR Damage Index
SF-36	Short Form-36
SLE	Systemic lupus erythematosus：全身性エリテマトーデス
SLEDAI-2K	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000
SLICC	Systemic Lupus International Collaborating Clinics
SRI	Systemic Lupus Erythematosus Responder Index
SRI(4)	Systemic Lupus Erythematosus Responder Index of ≥ 4
vs	Versus：対

本概要で参照する試験

本概要の本体の「本概要で参照する試験」を参照。

本概要の位置づけ

本書（臨床的有効性　補遺）は D3461C00004 試験（以下、04 試験）の日本人集団における臨床的有効性の概要を記載し、臨床に関する概括評価　補遺の 2.5.1.2 項の表 1 に示す申請効能・効果及び申請用法・用量にて使用するアニフロルマブの本邦における医薬品製造販売承認申請を補足するものである。

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 活動性全身性エリテマトーデス患者を対象としたアニフロルマブの臨床試験の目的及び適用範囲

2.7.3.1.1.1 科学的背景及びアンメットメディカルニーズ

全身性エリテマトーデス（SLE）は、あらゆる臓器系に影響を及ぼし得る複雑で慢性的かつ不均一な自己免疫疾患であり、SLE 患者は多様な臨床症状を呈する。これらの臨床症状は多くの患者で深刻であり、身体機能の低下、雇用の喪失、健康関連の生活の質（QoL）の悪化、頻回入院、不可逆的な臓器障害、及び早期死亡につながる可能性がある（Nived et al 2002、Alarcón et al 2004）。臓器障害は、SLE の疾患活動性自体だけでなく、長期にわたるステロイド薬及びその他の免疫抑制薬の使用に伴う副作用によっても蓄積していく。この数十年で改善傾向がみられるものの、SLE 患者の死亡率は一般集団に比べて依然として高く（Singh and Yen 2018）、死亡リスクは一般集団の 3 倍とも報告されている（Yurkovich et al 2014）。SLE は、本邦において特定疾患（難病）に指定されており、根本的治療法はないため、病態に合わせて免疫抑制薬及び全身性グルココルチコイドを中心とした免疫抑制療法が行われている（石井 2020）。これらの治療薬は副作用が多い一方で、その効果は中程度にとどまっている。本邦においては初めての SLE 診療ガイドラインが 2019 年に公表されているが、概して標準治療法は欧米と同様である。治療の現状については「臨床に関する概括評価　補遺」2.5.1.3.2 項を参照。

本邦では、この 10 年間に SLE に対して新しい薬剤 2 剤が使用可能となり、また、ミコフェノール酸モフェチルも 2016 年に「ループス腎炎」が追加承認された。新薬 2 剤のうち、抗マラリア薬であるヒドロキシクロロキンは米国では 1955 年に承認され、多くの国で広く使用されているが、本邦では「皮膚エリテマトーデス、全身性エリテマトーデス」を効能・効果として 2015 年に承認された。また、米国で 2011 年に承認されていた生物学的製剤であるベリムマブ（B 細胞活性化因子［BAFF］阻害剤）は、「既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデス」を効能又は効果として 2017 年に承認された。

SLE に用いられる治療薬は、ほとんどが非特異的に免疫系に作用しており、特定の標的分子制御を担う薬剤が望まれてきた（麻生 2019）。しかしながら、これまでに多くの分子標的治療薬が検討されてきたが、十分な成果を得ていない。ベリムマブは、現在唯一承認されている分子標的薬であるが、SLE の病態生理における免疫異常には不均一性が存在するため、一つの分子標的薬ですべての症状・検査所見を改善させるのは難しいと考えられている（保田 2020）。したがって、いまだに治療の中心としてステロイド剤に頼らなければならない現状があり（石井 2020）、副作用の観点からも「健康な」長期予後をいかに達成するかが大きな課題になっている（麻生 2019）。

以上のように、SLE は本邦においても依然として満たされていない大きな医学的ニーズを有する疾患であり、SLE の全体的な疾患活動性を抑えたうえで、併用する経口コルチコステロイド（OCS）の必要量を減らし、合併症及び長期的な臓器障害リスクを軽減する、新しい治療法の開発が望まれている。

2.7.3.1.1.2 申請効能又は効果におけるアニフロルマブの開発根拠

これまでの研究から、SLE においてインターフェロン（IFN）異常が認められ、病態形成において重要な役割を果たしていることが明らかとなった。成人 SLE 患者のほとんど（約 60～80%）では、I 型 IFN 誘導遺伝子の発現（IFN gene signature［IFNGS］）が増加している（Yao et

al 2010、Kennedy et al 2015、Hoffman et al 2017）。これらの知見に基づき、SLE における I 型 IFN の発現上昇の是正が、治療標的候補として注目されるようになった。しかしながら、IFNα を標的とした複数の生物学的製剤が開発され、一部の薬剤では第 II 相試験で好成績が得られたものの（Khamashta et al 2016）、最終的にいずれも開発を断念している。アニフロルマブは、IFNα を標的とするのではなく、I 型 IFNα 受容体のサブユニット 1（IFNAR1）に対する抗体であり、IFNα、-β、-ω を含むすべての I 型 IFN 活性を阻害する特徴を持ち（Felten et al 2019）、用量依存的に IFN gene signature を抑制する、新規の IFN 標的治療薬である。

本邦で日本人 SLE 患者を対象とした第 II 相試験（D3461C00002 試験、以下 02 試験）を実施した後、国際共同第 III 相試験（D3461C00004 試験、以下 04 試験）に参加した（「臨床に関する概括評価　補遺」2.5.1.4 項を参照）。

日本人 SLE 患者を対象にアニフロルマブを静脈内（IV）投与した第 II 相試験（02 試験）において、合計で 17 例中 15 例（88.2%）（100 mg 群 6 例中 5 例、300 mg 群 5 例中 5 例、1000 mg 群 6 例中 5 例）がベースライン時に 4 遺伝子を用いた I 型 IFNGS 検査スコアが高値であった。ベースライン時に I 型 IFNGS 検査スコアが高値であった患者では、1000 mg 群で、投与 85 日目にベースラインと比較して、21 遺伝子の I 型 IFN 誘導遺伝子発現 PD マーカー（IFN PD signature）（Yao et al 2010）の 80 超～99%の低下が認められ、試験期間中維持された。300 mg 群では投与 85 日目に IFN PD signature の 50 超～85%の低下が認められ、試験期間にわたり経時的に低下率は増加した。アニフロルマブ 100 mg 群では、検討したいずれの評価時点においても、十分な低下は認められなかった。SLE の病態及び標準治療は日本と欧米で違いはないこと、02 試験の結果から日本人集団でもアニフロルマブ 300 mg が適切な用量と考えられたこと、及び日本人集団の安全性に特段の懸念がみられなかったことから、SLE 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（04 試験）に本邦から参加して開発を進めることとした。また、04 試験を完了した日本人患者の一部は、現在進行中の長期継続投与試験（D3461C00009 試験、以下 09 試験）に参加している。

04 試験の他に日本人患者が参加した試験（02 試験及び 09 試験）については、第 5 部 5.3.5.1 項（09 試験）及び 5.3.5.2 項（02 試験）の治験総括報告書を参照。

2.7.3.1.1.3 有効性評価に寄与する試験の概観

本概要の本体の 2.7.3.1.1.3 項を参照。

2.7.3.1.2 試験デザインの特徴の概観

本概要の本体の 2.7.3.1.2 項を参照。

2.7.3.1.2.1 中等症から重症の SLE 患者を対象とした第 III 相試験のデザイン

2.7.3.1.2.1.1 全般的な試験デザイン

詳細は、本概要の本体の 2.7.3.1.2.1.1 項を参照。

04 試験において、本邦では合計 43 例の日本人患者が適格性基準を満たし、無作為に割り付けられた。

2.7.3.1.2.1.2 患者集団の選択

本概要の本体の 2.7.3.1.2.1.2 項を参照。

2.7.3.1.2.1.3 試験期間及び治験薬投与期間

本概要の本体の 2.7.3.1.2.1.3 項を参照。

2.7.3.1.2.1.4 アニフロルマブの用量選択

本概要の本体の 2.7.3.1.2.1.4 項、及び詳細については「臨床薬理試験 2.7.2 項」を参照。

2.7.3.1.2.1.5 対照薬の選択及び基礎薬物治療

本概要の本体の 2.7.3.1.2.1.5 項を参照。

本邦で 04 試験に組み入れられた患者は、本邦で既承認の標準的な基礎治療を受けることとした。治療薬には、OCS、抗マラリア薬、免疫抑制薬、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）などを適宜用いた（Japanese sub-population results 表 11.1.17 を参照）。

2.7.3.1.2.1.6 併用薬剤

本概要の本体の 2.7.3.1.2.1.6 項を参照。

2.7.3.1.2.1.7 有効性のエンドポイント

本概要の本体の 2.7.3.1.2.1.7 項を参照。

2.7.3.1.2.1.8 04 試験及び 05 試験における有効性解析及び統計手法

本概要の本体の 2.7.3.1.2.1.8 項を参照。

2.7.3.1.2.2 第 II 相試験（CD-IA-MEDI-546-1013 試験）のデザイン

本概要の本体の 2.7.3.1.2.2 項を参照。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 臨床試験一覧

