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]

2.7.4　臨床的安全性
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 7
本概要で参照する試験 8

2.7.4.1 医薬品への曝露 9
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 9
2.7.4.1.1.1 安全性データの元となった臨床試験の概略及びデータ併合方針 9
2.7.4.1.1.1.1 安全性データに用いた臨床試験の概略 9
2.7.4.1.1.1.2 安全性併合解析計画での治療比較及びデータ併合方針 13
2.7.4.1.1.2 薬理学的クラスエフェクト 18
2.7.4.1.1.3 関連する非臨床データ 18
2.7.4.1.1.4 安全性の評価項目及び方法 19
2.7.4.1.1.4.1 安全性の解析対象集団 20
2.7.4.1.1.4.2 統計手法及びデータの取扱い方法 20
2.7.4.1.1.4.3 有害事象の分類、識別及びコーディング 21
2.7.4.1.1.4.4 臨床検査値 24
2.7.4.1.1.4.5 バイタルサイン、心電図検査及び身体所見 24
2.7.4.1.1.4.6 その他 24
2.7.4.1.1.5 個々の試験の記述 25
2.7.4.1.1.5.1 CD-IA-MEDI-546-1145 試験（1145 試験）：第 II 相、非盲検、長期安全性継続投与試験 25
2.7.4.1.1.5.2 D3461C00002 試験（02 試験）：日本人 SLE 患者を対象とした第 II 相、非盲検試験 26
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 27
2.7.4.1.2.1 患者の内訳 27
2.7.4.1.2.1.1 患者の内訳：アニフロルマブ 300 mg vs プラセボ 27
2.7.4.1.2.1.2 患者の内訳：その他の投与の比較 29
2.7.4.1.2.2 全般的な曝露状況 30
2.7.4.1.2.2.1 全般的な曝露状況：アニフロルマブ 300 mg vs プラセボ 30
2.7.4.1.2.2.2 全般的な曝露状況：その他の投与の比較 32
2.7.4.1.2.3 安全性データベースの規模 32
2.7.4.1.3 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 33
2.7.4.1.3.1 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性：アニフロルマブ 300 mg vs プラセボ 33
2.7.4.1.3.2 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性：その他の投与の比較 39

2.7.4.2 有害事象 39
2.7.4.2.1 有害事象の解析：アニフロルマブ 300 mg vs プラセボ 39
2.7.4.2.1.1 全般的な有害事象 39
2.7.4.2.1.1.1 全般的な有害事象：主要併合解析及び副次併合解析（52 週間投与） 39
2.7.4.2.1.1.2 全般的な有害事象：長期併合解析 43
2.7.4.2.1.2 比較的よくみられる有害事象 44
2.7.4.2.1.2.1 比較的よくみられる有害事象：主要併合解析及び副次併合解析（52 週間投与） 44

2.7.4.2.1.2.2 比較的よくみられる有害事象：長期併合解析 48
2.7.4.2.1.3 死亡 48
2.7.4.2.1.4 重篤な有害事象（死亡を含む） 51
2.7.4.2.1.4.1 重篤な有害事象：主要併合解析及び副次併合解析（52 週間投与） 51
2.7.4.2.1.4.2 重篤な有害事象：長期併合解析 52
2.7.4.2.1.5 治験薬の投与中止に至った有害事象 54
2.7.4.2.1.5.1 治験薬の投与中止に至った有害事象：主要併合解析及び副次併合解析（52 週間投与） 54
2.7.4.2.1.5.2 治験薬の投与中止に至った有害事象：長期併合解析 56
2.7.4.2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析：感染症 57
2.7.4.2.1.6.1 日和見感染以外の重篤な感染症 58
2.7.4.2.1.6.2 日和見感染 61
2.7.4.2.1.6.3 帯状疱疹 61
2.7.4.2.1.6.4 結核（潜伏結核を含む） 65
2.7.4.2.1.6.5 インフルエンザ 66
2.7.4.2.1.7 器官別又は症候群別有害事象の解析：アナフィラキシー、過敏症、注入に伴う反応 67
2.7.4.2.1.7.1 アナフィラキシー 67
2.7.4.2.1.7.2 過敏症 67
2.7.4.2.1.7.3 注入に伴う反応 69
2.7.4.2.1.8 器官別又は症候群別有害事象の解析：悪性疾患 72
2.7.4.2.1.9 器官別又は症候群別有害事象の解析：主要心血管イベント 74
2.7.4.2.1.10 器官別又は症候群別有害事象の解析：血管炎（非 SLE 性） 75
2.7.4.2.2 有害事象の解析：その他の投与の比較及び安全性併合解析に含まれないその他の第 I 相及び第 II 相試験 75
2.7.4.2.2.1 全用量（150 mg、300 mg、及び 1000 mg）併合解析 75
2.7.4.2.2.2 アニフロルマブ 150 mg vs プラセボ 77
2.7.4.2.2.3 アニフロルマブ 1000 mg vs プラセボ 78
2.7.4.2.2.4 他の適応症に関する試験及び皮下投与試験 78
2.7.4.2.2.4.1 他の適応症のアニフロルマブ静脈内投与試験 78
2.7.4.2.2.4.2 アニフロルマブを皮下投与した第 I 相及び第 II 相試験 79
2.7.4.2.3 個別有害事象の叙述 80
2.7.4.3 臨床検査値の評価 80
2.7.4.3.1 血液学的検査 80
2.7.4.3.2 血液生化学検査 82
2.7.4.3.3 尿検査 84
2.7.4.4 バイタルサイン、身体所見、及び安全性に関連する他の観察項目 85
2.7.4.4.1 バイタルサイン：主要併合解析（52 週間投与） 85
2.7.4.4.2 心電図検査結果：主要併合解析（52 週間投与） 85
2.7.4.4.3 身体所見：主要併合解析（52 週間投与） 85
2.7.4.4.3.1 体重 85
2.7.4.4.3.2 クッシング様症状 85
2.7.4.4.4 安全性に関するその他の所見：主要併合解析（52 週間投与） 86
2.7.4.4.4.1 腎関連の影響 86

2.7.4.4.4.2 自殺傾向及びうつ病 87
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 88
2.7.4.5.1 内因性要因 88
2.7.4.5.1.1 性別の影響 88
2.7.4.5.1.2 年齢の影響 88
2.7.4.5.1.3 人種の影響 89
2.7.4.5.1.4 腎機能及び肝機能の影響 89
2.7.4.5.1.5 BMI の影響 89
2.7.4.5.1.6 ベースラインにおける疾患関連因子に基づく部分集団 90
2.7.4.5.1.7 抗薬物抗体有無別の有害事象 90
2.7.4.5.2 外因性要因 90
2.7.4.5.2.1 地理的条件に関連する影響 90
2.7.4.5.2.2 ベースラインにおける併用薬の使用に基づく部分集団 91
2.7.4.5.3 薬物相互作用 91
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 91
2.7.4.5.5 過量投与 92
2.7.4.5.6 薬物乱用 92
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 92
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 92
2.7.4.6 市販後データ（該当なし） 92
2.7.4.7 安全性併合解析 92

表目次

表 1 本概要の安全性データとして用いた臨床試験の概略 10
表 2 各治療比較で用いた安全性併合解析並びにそれらに含まれる試験及び安全性データ 14
表 3 本概要の対象とした注目すべき有害事象の特定方法 22
表 4 患者の内訳（アニフロルマブ 300 mg vs プラセボ：主要併合解析：安全性解析対象集団） 27
表 5 治験薬の曝露状況（主要併合解析及び副次併合解析：安全性解析対象集団） 30
表 6 治験薬の曝露状況（長期併合解析：安全性解析対象集団） 31
表 7 人口統計学的特性（アニフロルマブ 300 mg vs プラセボ：主要併合解析及び副次併合解析：安全性解析対象集団） 33
表 8 ベースライン時の SLE 疾患特性（アニフロルマブ 300 mg vs プラセボ：主要併合解析及び副次併合解析：安全性解析対象集団） 35
表 9 ベースライン時の SLE 関連併用薬（アニフロルマブ 300 mg vs プラセボ：主要併合解析：安全性解析対象集団） 37
表 10 投与期間中の有害事象の発現状況（主要併合解析：安全性解析対象集団） 40