本概要の本体の 2.7.3.2.1 項を参照。

2.7.3.2.2 個々の試験の叙述

2.7.3.2.2.1 第 III 相試験 D3461C00004 試験（04 試験）

詳細については、本概要の本体の 2.7.3.2.2.1 項を参照。

対象集団：

日本人 SLE 患者 43 例を無作為割付けし、全例に治験薬を投与した。アニフロルマブ 300 mg 群の 95.8%（23/24 例）、プラセボ群の 73.7%（14/19 例）が治験薬投与を完了した。

曝露量：

日本人集団における累積曝露量は、アニフロルマブ 300 mg 群 23.4 人・年、プラセボ群 16.2 人・年であった（Japanese sub-population results 表 11.3.1.1 を参照）。

有効性の結果：

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

- 投与 52 週目の BICLA 達成率は、アニフロルマブ 300 mg 群でプラセボ群と比較して高かった（アニフロルマブ 300 mg 群 50.0%［12/24 例］、プラセボ群 15.8%［3/19 例］、群間差 34.2%、95% CI 6.9, 61.5）。アニフロルマブ群で高い BICLA 達成率を示したことは、全体集団で認められた結果と一貫していた。
- 重要な副次的評価項目の結果は、概して全体集団の結果と一貫していた。投与 52 週目の OCS 減量達成率を除いて、いくつかの重要な副次的評価項目では、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で、数値的に高い達成率を示した。投与 52 週目の OCS 減量達成率に投与群間で差は認められなかった。ただし、ベースラインの OCS 用量が 10 mg/日以上であった患者数が少なかったため、結果の解釈には注意が必要である。

薬物動態、薬力学、免疫原性の結果：

日本人集団において、ベースラインで 4 遺伝子による I 型 IFNGS 検査スコアが高値であった患者では、アニフロルマブ 300 mg の初回投与後に IFN PD signature が低下した。IFN PD signature の低下は、52 週間の投与期間にわたって維持された。アニフロルマブ 300 mg 群の 4.2%（1/24 例）、プラセボ群の 15.8%（3/19 例）に抗薬物抗体（ADA）がベースライン又は投与後に検出され、全体集団で認められた傾向と同様であった。プラセボ群の 1 例（5.9%）のみが、投与後に ADA 陽性となった。

2.7.3.2.2.2 第 III 相 D3461C00005 試験（05 試験）

本概要の本体の 2.7.3.2.2.2 項を参照。

2.7.3.2.2.3 第 II 相 CD-IA-MEDI-546-1013 試験（1013 試験）

本概要の本体の 2.7.3.2.2.3 項を参照。

2.7.3.2.2.4 全 3 試験の主要な有効性の結果

04 試験の日本人集団における主要な結果を表 1 に示す。

表 1 主要な有効性の結果（04 試験の日本人集団：最大解析対象集団［FAS］）

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

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

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

[b] 95% CI.

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

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

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

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

解析対象集団

04 試験の日本人集団では、割り付けられた患者全例を FAS に含めた（Japanese sub-population results 表 11.1.3 を参照）。

2.7.3.3.1 試験対象集団

本概要の本体の 2.7.3.3.1 項を参照。

2.7.3.3.1.1 臨床試験における患者の内訳

04 試験の日本人集団では、合計 49 例が組み入れられ、そのうち 43 例が適格性基準を満たし、無作為に割り付けられた（表 2 参照）。

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

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

表 2 患者の内訳（04 試験の日本人集団：FAS）

	Number (%) of Japanese subjects		
	Anifrolumab 300 mg	Placebo	Total
Subjects enrolled[a]			49
Subjects randomized[b]	24	19	43 (87.8)
Subjects in the full analysis set	24	19	43
Subjects who completed the study	23 (95.8)	18 (94.7)	41 (95.3)
Subjects withdrawn from the study	1 (4.2)	1 (5.3)	2 (4.7)
Lack of efficacy	0	1 (5.3)	1 (2.3)
Withdrawal by subject	1 (4.2)	0	1 (2.3)
Subjects who completed study treatment	23 (95.8)	14 (73.7)	37 (86.0)
Subjects discontinuing study treatment	1 (4.2)	5 (26.3)	6 (14.0)
Adverse event	0	3 (15.8)	3 (7.0)
Lack of efficacy	0	2 (10.5)	2 (4.7)
Withdrawal by subject	1 (4.2)	0	1 (2.3)
Subjects enrolled to the LTE study	21 (87.5)	12 (63.2)	33 (76.7)

Data derived from: Japanese sub-population results Table 11.1.1.

[a] Informed consent received.

[b] Percentages are based upon all enrolled subjects.

If not stated otherwise, percentages are based upon all subjects in the full analysis set.

The full analysis set comprises all subjects who received at least one dose of IP.

Completion of the study is based upon the number of subjects completing Week 52 (Visit 14) and either enrolled to LTE or completed Follow-up Visit 2.

Completion of Week 52 is based upon the number of subjects completing up to and including Week 52 (Visit 14/EDV).

Completion of study treatment is based upon the number of subjects completing treatment with IP up to and including Week 48 (Visit 13).
Enrolled to the LTE is based on the Week 52 status of the eCRF.
eCRF electronic case report form; EDV Early Discontinuation Visit; IP investigational product; LTE long-term extension.

2.7.3.3.1.2 治験実施計画書からの逸脱

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

2.7.3.3.1.3 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

04 試験の日本人集団の平均年齢は 41.4 歳、性別は各群 1 例を除いて全員が女性（95.3%）であり、86.0%の患者でボディ・マス・インデックス（BMI）が 28 kg/m^2 以下であった（表 3 参照）。BMI が低かったことを除いて、日本人集団の人口統計学的特性は、全体集団と同様であった。

表 3 人口統計学的特性（04 試験の日本人集団：FAS）

Demographic characteristic		Anifrolumab 300 mg (N=24)	Placebo (N=19)	Total (N=43)
Age (years)	n	24	19	43
	Mean	39.7	43.5	41.4
	SD	7.85	10.89	9.40
	Median	40.5	44.0	42.0
	Minimum	23	23	23
	Maximum	54	63	63
Age (years) subgroups n (%)	<18	0	0	0
	≥18 to <65	24 (100)	19 (100)	43 (100)
	≥65	0	0	0
Sex n (%)	Female	23 (95.8)	18 (94.7)	41 (95.3)
	Male	1 (4.2)	1 (5.3)	2 (4.7)
BMI (kg/m^2) n (%)	≤28	21 (87.5)	16 (84.2)	37 (86.0)
	>28	3 (12.5)	3 (15.8)	6 (14.0)
Race n (%)	Asian	24 (100)	19 (100)	43 (100)
Ethnic group n (%)	Hispanic or Latino	1 (4.2) *	0	1 (2.3)
	Not Hispanic or Latino	23 (95.8)	19 (100)	42 (97.7)
Geographic region[a] n (%)	Asia Pacific	24 (100)	19 (100)	43 (100)

Data derived from: Japanese sub-population results Table 11.1.5 and Table 11.1.7.
[a] Asia Pacific: Japan and South Korea.
* This was incorrectly recorded in CRF. “Not Hispanic or Latino” is correct.
Percentages are based upon all subjects in the full analysis set.
Baseline is defined as the last measurement prior to randomization and dose administration on Day 1.
BMI body mass index; N number of subjects in treatment group; n number of subjects in analysis; SD standard deviation.

2.7.3.3.1.4 ベースラインの SLE 疾患特性

04 試験の日本人集団では、ベースラインの平均 SLEDAI-2K スコアはアニフロルマブ 300 mg 群 10.8 点、プラセボ群 11.1 点であり、SLEDAI-2K スコアが 10 点以上の患者の割合は、アニフロルマブ 300 mg 群 70.8%（17/24 例）、プラセボ群 63.2%（12/19 例）であった。ベースラインの平均 BILAG-2004 スコアがアニフロルマブ 300 mg 群 17.2 点、プラセボ群 20.1 点、PGA スコアの中央値がアニフロルマブ 300 mg 群 1.50 点、プラセボ群 1.80 点から示されるように、ベースラインで患者は全体集団と同様に中等症から重症の疾患活動性を有していた（表 4 参照）。アニフロルマブ群とプラセボ群の全体では、30.2%（13/43 例）でベースラインにおいて BILAG-2004 のカテゴリーA の重度な臓器系が 1 つ以上認められ、62.8%（27/43 例）でカテゴリーB の中等度の臓器系が 2 つ以上認められた。SLE の診断から無作為割付けまでの期間の中央値は、アニフロルマブ 300 mg 群 70.5 カ月、プラセボ群 99.0 カ月であり、プラセボ群で数値的に長かった（表 4 参照）。

日本人集団の患者も多臓器病変を有し、ベースラインで多かった臓器系症状は筋骨格系及び皮膚粘膜の症状であった（表 5 参照）。ほぼすべての患者が活動性の皮膚病変（CLASI 活動性スコアが 0 点を超える）を有し、平均 CLASI 活動性スコアはアニフロルマブ 300 mg 群 7.2 点、プラセボ群 11.2 点であり、アニフロルマブ 300 mg 群 20.8%（5/24 例）、プラセボ群 31.6%（6/19 例）の患者に中等度から重度の皮膚病変（CLASI 活動性スコアが 10 点以上）が認められた（表 4 参照）。患者の大多数は活動性の関節症状を有し、アニフロルマブ 300 mg 群 75.0%（18/24 例）、プラセボ群 84.2%（16/19 例）の患者に関節の腫脹（腫脹関節数の中央値はそれぞれ 2.0 及び 4.0 カ所）が認められ、アニフロルマブ 300 mg 群 75.0%（18/24 例）、プラセボ群 84.2%（16/19 例）の患者に関節の圧痛（圧痛関節数の中央値はそれぞれ 3.0 及び 4.0 カ所）が認められた。