表 11 投与期間中の有害事象の発現状況（副次併合解析：安全性解析対象集団） 41
表 12 投与期間中の有害事象の発現状況（長期併合解析：安全性解析対象集団） 43
表 13 発現割合 2%以上の投与期間中の有害事象（基本語）（主要併合解析：安全性解析対象集団） 45
表 14 重症度別の投与期間中の主な有害事象（基本語）（発現割合 5%以上の差又はアニフロルマブ群で 5%以上かつプラセボ群との差が 2 倍以上）（主要併合解析：安全性解析対象集団） 47
表 15 死亡に至った有害事象の一覧（安全性解析対象集団） 49
表 16 アニフロルマブ 300 mg 群で 2 例以上に発現した投与期間中の重篤な有害事象（基本語）（主要併合解析：安全性解析対象集団） 52
表 17 アニフロルマブ 300 mg 群で 2 例以上に発現した投与期間中の重篤な有害事象（基本語）（長期併合解析：安全性解析対象集団） 53
表 18 期間別の投与期間中の重篤な有害事象（基本語）（長期併合解析：安全性解析対象集団） 54
表 19 投与期間中の治験薬の投与中止に至った有害事象（器官別大分類及び基本語）（主要併合解析：安全性解析対象集団） 55
表 20 器官別大分類「感染症および寄生虫症」の重症度別の発現割合（主要併合解析：安全性解析対象集団） 57
表 21 投与期間中の日和見感染以外の重篤な感染症（主要併合解析：安全性解析対象集団） 59
表 22 期間別の投与期間中の日和見感染以外の重篤な感染症（長期併合解析：安全性解析対象集団） 60
表 23 投与期間中の帯状疱疹（主要併合解析：安全性解析対象集団） 62
表 24 期間別の投与期間中の帯状疱疹（主要併合解析：安全性解析対象集団） 63
表 25 期間別の投与期間中の帯状疱疹（長期併合解析：安全性解析対象集団） 64
表 26 期間別の投与期間中の潜伏結核（長期併合解析：安全性解析対象集団） 66
表 27 投与期間中の過敏症（主要併合解析：安全性解析対象集団） 68
表 28 投与期間中の注入に伴う反応（主要併合解析：安全性解析対象集団） 69
表 29 期間別の投与期間中の注入に伴う反応（主要併合解析：安全性解析対象集団） 70
表 30 注入に伴う反応及び関連症状の要約（主要併合解析：安全性解析対象集団） ... 70
表 31 試験期間中の悪性疾患の種類別の要約（主要併合解析：安全性解析対象集団） 72
表 32 期間別の投与期間中の悪性疾患及び EAIR（長期併合解析：安全性解析対象集団） 74
表 33 投与期間中の有害事象及び EAIR（全用量併合解析：安全性解析対象集団） 76

表 34 臨床的に重要な可能性のある血液学的検査値の変動（主要併合解析及び長期併合解析：安全性解析対象集団） 81
表 35 臨床的に重要な可能性のある血液生化学検査値の変動（主要併合解析及び長期併合解析：安全性解析対象集団） 82
表 36 臨床的に重要な可能性のある尿蛋白／クレアチニン比の変動（主要併合解析及び長期併合解析：安全性解析対象集団） 84
表 37 投与期間中の器官別大分類「腎および尿路障害」の重篤な有害事象（主要併合解析：安全性解析対象集団） 86
表 38 SMQ「うつ病（自殺／自傷を除く）」（狭域）の発現割合（主要併合解析：安全性解析対象集団） 88

図目次

図 1 長期併合解析の内訳 17

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
ADA	Anti-drug antibody(ies)：抗薬物抗体
BILAG-2004	British Isles Lupus Assessment Group 2004
BMI	Body mass index：ボディ・マス・インデックス
CI	Confidence interval：信頼区間
CMV	Cytomegalovirus：サイトメガロウイルス
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale：コロンビア自殺重症度評価尺度
CV-EAC	Cardiovascular Event Adjudication Committee：心血管イベント判定委員会
EAIR	Exposure-adjusted incidence rate：曝露期間で補正した有害事象の発現率
eCRF	Electronic case report form：電子症例報告
eGFR	Estimated glomerular filtration rate：推定糸球体濾過量
FAS	Full Analysis Set：最大解析対象集団
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
IFNAR2	Interferon alpha receptor subunit 2：インターフェロン α 受容体のサブユニット 2
IFNGS	Interferon gene signature：インターフェロン誘導遺伝子発現
IGRA	Interferon-gamma release assay：インターフェロン γ 遊離試験
IV	Intravenous：静脈内
mAb	Monoclonal anti-body：モノクローナル抗体
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集
OCS	Oral corticosteroid：経口コルチコステロイド
PGA	Physician’s global assessment
PHQ-8	Personal Health Questionnaire Depression Scale-8
PPK	Population pharmacokinetics：母集団薬物動態
Q2W	Every 2 weeks：2 週ごと 1 回投与
Q4W	Every 4 weeks：4 週ごと 1 回投与
SC	Subcutaneous(ly)：皮下
SD	Standard deviation：標準偏差
SELENA	Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment
SIR	Standardized Incidence Rates：標準化罹患比
SLE	Systemic lupus erythematosus：全身性エリテマトーデス
SLEDAI-2K	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000
SMQ	Standardised MedDRA query：ICH 国際医薬用語集（MedDRA）標準検索式
UPCR	Protein/creatinine ratio：尿蛋白／クレアチニン比
vs	versus：対