ベースラインにおける免疫学／血清学的特性は投与群間で類似していた。日本人集団の患者の大多数（アニフロルマブ 300 mg 群 91.7%［22/24 例］、プラセボ群 94.7%［18/19 例］）は、スクリーニング時に I 型 IFNGS 検査スコアが高かった（表 4 参照）。

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

日本人集団のアニフロルマブ 300 mg 群 50.0%（12/24 例）、プラセボ群 21.1%（4/19 例）が抗 dsDNA 抗体陽性であった。

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

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

日本人集団のベースラインにおける SLE 疾患特性は、患者数が少なかったため多少のばらつきが認められたが、概して投与群間で類似しており、全体集団とも一貫していた。総合的な疾患重症度の指標となる SLEDAI-2K スコアが 10 点以上の患者の割合は、日本人集団 67.4%、全体集団 71.8%と同程度であった。同様な指標である平均 BILAG-2004 スコアは、日本人集団 18.5 点、全体集団 18.8 点と類似していた。また、主要評価項目の構成要素の一つである PGA スコアの中央値は、日本人集団 1.50 点、全体集団 1.70 点と概ね同程度であった。平均腫脹関節数及び平均圧痛関節数は、全体集団と比較して日本人集団で少なかった。補体 C3 及び C4 が低値の患者の割合は、全体集団に比べ日本人集団で数値的にやや高い傾向が認められた。I 型 IFNGS 検査スコア高値の患者の割合は、全体集団（83.1%）に比べ日本人集団（93.0%）で高かった。

表 4 ベースラインの SLE 疾患特性（04 試験の日本人集団：FAS）

		Study 04 (Japanese sub-population)		
SLE disease characteristic at baseline		Anifrolumab 300 mg (N = 24)	Placebo (N = 19)	Total (N = 43)
SLEDAI-2K score	< 10 points, n (%)	7 (29.2)	7 (36.8)	14 (32.6)
	≥ 10 points, n (%)	17 (70.8)	12 (63.2)	29 (67.4)
	n	24	19	43
	Mean (SD)	10.8 (2.82)	11.1 (4.17)	10.9 (3.44)
	Median	10.0	10.0	10.0
	Min, max	6, 16	6, 20	6, 20
Clinical SLEDAI-2K score	n	24	19	43
	Mean (SD)	8.3 (2.31)	8.4 (3.56)	8.3 (2.89)
	Median	8.0	8.0	8.0
	Min, max	4, 14	4, 16	4, 16
BILAG-2004 global score	n	24	19	43
	Mean (SD)	17.2 (4.34)	20.1 (3.96)	18.5 (4.37)
	Median	17.0	20.0	17.0
	Min, max	11, 29	13, 29	11, 29
BILAG organ system scoring (Overall)	At least one A, n (%)	4 (16.7)	9 (47.4)	13 (30.2)
	No A and at least 2 Bs, n (%)	17 (70.8)	10 (52.6)	27 (62.8)
	No A and < 2Bs, n (%)	3 (12.5)	0	3 (7.0)
PGA score	n	24	19	43
	Mean (SD)	1.54 (0.463)	1.73 (0.338)	1.62 (0.419)
	Median	1.50	1.80	1.50
	Min, max	0.8, 2.6	1.2, 2.2	0.8, 2.6
CLASI activity score	< 10, n (%)	19 (79.2)	13 (68.4)	32 (74.4)
	≥ 10, n (%)	5 (20.8)	6 (31.6)	11 (25.6)
	0, n (%)	1 (4.2)	1 (5.3)	2 (4.7)
	> 0, n (%)	23 (95.8)	18 (94.7)	41 (95.3)
	n	24	19	43
	Mean (SD)	7.2 (6.01)	11.2 (13.43)	9.0 (10.06)
	Median	5.0	5.0	5.0
	Min, max	0, 24	0, 52	0, 52
Active joint count[a]	0, n (%)	6 (25.0)	3 (15.8)	9 (20.9)
	> 0, n (%)	18 (75.0)	16 (84.2)	34 (79.1)
	n	24	19	43
	Mean (SD)	2.4 (2.04)	3.7 (3.62)	3.0 (2.89)
	Median	2.0	3.0	2.0
	Min, max	0, 8	0, 15	0, 15

表 4 ベースラインの SLE 疾患特性（04 試験の日本人集団：FAS）

		Study 04 (Japanese sub-population)		
SLE disease characteristic at baseline		Anifrolumab 300 mg (N = 24)	Placebo (N = 19)	Total (N = 43)
Swollen joint count	0, n (%)	6 (25.0)	3 (15.8)	9 (20.9)
	> 0, n (%)	18 (75.0)	16 (84.2)	34 (79.1)
	n	24	19	43
	Mean (SD)	2.6 (2.12)	4.7 (4.29)	3.6 (3.39)
	Median	2.0	4.0	3.0
	Min, max	0, 8	0, 15	0, 15
Tender joint count	0, n (%)	6 (25.0)	3 (15.8)	9 (20.9)
	> 0, n (%)	18 (75.0)	16 (84.2)	34 (79.1)
	n	24	19	43
	Mean (SD)	3.3 (3.02)	5.9 (6.65)	4.5 (5.06)
	Median	3.0	4.0	4.0
	Min, max	0, 11	0, 28	0, 28
Time from initial SLE diagnosis to randomization (months)	n	24	19	43
	Mean (SD)	98.0 (80.99)	127.8 (97.01)	111.1 (88.60)
	Median	70.5	99.0	86.0
	Min, max	6, 243	14, 340	6, 340
Results of 4-gene type I IFN gene signature test at screening	High, n (%)	22 (91.7)	18 (94.7)	40 (93.0)
	Low, n (%)	2 (8.3)	1 (5.3)	3 (7.0)
Anti-dsDNA levels	Positive, n (%)	12 (50.0)	4 (21.1)	16 (37.2)
	Negative, n (%)	12 (50.0)	15 (78.9)	27 (62.8)
	Missing, n (%)	0	0	0
ANA	Normal (titre < 1:80), n (%)	2 (8.3)	1 (5.3)	3 (7.0)
	Abnormal (titre ≥ 1:80), n (%)	22 (91.7)	18 (94.7)	40 (93.0)
	Missing, n (%)	0	0	0
Complement C3 level	Normal, n (%)	10 (41.7)	6 (31.6)	16 (37.2)
	Abnormal, n (%)	14 (58.3)	13 (68.4)	27 (62.8)
Complement C4 level	Normal, n (%)	15 (62.5)	13 (68.4)	28 (65.1)
	Abnormal, n (%)	9 (37.5)	6 (31.6)	15 (34.9)
Complement CH_{50} level	Normal, n (%)	20 (83.3)	15 (78.9)	35 (81.4)
	Abnormal, n (%)	4 (16.7)	4 (21.1)	8 (18.6)

Data derived from: Japanese sub-population results Table 11.1.9.

[a] An active joint for the joint count assessment is defined as a joint with both tenderness and swelling.

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

Baseline is defined as the last measurement prior to randomisation and dose administration on Day 1.

Only subjects with baseline positive anti-dsDNA and abnormal complement level, respectively, are included in the summary statistics for the respective variables.

ANA antinuclear antibody; BILAG British Isles Lupus Assessment Group; C3 third component of complement; C4 fourth component of complement; CH_{50} total haemolytic complement; CLASI Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index; dsDNA double-stranded deoxyribonucleic acid; IFN interferon; Min minimum; Max maximum; N number of subjects in treatment group; n number of subjects in analysis; PGA Physician's Global Assessment; SD standard deviation; SLE systemic lupus erythematosus; SLEDAI-2K Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000.

表 5 ベースラインの BILAG-2004 項目（04 試験の日本人集団：FAS）

BILAG-2004 item	BILAG-2004 scoring	Study 04 (Japanese sub-population)	
		Anifrolumab 300 mg N = 24	Placebo N = 19
Constitutional	A n (%)	0	0
	B n (%)	4 (16.7)	2 (10.5)
	C, D or E n (%)	20 (83.3)	17 (89.5)
Mucocutaneous	A n (%)	2 (8.3)	6 (31.6)
	B n (%)	20 (83.3)	12 (63.2)
	C, D or E n (%)	2 (8.3)	1 (5.3)
Neuropsychiatric	A n (%)	0	0
	B n (%)	0	0
	C, D or E n (%)	24 (100)	19 (100)
Musculoskeletal	A n (%)	2 (8.3)	2 (10.5)
	B n (%)	17 (70.8)	14 (73.7)
	C, D or E n (%)	5 (20.8)	3 (15.8)
Cardiorespiratory	A n (%)	0	0
	B n (%)	1 (4.2)	0
	C, D or E n (%)	23 (95.8)	19 (100)
Gastrointestinal	A n (%)	0	1 (5.3)
	B n (%)	0	0
	C, D or E n (%)	24 (100)	18 (94.7)
Opthalmic	A n (%)	0	0
	B n (%)	0	1 (5.3)
	C, D or E n (%)	24 (100)	18 (94.7)
Renal	A n (%)	0	0
	B n (%)	0	2 (10.5)
	C, D or E n (%)	24 (100)	17 (89.5)
Haematological	A n (%)	0	0
	B n (%)	0	0
	C, D or E n (%)	24 (100)	19 (100)
Overall	At least one A n (%)	4 (16.7)	9 (47.4)
	No A and at least 2 Bs n (%)	17 (70.8)	10 (52.6)
	No A and < 2Bs n (%)	3 (12.5)	0

Data derived from: Japanese sub-population results Table 11.1.9.

BILAG-2004 British Isles Lupus Assessment Group 2004; N Number of subjects in treatment group; n Number of subjects in analysis.

2.7.3.3.1.5 ベースラインの SLE 関連併用薬

04 試験の日本人集団のベースラインの疾患関連治療薬（標準治療）を表 6 に示す。

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

日本人集団において、ベースラインで抗マラリア薬を使用していた患者の割合は、プラセボ群（26.3%［5/19 例］）と比較してアニフロルマブ 300 mg 群（41.7%［10/24 例］）で数値的に高かったが、いずれも全体集団と比べると低かった。アニフロルマブ 300 mg 群の 50.0%（12/24 例）及びプラセボ群の 63.2%（12/19 例）がベースラインで免疫抑制薬を使用していた。NSAID を使用していた患者の割合は、投与群間で同程度であった（アニフロルマブ 300 mg 群 33.3%［8/24 例］、プラセボ群 26.3%［5/19 例］）。その他の SLE 治療薬（パラセタモール［アセトアミノフェン］及びアセチルサリチル酸）は、アニフロルマブ群の 75.0%（18/24 例）、プラセボ群の 73.7%（14/19 例）が使用しており、いずれも全体集団と比較して数値的に高かった。

表 6 ベースラインの SLE 関連併用薬（04 試験の日本人集団：FAS）

SLE-related treatments at baseline[a]		Anifrolumab 300 mg (N = 24)	Placebo (N = 19)	Total (N = 43)
OCS dose (mg/day) (prednisone or equivalent) excluding patients not taking OCS[b]	n (%)	21 (87.5)	17 (89.5)	38 (88.4)
	Mean (SD)	10.23 (4.480)	9.31 (4.268)	9.82 (4.352)
	Median	10.00	7.50	10.00
	Min, max	5.0, 25.0	4.0, 20.0	4.0, 25.0
OCS dose ≥ 10 mg/day	n (%)	14 (58.3)	7 (36.8)	21 (48.8)
Anti-malarials	n (%)	10 (41.7)	5 (26.3)	15 (34.9)
Immunosuppressants	n (%)	12 (50.0)	12 (63.2)	24 (55.8)
Azathioprine	n (%)	2 (8.3)	1 (5.3)	3 (7.0)
Methotrexate	n (%)	3 (12.5)	3 (15.8)	6 (14.0)
Mycophenolate[c]	n (%)	4 (16.7)	5 (26.3)	9 (20.9)
Mizoribine	n (%)	3 (12.5)	3 (15.8)	6 (14.0)
NSAIDs	n (%)	8 (33.3)	5 (26.3)	13 (30.2)
Other SLE medication[d]	n (%)	18 (75.0)	14 (73.7)	32 (74.4)

Data derived from: Japanese sub-population results Table 11.1.17.

[a] Baseline defined as the last measurement prior to randomization and dose administration on Day 1.

[b] OCS contains prednisone or equivalent. It is defined as oral medications listed in the WHO-DD SDG "Corticosteroids".

[c] Mycophenolate or mycophenolic acid.

[d] Examples of other SLE medication are paracetamol and acetylsalicylic acid.

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

SLE-related medications at baseline are defined as all medications with therapy reason containing 'disease under study' with an intake at the date of first dose of IP.

IP investigational product; Max maximum; Min minimum; N number of patients in treatment group; n number of patients in analysis; NSAID non-steroidal anti-inflammatory drug; OCS oral corticosteroids; SD standard deviation; SDG Standardized Drug Grouping; SLE systemic lupus erythematosus; WHO-DD World Health Organization Drug Dictionary.

2.7.3.3.1.6 既往歴及び現病歴

04 試験の日本人集団において、患者の 74.4%（32/43 例）に 1 つ以上の既往歴が、95.3%（41/43 例）に 1 つ以上の現病歴があり、全体集団（それぞれ 75.7%、89.2%）と同程度であった。器官別大分類別でよくみられた現病歴は、「筋骨格系および結合組織障害」（55.8%）、「代謝および栄養障害」（37.2%）、及び「胃腸障害」（32.6%）であった（Japanese sub-population results 表 11.1.13 を参照）。「筋骨格系および結合組織障害」では、シェーグレン症候群及び骨粗鬆症が多かった。

2.7.3.3.1.7 前治療

04 試験の日本人集団における主な前治療薬（ATC 分類）は、全身ホルモン製剤（性ホルモンを除く）（93.0%）、全身用抗感染薬（88.4%）、消化管と代謝作用（86.0%）、抗悪性腫瘍薬と免疫調節薬（76.7%）、筋骨格系（76.7%）及び皮膚科用薬（74.4%）であった（Japanese sub-population results 表 11.1.15 を参照）。

2.7.3.3.1.8 SLE 併用薬

04 試験の日本人集団では、試験期間中にすべての患者が SLE 併用薬を含む少なくとも 1 つの併用薬を使用していた（Japanese sub-population results 表 11.1.16 を参照）。最も使用されていた薬剤はステロイド（プレドニゾロン［86.0%］）及び抗マラリア薬（ヒドロキシクロロキン［39.5%］）、NSAID（ロキソプロフェンナトリウム［39.5%］）、及びその他の SEL 治療薬（パラセタモール［アセトアミノフェン］［46.5%］）であり、ベースラインの SLE 関連併用薬と同じであった（2.7.3.3.1.5 項を参照）。

2.7.3.3.1.9 その他の併用薬

日本人集団における主な併用薬（ATC 分類）は、全身ホルモン製剤（性ホルモンを除く）（93.0%）、消化管と代謝作用（90.7%）、筋骨格系（88.4%）、神経系（74.4%）、全身用抗感染薬（72.1%）、血液と造血器官（72.1%）、及び呼吸器系（72.1%）であった（Japanese sub-population results 表 11.1.16 を参照）。併用薬の使用については、投与群間で全身用抗感染薬（アニフロルマブ 300 mg 群 83.3%［20/24 例］ vs プラセボ群 57.9%［11/19 例］）、心血管系薬（同 54.2%［13/24 例］vs 84.2%［16/19 例］）及び呼吸器系薬（同 83.3%［20/24 例］vs 57.9%［11/19 例］）で差異が認められた。