本概要で参照する試験

第 I、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 I 相試験		
MI-CP180	―	5.3.3.2
D3461C00006	06 試験	5.3.3.1
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	5.3.5.2
D3461C00002	02 試験	5.3.5.2
D3461C00008	08 試験	5.3.4.2
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[a]

[a] As study 09 is ongoing, interim CSR with data up to March 2020 is included in Module 5. Data up to 01 August 2019 are included in ISS in Module 5.

CSR Clinical study report.

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性データの元となった臨床試験の概略及びデータ併合方針

2.7.4.1.1.1.1 安全性データに用いた臨床試験の概略

本概要の安全性データに用いた臨床試験の概略を表 1 に示す。

<u>中等症から重症の重症度を示す SLE 患者を対象としたアニフロルマブ静脈内投与試験</u>

標準治療を受けている中等症から重症の重症度を示す成人全身性エリテマトーデス（SLE）患者を対象に、アニフロルマブの静脈内（IV）投与を、3 つの第 III 相試験及び 3 つの第 II 相試験で評価した（表 1 参照）。第 III 相試験は、D3461C00005 試験（05 試験）、D3461C00004 試験（04 試験）、及び継続中の長期安全性継続投与試験（D3461C00009 試験［09 試験］）であった。09 試験は、05 試験又は 04 試験のいずれかを完了した患者を対象とした。第 II 相試験は、CD-IA-MEDI-546-1013 試験（1013 試験）、非盲検長期安全性継続投与試験（CD-IA-MEDI-546-1145 試験［1145 試験］）、及び国内非盲検試験（D3461C00002 試験［02 試験］）であった。1145 試験は、1013 試験を完了した患者を対象とした。

<u>その他の患者集団を対象とした試験及びアニフロルマブの皮下投与試験</u>

完了した MI-CP180 試験は、強皮症患者を対象としたアニフロルマブ IV 投与の第 I 相試験であった。本試験は、いずれの安全性併合データにも含めなかった。MI-CP180 試験の安全性データの要約は、2.7.4.2.2.4.1 項に要約する。

また、健康被験者を対象とした第 I 相試験（D3461C00006 試験［06 試験］）及び SLE 患者を対象とした第 II 相試験（D3461C00008 試験［08 試験］）は、アニフロルマブの皮下（SC）投与試験であった。いずれの試験も完了しており、本概要の安全性データとして用いたが、投与経路が異なるため併合解析に含めなかった。本試験の安全性データは 2.7.4.2.2.4.2 項に要約する。