最も使用されていた非 SLE 治療薬は、アルファカルシドール（37.2%）、ムコ多糖体多硫酸エステル（32.6%）、エソメプラゾール（32.6%）であった。

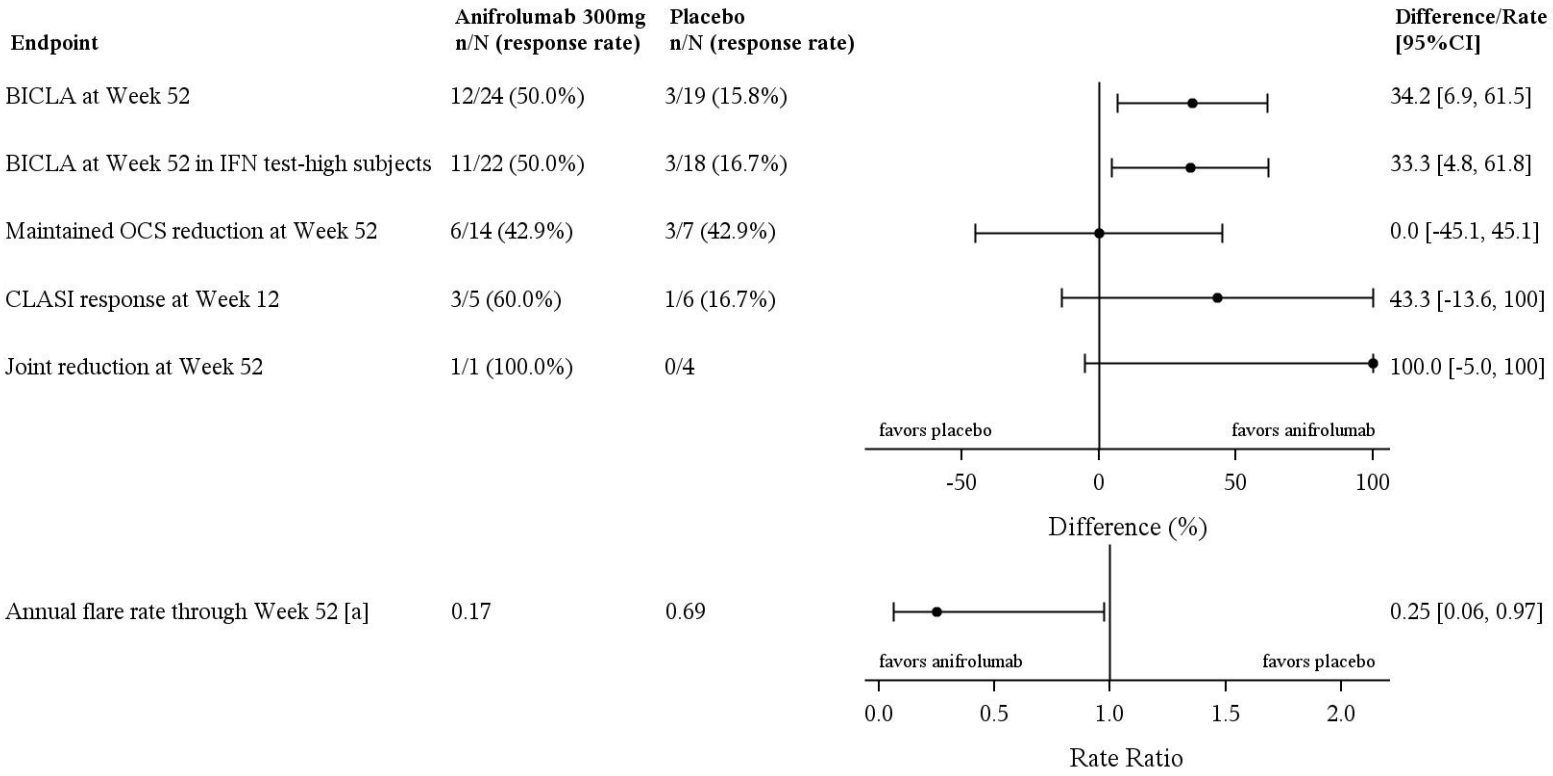
2.7.3.3.1.10 治験薬投与手順の遵守

本概要の本体の 2.7.3.3.1.10 項を参照。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

04 試験の日本人集団の主要評価項目及び重要な副次的評価項目の解析結果を表 1 及び図 1 に示す。日本人集団において、投与 52 週目の BICLA 達成率は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で高く、04 試験の全体集団の結果と同様であった（表 1 参照）。また、重要な副次的評価項目では、投与 52 週目の OCS 減量及び圧痛・腫脹関節数の減少を除き、アニフロルマブ 300 mg 群で数値的に高い達成率が得られ、概ね全体集団の結果と一貫していた。投与 52 週目の OCS 減量達成率は投与群間で差は認められなかったが（表 1 参照）、評価可能な患者数が少ないため、結果の解釈には注意が必要である。また、圧痛・腫脹関節数の減少が評価可能な患者数は極めて少なかったため評価は困難であった。

図 1　　主要評価項目及び重要な副次的評価項目のフォレストプロット（04 試験の日本人集団：FAS）



Source: Japanese sub-population results Figure 11.2.1, and Analysis results addendum Table 0004.194.1.

[a] Note that this is a rate ratio rather than a rate difference as with other endpoints. This is calculated as annualised rate of anifrolumab over placebo. It is estimated based on negative binomial model including treatment group. The logarithm (to base e) of the follow-up time is used as an offset variable in the model to adjust for subjects having different exposure times.

The scale on top of the figure is related to the difference in response rates, the scale on the bottom is related to the rate ratio of flares.

BICLA British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment; CI confidence interval; CLASI Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index; IFN interferon; N number of subjects in treatment group; n number of subjects with response; OCS oral corticosteroids.

2.7.3.3.2.1 全体的な疾患活動性

2.7.3.3.2.1.1 有効性の主要評価項目である投与 52 週目の BICLA

04 試験の日本人集団において、投与 52 週目の BICLA 達成率は、プラセボ群（15.8%［3/19 例］）と比較して、アニフロルマブ 300 mg 群（50.0%［12/24 例］）で高かった（差 34.2%、95% CI 6.9, 61.5）（表 7 参照）。アニフロルマブ群で高い BICLA 達成率が認められたことは、全体集団の結果と同様であった。

表 7　有効性の主要エンドポイントである投与 52 週目の BICLA 達成率（04 試験の日本人集団：FAS）

	Study 04 (Japanese sub-population)	
BICLA response at Week 52	Anifrolumab 300 mg (N = 24)	Placebo (N = 19)
n	24	19
Number (%) respondersa	12 (50.0)	3 (15.8)
Comparison with placebo[a]		
Difference in response rate	34.2	
95% CI of difference in response rate	6.9, 61.5	
Nominal p-value[b]	0.0140	

Data derived from: Japanese sub-population results Table 11.2.1.1.

[a] The responder/non-responder rates (percentages), the difference in estimates, and associated 95% CIs are weighted and are calculated using a stratified CMH approach, with stratification factors (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]).

[b] Unadjusted p-value for Week 52

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

Baseline is defined as the last measurement prior to randomisation and dose administration on Day 1.

BICLA response is defined as a reduction of all baseline BILAG-2004 A and B scores and no worsening in other organ systems, no worsening from baseline in SLEDAI 2K, and no increase ≥0.30 points on a 3 point PGA VAS from baseline. Subjects treated with restricted medication beyond protocol allowed threshold, and those who discontinued investigational product, are regarded as non-responders.

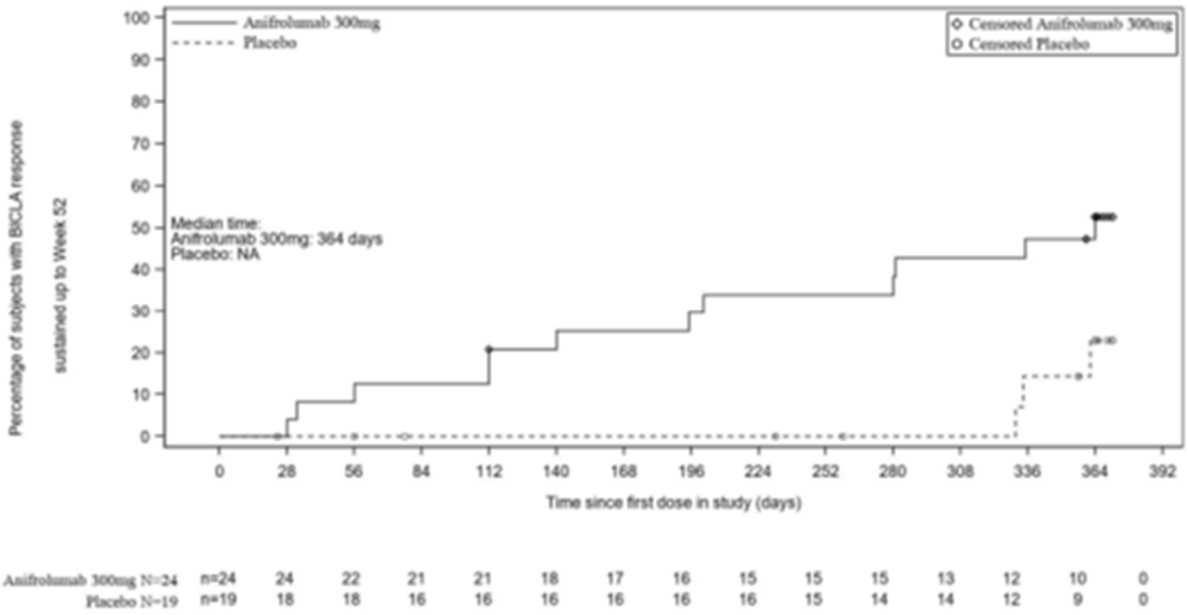
BICLA British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment; BILAG British Isles Lupus Assessment Group; CI confidence interval; CMH Cochran-Mantel-Haenszel; IFN interferon; N number of subjects in treatment group; n number of subjects in analysis; OCS oral corticosteroids; PGA Physician's Global Assessment; SLEDAI-2K Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; VAS visual analog scale.

2.7.3.3.2.1.2 投与 52 週目まで持続した BICLA 達成

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

投与 52 週目まで維持した BICLA 達成までの期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2 に示す。

図 2　　投与 52 週目まで維持した BICLA 達成までの期間の Kaplan-Meier 曲線（04 試験の日本人集団：FAS）



Source: Japanese sub-population results Figure 11.2.1.4.

BICLA response is defined as reduction of all baseline BILAG-2004 A and B scores and no worsening in other organ systems, no worsening from baseline in SLEDAI-2K, and no increase >=0.30 points on a 3 point PGA VAS from baseline. Subjects treated with restricted medication beyond protocol allowed threshold, and those who discontinued investigational product, are regarded as non-responders.

Time to BICLA response sustained up to Week 52 is defined as the visit of first BICLA response which is sustained up to, and including, Week 52. A subject is considered to have achieved BICLA response sustained up to Week 52 if response is achieved at Week 52 with 'time to' defined as the first timepoint where BICLA response is achieved when maintained through week 52. Subjects without a BICLA response sustained up to Week 52 will be censored at the date of premature discontinuation of IP, or Week 52, whichever occurs earlier.

2.7.3.3.2.1.3　BICLA の個々の構成要素

04 試験の日本人集団において、BICLA の各構成要素（すなわち、BILAG-2004 の改善、SLEDAI-2K の悪化なし、PGA の悪化なし、治験薬の投与中止なし、治験実施計画書で許容された範囲を超える制限薬剤の使用なし）のすべてにおいて、投与 52 週目に達成基準を満たした患者の割合はプラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で数値的に高く（表 8 参照）、全体集団の結果と一貫していた。

表 8 投与 52 週目における BICLA の各構成要素（04 試験の日本人集団：FAS）

Individual components of BICLA	Number (%) patients Study 04 (Japanese sub-population) Anifrolumab 300 mg (N = 24)	 Placebo (N = 19)
BICLA responder	12 (50.0)	3 (15.8)
BILAG-2004 improvement[a]	12 (50.0)	3 (15.8)
No worsening of SLEDAI-2K[a]	18 (75.0)	8 (42.1)
No worsening of PGA[a]	18 (75.0)	8 (42.1)
No discontinuation of investigational product	23 (95.8)	14 (73.7)
No use of restricted medications beyond protocol-allowed thresholds	19 (79.2)	9 (47.4)

Data derived from: Japanese sub-population results Table 11.2.1.3.

[a] Subjects who discontinued IP or used medications beyond protocol allowed threshold are considered non-responders and not included in this category.

N Number of subjects in treatment group. n Number of subjects in analysis. SLEDAI-2K Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000. BILAG British Isles Lupus Assessment Group. BICLA British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment. PGA Physician's Global Assessment. IP Investigational Product.

BILAG-2004 の経時的変化

04 試験の日本人集団におけるベースラインの平均 BILAG スコアは、アニフロルマブ 300 mg 群 17.2 点、プラセボ群 20.1 点であった。投与 52 週目の BILAG スコアのベースラインからの平均変化量は、プラセボ群（-9.3 点）と比較してアニフロルマブ 300 mg 群（-10.7 点）で数値的に大きかった（Japanese sub-population results 表 11.2.3.1.14 を参照）。

2.7.3.3.2.1.4 投与 52 週目の BICLA の感度分析

本概要の本体の 2.7.3.3.2.1.4 項を参照。

2.7.3.3.2.1.5 I 型 IFNGS 検査スコアが高値の部分集団における BICLA

04 試験の日本人集団では、アニフロルマブ 300 mg 群の 2 例及びプラセボ群の 1 例を除き、ベースラインで I 型 IFNGS 検査スコアが高値であった（表 4 参照）。ベースラインで I 型 IFNGS 検査スコアが高値であった患者のうち、アニフロルマブ 300 mg 群の 50.0%（11/22 例）及びプラセボ群の 16.7%（3/18 例）が投与 52 週目に BICLA 達成を示しており、全体集団の I 型 IFNGS 検査スコア高値の部分集団の結果と同様であった（表 9 参照）。

表 9 重要な副次的評価項目である IFNGS 検査スコアが高値の患者集団における投与 52 週目の BICLA 達成率（04 試験の日本人集団：FAS）

BICLA response at Week 52 in type I IFNGS test-high patients	Study 04 (Japanese sub-population)	
	Anifrolumab 300 mg (N = 22)	Placebo (N = 18)
n	22	18
Number (%) responders[a]	11 (50.0)	3 (16.7)
Comparison with placebo[a]		
Difference in response rate	33.3	
95% CI of difference in response rate	4.8, 61.8	
Nominal p-value	0.0218	

Data derived from: Japanese sub-population results Table 11.2.2.1.1.

[a] The responder/non-responder rates (percentages), the difference in estimates, and associated 95% CIs are weighted and are calculated using a stratified CMH approach, with stratification factors (SLEDAI-2K score at screening [<10 points vs ≥ 10 points], Week 0 OCS dose [<10 mg/day vs ≥10 mg/day prednisone or equivalent].

Percentages are based upon all subjects in the full analysis with a high IFN test results.

Baseline is defined as the last measurement prior to randomisation and dose administration on Day 1.

BICLA response is defined as a reduction of all baseline BILAG-2004 A and B scores and no worsening in other organ systems, no worsening from baseline in SLEDAI-2K, and no increase ≥0.30 points on a 3 point PGA VAS from baseline. Subjects treated with restricted medication beyond protocol allowed thresholds, and those who discontinued investigational product, are regarded as non-responders.

BICLA British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment; BILAG British Isles Lupus Assessment Group; CI confidence interval; CMH Cochran-Mantel-Haenszel; IFN interferon; N number of subjects in treatment group; n number of subjects in analysis; OCS oral corticosteroids; PGA Physician's Global Assessment; SLEDAI-2K Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; VAS visual analog scale.

2.7.3.3.2.1.6 投与 52 週目の SRI(4)

04 試験の日本人集団では、投与 52 週目の SRI(4)達成率は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で数値的に高かった（差 35.1%、95% CI 6.3, 63.8）（表 10 参照）。

日本人集団における SRI(4)達成率の結果は、全体集団の結果と同様であった。

表 10 投与 52 週目の SRI(4)達成率（04 試験の日本人集団：FAS）

SRI(4) response at Week 52	Study 04 (Japanese sub-population)	
	Anifrolumab 300 mg (N = 24)	Placebo (N = 19)
n	24	19
Number (%) responders[a]	16 (66.7)	6 (31.6)
Comparison with placebo[a]		
Difference in response rate	35.1	
95% CI of difference in response rate	6.3, 63.8	

Data derived from: Japanese sub-population results Table 11.2.3.1.1.

[a] The responder/non-responder rates (percentages), the difference in estimates, and associated 95% CIs are weighted and are calculated using a stratified CMH approach, with stratification factors (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]).

Subjects with SLEDAI-2K <X at baseline are excluded from analysis of SRI(X) for X = 4, 5, 6, 7, and 8.

Percentages are baased upon all subjects in the full analysis set with Baseline SLEDAI-2K >= points for SRI(X).

Baseline is defined as the last measurement prior to randomization and dose administration on Day 1.

SRI(X) response is defined as a reduction from baseline of ≥X points in the SLEDAI-2K, no new BILAG-2004 organ systems affected (defined as ≥1 new A item or ≥2 new B items compared to baseline) and no increase ≥0.30 points on a 3 point PGA VAS. Subjects treated with restricted medication beyond protocol-allowed threshold, and those who discontinued investigational product, are regarded as non-responders.

BILAG British Isles Lupus Assessment Group; CI confidence interval; CMH Cochran-Mantel-Haenszel; IFN interferon; N number of subjects in treatment group; n number of subjects in analysis; OCS oral corticosteroids; PGA Physician's Global Assessment; SLEDAI-2K Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; SRI Systemic Lupus Erythematosus Responder Index; VAS visual analog scale.

2.7.3.3.2.1.7 投与 52 週目まで持続した SRI(4)達成

04 試験の日本人集団では、アニフロルマブ群の数値的に高い SRI(4)達成率が投与 12 週目で認められ、30%を超えるプラセボ群との数値的差が投与 52 週目まで維持された（Japanese sub-population results 図 11.2.3.1.1 及び表 11.2.3.1.1 を参照）。

2.7.3.3.2.1.8 SRI(4)の個々の構成要素

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

SLEDAI-2K の経時的変化

04 試験の日本人集団におけるベースラインの平均 SLEDAI-2K スコアは、アニフロルマブ 300 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 10.8 点及び 11.1 点であった。SLEDAI-2K スコアのベースラインからの減少（改善）は、投与 24 週目（アニフロルマブ 300 mg 群 -5.3 vs プラセボ群 -3.8、差 -1.5、95% CI -4.0, 1.0）及び投与 52 週目（同 -6.3 vs -5.3、差 -1.0、95% CI -2.9, 0.9）ともに、アニフロルマブ 300 mg 群で数値的に大きかった（Japanese sub-population results 表 11.2.3.1.10 を参照）。

2.7.3.3.2.1.9 SRI(4)の感度分析

本概要の本体の 2.7.3.3.2.1.9 項を参照。

2.7.3.3.2.1.10 SRI(4)における試験間の結果の不一致

本概要の本体の 2.7.3.3.2.1.10 項を参照。

2.7.3.3.2.1.11 中間事象を除外した修正 SRI(4)及び BICLA

本概要の本体の 2.7.3.3.2.1.11 項を参照。

2.7.3.3.2.1.12 制限薬剤

本概要の本体の 2.7.3.3.2.1.12 項を参照。

2.7.3.3.2.1.13 高い改善基準の SRI

04 試験の日本人集団において、SRI のより高い改善基準（SLEDAI スコアの減少が 5 点以上～8 点以上）を用いた評価では、SRI 達成率がプラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で数値的に高いことが投与 12 週目以降一貫して認められ、投与 52 週目の SRI(5)、SRI(6)、SRI(7)、SRI(8)の達成率の群間差はそれぞれ 42.5%、42.5%、23.3%、28.4%であった（Japanese sub-population results 表 11.2.3.1.1 を参照）。

2.7.3.3.2.1.14 BILAG-2004 及び SLEDAI-2K のドメイン

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

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

2.7.3.3.2.1.15 PGA の経時的変化

04 試験の日本人集団では、ベースラインの平均 PGA スコアは、アニフロルマブ 300 mg 群 1.54 点、プラセボ群 1.73 点であった。PGA のベースラインからの変化量でみた投与 52 週目の全般的活動性は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で数値的に改善し（アニフロルマブ 300 mg 群 -0.88 vs プラセボ群 -0.66、差 -0.22、95% CI -0.58, 0.14）（Japanese sub-population results 表 11.2.3.1.12 を参照）、全体集団の結果（同 -0.90 vs -0.76、差 -0.15、95% CI -0.28, -0.01）と概して一貫としていた。

2.7.3.3.2.1.16 MCR 及び PCR 達成率

04 試験の日本人集団において、Major clinical response（MCR）及び Partial clinical response（PCR）達成率は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で数値的に高く（表 11 参照）、全体集団の結果と同様であった。アニフロルマブ 300 mg 群の 25.0%（6/24 例）が MCR を達成したのに対し、プラセボ群では 5.3%（1/19 例）のみであった（差 19.7%、95% CI -3.8,

43.3）。また、アニフロルマブ 300 mg 群の 54.2%（13/24 例）が PCR を達成したのに対し、プラセボ群では 31.6%（6/19 例）であった（差 22.6%、95% CI -6.7, 51.9）（表 11 参照）。

表 11　　投与 52 週目の MCR 及び PCR 達成率（04 試験の日本人集団：FAS）

Variable	Study 04 (Japanese sub-population)	
	Anifrolumab 300 mg (N = 24)	Placebo (N = 19)
Major clinical response		
n	24	19
Number (%) responders[a]	6 (25.0)	1 (5.3)
Number (%) non-responders[a]	18 (75.0)	18 (94.7)
Comparison with placebo[a]		
Difference in response rate	19.7	
95% CI of difference in response rate	-3.8, 43.3	
Partial clinical response		
n	24	19
Number (%) responders[a]	13 (54.2)	6 (31.6)
Number (%) non-responders[a]	11 (45.8)	13 (68.4)
Comparison with placebo[a]		
Difference in response rate	22.6	
95% CI of difference in response rate	-6.7, 51.9	

Data derived from: Japanese sub-population results Table 11.2.3.1.16.