表 1　　本概要の安全性データとして用いた臨床試験の概略

試験番号 試験の名称 進捗状況	実施地域	試験 デザイン	組入れ対象の 患者	投与経路及び用法・用量	総症例数及び 投与群別症例数 [a]	投与期間
第 I 相試験						
MI-CP180 単回投与漸増／反復投与漸増 完了	米国	非盲検 用量漸増	強皮症患者 （18 歳以上）	アニフロルマブ単回 IV 投与： 9 群（0.1～20 mg/kg） アニフロルマブ反復 IV 投与： 3 群（0.3 mg/kg、1.0 mg/kg、5.0 mg/kg）	総数：34 例 単回投与：21 例 反復投与：13 例	単回投与： 12 週間の追跡調査 反復投与：4 週間（Day 0、7、14、21 の 4 回）及び 12 週間の追跡調査
D3461C00006 （06 試験） 完了	米国	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	健康被験者 （18～55 歳）	アニフロルマブ SC 投与： 300 mg 又はプラセボ、 600 mg 又はプラセボ アニフロルマブ IV 投与： 300 mg 又はプラセボ	安全性解析対象集団：30 例 アニフロルマブ群：18 例（3 群各 6 例） プラセボ群：12 例（3 群各 4 例）	単回投与
第 II 相試験						
CD-IA-MEDI-546-1013 （1013 試験） 完了	海外（ラテンアメリカ、南米、北米、欧州、アジア）	無作為化 （1:1:1） 二重盲検 プラセボ対照	標準治療を受けている中等症から重症の重症度を示す SLE 患者 （18～65 歳）	アニフロルマブ IV 投与、Q4W 300 mg、1000 mg、又はプラセボ	安全性解析対象集団：305 例 300 mg 群：99 例 1000 mg 群：105 例 プラセボ群：101 例	52 週間 （1 例に対し 13 回投与） 最終投与後 12 週間（85 日間）の追跡調査実施
CD-IA-MEDI-546-1145 （1145 試験） 完了	海外（ラテンアメリカ、南米、北米、欧州、アジア）	非盲検 継続投与	1013 試験を完了した SLE 患者	アニフロルマブ IV 投与、Q4W 当初は患者全例に 1000 mg を投与、その後、300 mg に修正 [b]	As-treated 集団：218 例（1000 mg）、191 例（300 mg に切替え）	156 週間（1 例に対し最大で 40 回投与） 最終投与後 12 週間（85 日間）の追跡調査実施

表 1　　本概要の安全性データとして用いた臨床試験の概略

試験番号 試験の名称 進捗状況	実施地域	試験 デザイン	組入れ対象の 患者	投与経路及び用法・用量	総症例数及び 投与群別症例数 [a]	投与期間
D3461C00002 （02 試験） 完了	日本	非盲検 用量漸増	標準治療を受けている SLE 患者（18～65 歳）	アニフロルマブ IV 投与、Q4W 第 I 期：100 mg、300 mg、及び 1000 mg 第 II 期：全患者が 300 mg に切替え [c]	安全性解析対象集団：17 例 第 I 期：100 mg 群 6 例、300 mg 群 5 例、1000 mg 群 6 例 第 II 期：100 mg 群 4 例、300 mg 群 3 例、1000 mg 群 2 例 [c]	第 I 期：52 週間（1 例に対し 13 回投与） 第 II 期：156 週間 最終投与後 12 週間（85 日間）の追跡調査実施
D3461C00008 （08 試験） 完了	ハンガリー、韓国、ポーランド、米国	無作為化（3:1:3:1） 二重盲検（投与 12 週目まで） プラセボ対照	I 型 IFNGS 検査スコア高値で、標準治療中も活動性の皮膚症状を呈する SLE 患者（18～70 歳）	アニフロルマブ SC 投与、Q2W 150 mg、300 mg、又はプラセボ	FAS：36 例 150 mg 群 14 例、300 mg 群 13 例、プラセボ（150 mg）群 5 例、プラセボ（300 mg）群 4 例	52 週間（1 例に対し 26 回投与）
第 III 相試験						
D3461C00005 （05 試験） 完了	海外（オーストラリア、ニュージーランド、アジア、欧州、ラテンアメリカ、北米、イスラエル）	無作為化（1:2:2） 二重盲検 プラセボ対照	標準治療を受けている中等症から重症の重症度を示す SLE 患者（18～70 歳）	アニフロルマブ IV 投与、Q4W 150 mg、300 mg、又はプラセボ	FAS：457 例 [e] 150 mg 群：93 例 300 mg 群：180 例 プラセボ群：184 例	52 週間（1 例に対し 13 回投与） 長期安全性継続投与を実施しない患者に対しては、最終投与後 12 週間（84 日間）の追跡調査実施