N Number of subjects in treatment group. n Number of subjects in analysis. CI Confidence Interval. SLEDAI-2K Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000.

OCS Oral corticosteroids. IFN Interferon. BILAG British Isles Lupus Assessment Group.

[a] The responder/non-responder rates (percentages), the difference in estimates and associated 95% CI are weighted and are calculated using a stratified CMH approach, with stratification factors (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]).

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

Major clinical response is defined as a subject having BILAG 2004 C scores or better at Week 24 with no new BILAG 2004 A or BILAG 2004 B scores and maintenance of response with no new BILAG 2004 A or B scores between Week 24 and Week 52.

Partial clinical response is defined as a subject having a maximum of 1 BILAG 2004 B score or better at Week 24 and maintenance of response without a new BILAG 2004 A or more than 1 new BILAG 2004 B item out to Week 52.

2.7.3.3.2.2　　OCS 減量の維持

04 試験の日本人集団において、ベースライン時の OCS 用量が 10 mg/日以上の患者の割合は、プラセボ群（36.8%［7/19 例］）と比較してアニフロルマブ 300 mg 群（58.3%［14/24 例］）で数値的に高かった（表 6 参照）。そのうち、アニフロルマブ 300 mg 群の 42.9%（6/14 例）及びプラセボ群の 42.9%（3/7 例）は、投与 40 週目までに OCS 減量の目標値 7.5 mg/日以下を達成し、これを投与 52 週目まで維持した（表 12 参照）。アニフロルマブ 300 mg 群とプラセボ群との間で、OCS 減量達成率に差は認められなかった。しかし、ベースライン時の OCS 用量が 10 mg/日以上であった患者数が少ないため、結果の解釈には注意が必要である。

表 12　重要な副次的評価項目であるベースラインで OCS が 10 mg/日以上の患者における投与 52 週目の持続的な OCS 減量達成率（04 試験の日本人集団：FAS）

Summary statistics	Study 04 (Japanese sub-population)	
	Anifrolumab 300 mg (N = 14)	Placebo (N = 7)
n	14	7
Number (%) responders[a]	6 (42.9)	3 (42.9)
Comparison with placebo[a]		
Difference in response rate	0.0	
95% CI of difference in response rate	-45.1, 45.1	
Nominal p-value	>0.9999	

Data derived from: Japanese sub-population results Table 11.2.2.2.1.

[a] The responder/non-responder rates (percentages), the difference in estimates, and associated 95% CIs are weighted and are calculated using a stratified CMH approach, with stratification factors (SLEDAI-2K score at screening [<10 points vs ≥ 10 points] and type I IFN gene signature test result at screening [high vs low]).

Percentages are based upon all subjects in the full analysis set with baseline OCS ≥10 mg/day.

Baseline is defined as the last measurement prior to randomisation and dose administration on Day 1.

OCS are described as 'Prednisone or equivalent'. OCS administered PRN are not considered in the calculation of the daily dose.

Maintained OCS reduction is defined as an OCS dose ≤7.5 mg/day by Week 40 without a dose increase between Week 40 and Week 52. Subjects treated with restricted medication beyond protocol allowed thresholds, and those who discontinued investigational product, are regarded as non-responders.

CI confidence interval; CMH Cochran-Mantel-Haenszel; IFN interferon; N number of subjects in treatment group; n number of subjects in analysis; OCS oral corticosteroids; PRN Pro re nata (when necessary); SLEDAI 2K Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000.

2.7.3.3.2.3　臓器特有の指標（皮膚及び関節数）

2.7.3.3.2.3.1　皮膚

04 試験の日本人集団では、アニフロルマブ 300 mg 群 20.8%（5/24 例）、プラセボ群 31.6%（6/19 例）が、ベースラインの CLASI 活動性スコアが 10 点以上であった（表 4 参照）。そのうち、アニフロルマブ 300 mg 群 60%（3/5 例）、プラセボ群 16.7%（1/6 例）が、投与 12 週目に CLASI 活動性スコアのベースラインからの 50%以上の低下を達成した（表 13 参照）。ただし、ベースラインの CLASI 活動性スコアが 10 点以上であった患者数が少ないため、結果の解釈には注意が必要である。

表 13 重要な副次的評価項目であるベースラインの CLASI 活動性スコアが 10 点以上の患者における投与 12 週目の CLASI（04 試験の日本人集団：FAS）

CLASI response at Week 12	Study 04 (Japanese subpopulation)	
	Anifrolumab 300 mg (N = 5)	Placebo (N = 6)
n	5	6
Number (%) responders[a]	3 (60.0)	1 (16.7)
Comparison with placebo[a]		
Difference in response rate	43.3	
95% CI of difference in response rate	-13.6, 100	
Nominal p-value	0.1358	

Data derived from: Japanese sub-population results Table 11.2.2.3.1.

[a] The responder rates (percentages), the difference in estimates and associated 95% CIs are weighted and are calculated using a stratified CMH approach, with stratification factors (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]).

Percentages are based upon all subjects in the full analysis set with a baseline CLASI activity score ≥10.

Baseline is defined as the last measurement prior to randomisation and dose administration on Day 1.

A responder is defined as an at least 50% reduction in CLASI activity score compared to baseline. Subjects treated with restricted medication beyond protocol allowed thresholds, and those who discontinued investigational product, are regarded as non-responders.

CI confidence interval; CLASI Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index; CMH Cochran-Mantel-Haenszel; IFN interferon. N number of subjects in treatment group; n number of subjects in analysis; OCS oral corticosteroids; SLEDAI-2K Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000.

2.7.3.3.2.3.2 関節数

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

2.7.3.3.2.4 フレア

04 試験の日本人集団では、アニフロルマブ 300 mg 群の 16.7%（4/24 例）、プラセボ群の 31.6%（6/19 例）が試験期間中にフレアを発現した（Japanese sub-population results 表 11.2.2.5.2 を参照）。日本人集団におけるフレアの年間発現率は、プラセボ群（0.69）と比較してアニフロルマブ 300 mg 群（0.17）で数値的に低く（表 14 参照）、全体集団の結果と同様であった。

表 14 重要な副次的評価項目であるフレアの年間発現率の負の二項回帰モデル解析（04 試験の日本人集団：FAS）

Summary statistics	Study 04 (Japanese sub-population)	
	Anifrolumab 300 mg (N = 24)	Placebo (N = 19)
Total number of flares	4	13
Total follow-up time (years)	23.4	19.0
Annualized rate (estimate)	0.17	0.69
Rate ratio, comparison with placebo		
Estimate	0.25	
95% CI of rate ratio	0.06, 0.97	
Nominal p-value	0.0454	

Data derived from: Analysis results addendum Table 0004.194.1.

N Number of subjects in treatment group within Japan sub-population. CI Confidence Interval.

A flare is defined as either 1 or more new BILAG 2004 A or 2 or more new BILAG 2004 B items compared to the previous visit (ie, a worsening from an E, D, or C score to a B score in at least 2 organ systems or a worsening from an E, D, C, or B score to an A score in any one organ system compared to the previous visit).

The response variable in the model is the number of flares up to Week 52/EDV. The model includes treatment group only. The logarithm (to base e) of the follow-up time is used as an offset variable in the model to adjust for subjects having different exposure times.

2.7.3.3.2.5 SLICC/ACR Damage Index

04 試験の日本人集団において、アニフロルマブ 300 mg 群の 1 例で投与 52 週目の SLICC/ACR Damage Index（SDI）スコアがベースラインから 1 点増加した。プラセボ群では、ベースラインからの SDI スコアの変化は認められなかった（Japanese sub-population results 表 11.2.3.2.3 を参照）。患者数が少ないため、結果の解釈には注意が必要である。

2.7.3.3.2.6 治療後の疾患活動性

本概要の本体の 2.7.3.3.2.6 項を参照。

2.7.3.3.2.7 患者の自己評価による医療効果

2.7.3.3.2.7.1 FACIT-Fatigue

04 試験の日本人集団において、ベースラインの平均 FACIT-Fatigue（FACIT-F）スコアは、アニフロルマブ 300 mg 群 38.2、プラセボ群 34.5 であった。投与 52 週目における平均 FACIT-F スコアはベースラインよりも低下したが（アニフロルマブ 300 mg 群 -2.5、プラセボ群 -6.4）、低下の程度はアニフロルマブ 300 mg 群の方が小さかった（差 3.8、95% CI -1.3, 9.0）（Japanese sub-population results 表 11.2.3.3.4 を参照）。

投与 52 週目における FACIT-F 改善達成率は、プラセボ群（10.5%［2/19 例］）と比較してアニフロルマブ 300 mg 群（20.8%［5/24 例］）で数値的に高く（差 10.3%、95% CI -14.0, 34.6）、全体集団と同様であった（Japanese sub-population results 表 11.2.3.3.5 を参照）。

2.7.3.3.2.7.2 Short Form-36

04 試験の日本人集団において、投与 52 週目の Short Form-36（SF-36）スコアは、アニフロルマブ 300 mg 群及びプラセボ群ともに半数以上のドメインでベースラインから低下し、SF-36 達成率は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で数値的に大きかった（Japanese sub-population results 表 11.2.3.3.1 及び表 11.2.3.3.2 を参照）。

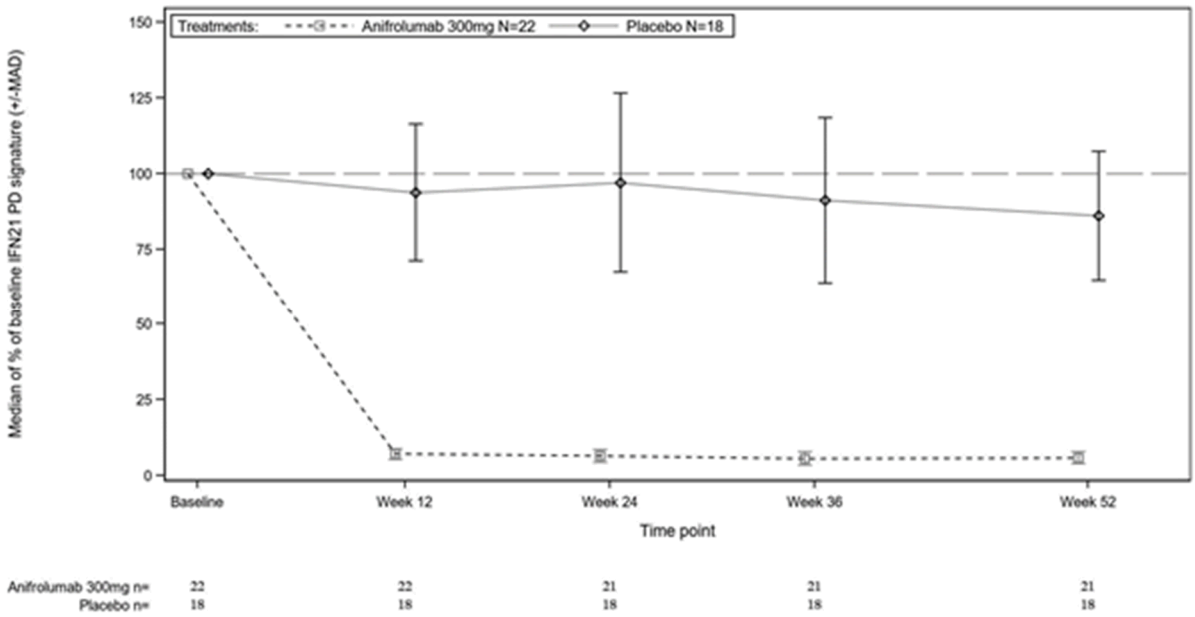
投与 52 週目の Mental component score（MCS）改善達成率は、プラセボ群（5.3%［1/19 例］）と比較してアニフロルマブ 300 mg 群（16.7%［4/24 例］）で数値的に高かった（差 11.4%、95% CI -10.9, 33.7）。投与 52 週目の Physical component score（PCS）改善例の割合は、プラセボ群（15.8%［3/19 例］）と比較してアニフロルマブ 300 mg 群（20.8%［5/24 例］）で数値的に高かった（差 5.0%、95% CI -20.3, 30.4）（Japanese sub-population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

これらの日本人集団の結果は、全体集団の結果と一貫していた。

2.7.3.3.2.8 薬力学（I 型 IFN PD signature）

04 試験の日本人集団において、ベースライン時に IFNGS 検査スコアが高値であった患者では、アニフロルマブ 300 mg の初回投与後に 21 遺伝子の I 型 IFN PD signature が低下し（図 3 参照）、52 週間の投与期間を通して低下が維持され、全体集団の結果と同様であった。プラセボ群では、どの評価時点においても IFN PD signature の十分な低下は認められなかった。

図 3 ベースライン時の IFNGS 検査スコア高値の患者における I 型 IFN PD signature のベースラインからの変化率（04 試験の日本人集団：FAS）



Source: Japanese sub-population results Figure 11.2.5.1.

N Number of subjects in treatment group. n Number of non-missing values. MAD Median absolute deviation. IFN Interferon. PD Pharmacodynamic.

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.

2.7.3.3.2.9 免疫学／血清学（抗 dsDNA 抗体、C3、C4、CH_{50}、SLEDAI-2K 免疫系）

抗 dsDNA 抗体

04 試験の日本人集団において、ベースライン時に抗 dsDNA 抗体陽性であった患者の割合は、プラセボ群（21.1%［4/19 例］）と比較してアニフロルマブ 300 mg 群（50.0%［12/24 例］）で高かった（表 4 参照）。ベースライン時の抗 dsDNA 抗体値の中央値は、プラセボ群（23.8 U/mL）と比較してアニフロルマブ 300 mg 群（46.4 U/mL）で数値的に高かった（Japanese sub-population results 表 11.1.9 を参照）。ベースライン時に抗 dsDNA 抗体が陽性であった患者では、アニフロルマブ 300 mg 群で 52 週間を通して抗 dsDNA 抗体値が経時的に大幅に低下し、全体集団と同様なパターンが認められた（日本人集団における投与 52 週目の抗 dsDNA 抗体のベースラインからの変化量の中央値：アニフロルマブ 300 mg 群 -13.8 U/mL、プラセボ群 8.5 U/mL）（Japanese sub-population results 表 11.2.5.1 を参照）。

補体 C3 及び C4 濃度

04 試験の日本人集団において、ベースラインで補体 C3 及び C4 濃度が低値／異常値であった患者の割合は、全体集団と比較して日本人集団で数値的に高い傾向が認められた（表 4 参照）。C3 及び C4 濃度が異常値を示した患者におけるベースラインの C3 及び C4 濃度の中央値は投与群間で同程度であった（Japanese sub-population results 表 11.2.5.1 を参照）。総じて、C3 及び C4 濃度のベースラインからの変化量（増加量）は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で概して数値的に大きく、全体集団の結果と同様であった。ベースラインで C3 濃度が異常値であった患者では、投与 52 週目のベースラインからの平均変化量は、アニフロルマブ 300 mg 群 0.0458 g/L、プラセボ群 -0.0156 g/L であった。ベースラインで C4 濃度が異常値であった患者では、投与 52 週目のベースラインからの平均変化量は、アニフロルマブ 300 mg 群 0.0284 g/L、プラセボ群 0.0058 g/L であった（Japanese sub-population results 表 11.2.5.1 を参照）。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1 人口統計学的特性項目の部分集団解析

04 試験の日本人集団において、様々な患者背景部分集団（性別、年齢、及び BMI など）で BICLA について部分集団解析を行った結果を Japanese Sub-population results 図 11.2.1.3 に示す。各部分集団の患者数が少ないため、結果の解釈には注意を要する。

2.7.3.3.3.2 SLE 疾患特性に関連した部分集団解析

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

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 第 III 相試験における用法・用量選択の根拠

本概要の本体の 2.7.3.4.1 項を参照。

2.7.3.4.2　推奨用法・用量

2.7.3.4.2.1　第 III 相試験におけるアニフロルマブ 150 mg 及び 300 mg Q4W の有効性

本概要の本体の 2.7.3.4.2.1 項を参照。

2.7.3.4.2.2　第 III 相試験データの母集団曝露量－反応解析

本概要の本体の 2.7.3.4.2.2 項を参照。

2.7.3.4.2.3　薬力学の概要

04 試験の日本人集団において、ベースライン時に I 型 IFNGS 検査スコアが高値であった患者では、アニフロルマブ 300 mg の初回投与後に I 型 IFN PD signature が低下し（図 3 参照）、投与 52 週目まで維持された。これらの結果は、全体集団の結果と同様であった。

2.7.3.4.2.4　SLE に対するアニフロルマブ 300 mg Q4W の推奨用法・用量

04 試験の全体集団では、標準治療を受けたにもかかわらず、中等症から重症の重症度を示す成人 SLE 患者にアニフロルマブ 300 mg を 4 週ごと（Q4W）に IV 投与したとき、全体的な疾患活動性の低下において統計学的有意かつ臨床的意義のあるベネフィットが得られていた。

04 試験の日本人集団における有効性の主要評価項目及び副次的評価項目の結果は、いずれも概ね全体集団の結果と一貫していた。日本人集団において、投与 52 週目の BICLA 達成率は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で高かった。重要な副次的評価項目の結果は、投与 52 週目の OCS 減量並びに圧痛関節数及び腫脹関節数の減少を除き、アニフロルマブ 300 mg 群で数値的に高い改善効果が認められ、概ね全体集団の結果と一貫していた。

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

日本人集団における有効性及び安全性の結果は、全体集団の結果と一貫しており、日本人 SLE 患者において、アニフロルマブ 300 mg Q4W の IV 投与が良好なベネフィット-リスクプロファイルを有することが示された。したがって、日本人 SLE 患者に対する臨床推奨用法・用量は、海外と同様にアニフロルマブ 300 mg を Q4W で IV 投与する用法・用量が適切であると考えられた。

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

04 試験の日本人集団では、アニフロルマブ 300 mg 群の 87.5%（21/24 例）及びプラセボ群の 57.9%（11/19 例）に合計 13 回治験薬が IV 投与された（Japanese sub-population results 表 11.3.1.1 を参照）。投与 52 週目の BICLA 達成率は、アニフロルマブ 300 mg 群でプラセボ群よりも高かった（50.0%［12/24 例］vs 15.8%［3/19 例］）（表 1 参照）。これらの結果は、全体集団の結果と同様であった。したがって、日本人集団においても試験期間全体を通して、有効性の主要評価項目の効果が減弱することはないと考えられた（図 2 参照）。

2.7.3.6 付録

日本人集団におけるその他の表及び図は、日本人集団の解析結果である Japanese sub-population results を参照。