表 1　　本概要の安全性データとして用いた臨床試験の概略

試験番号 試験の名称 進捗状況	実施地域	試験 デザイン	組入れ対象の 患者	投与経路及び用法・用量	総症例数及び 投与群別症例数 [a]	投与期間
D3461C00004 （04 試験） 完了	日本及び海外（アジア、欧州、ラテンアメリカ、北米、南アフリカ）	無作為化 （1:1） 二重盲検 プラセボ対照	標準治療を受けている中等症から重症の重症度を示す SLE 患者 （18～70 歳）	アニフロルマブ IV 投与、Q4W 300 mg 又はプラセボ	FAS：362 例 [f, g] 300 mg 群：180 例 プラセボ群：182 例	52 週間（1 例に対し 13 回投与） 長期安全性継続投与を実施しない患者に対しては、最終投与後 12 週間（84 日間）の追跡調査実施
D3461C00009 （09 試験） 継続中 [d]	日本及び海外	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	04 試験又は 05 試験を完了した患者	アニフロルマブ IV 投与、Q4W 300 mg 又はプラセボ 04 試験及び 05 試験でアニフロルマブの投与を受けていた患者は 300 mg で投与を継続。 04 試験及び 05 試験でプラセボの投与を受けていた患者はアニフロルマブ群又はプラセボ群に 1：1 の比で無作為割付け	FAS：556 例 [g] 300 mg 群：443 例 プラセボ群：113 例	156 週間（1 例に対し 39 回投与） 最終投与後 12 週間の追跡調査実施

[a] Numbers of subjects in the analysis sets used for the safety analyses in each study.

[b] Initially, all patients were administered 1000 mg, which was later amended to 300 mg following the population modeling of study 1013 interim data.

[c] All patients in the 100 mg group in Stage II received 300 mg anifrolumab from Day 1. The two patients in the 1000 mg group in Stage II received 1000 mg anifrolumab from Day 1 and discontinued the study before the planned switch to 300 mg anifrolumab.

[d] Study 09 is ongoing. Study 09 data up to 01 August 2019 are included in this Summary of Clinical Safety.

[e] Excludes 3 patients from one site, which were excluded from all analyses due to non-compliance.

[f] Excludes 8 patients due to sustained site non-compliance.

[g] After completing study 04, one patient switched to a site that was later excluded for non-compliance. This patient was included in the full analysis set in the study 04 CSR but is excluded from all ISS analyses.

CSR Clinical study report; IFNGS Interferon gene signature; ISS Integrated summary of safety; IV intravenous; Q2W every 2 weeks; Q4W every 4 weeks; SC subcutaneous; SLE systemic lupus erythematosus.

2.7.4.1.1.1.2 安全性併合解析計画での治療比較及びデータ併合方針

アニフロルマブ臨床試験プログラムの複数の試験（表 1 参照）から得られた安全性データを効果的に併合し比較するために、各試験のデザイン要素を Integrated Safety Analysis Plan にて検討した。特に、各試験の患者集団、投与群、投与期間について考慮した。中等症から重症の重症度を示す SLE 患者を対象とした、試験デザインの類似したアニフロルマブ IV 投与試験からのデータのみを併合し、本要約ではこれらを中心に述べる（第 5 部 3.5.3 項、Integrated Safety Analysis Plan 参照）。

中等症から重症の重症度を示す SLE 患者を対象としたアニフロルマブの IV 投与試験から得られた安全性データを用いて、4 種類の比較を行った（アニフロルマブ 300 mg vs プラセボ、アニフロルマブ 150 mg vs プラセボ、アニフロルマブ 1000 mg vs プラセボ、アニフロルマブ全用量 vs プラセボ）（表 2 参照）。

アニフロルマブの申請用量は 300 mg を 4 週ごと 1 回（Q4W）IV 投与であるため、本概要では主にアニフロルマブ 300 mg Q4W IV 投与とプラセボ投与を比較した。主要併合解析及び副次併合解析では、アニフロルマブ 300 mg Q4W IV 投与とプラセボ投与の比較に 52 週間投与のデータを用いた。長期投与における安全性については、アニフロルマブ 300 mg Q4W IV 投与とプラセボ投与の比較に長期併合解析（最長 4 年間）を用いた。

アニフロルマブ 150 mg vs プラセボ及びアニフロルマブ 1000 mg vs プラセボの比較では、アニフロルマブ 150 mg 又は 1000 mg Q4W と二重盲検で対応するプラセボの 52 週間投与のデータを用いた。

全用量併合解析には、5 試験（05 試験、04 試験、09 試験、1013 試験、及び 1145 試験）のアニフロルマブ IV 投与群（150 mg、300 mg、及び 1000 mg）を含めた。この併合データは、これら 5 試験でアニフロルマブの投与を受けた患者で発現したすべての有害事象を評価する目的で設定した。

その他の試験（MI-CP180 試験、02 試験、06 試験、及び 08 試験）の安全性に関する所見は併合データには含めず、試験ごとに個別に要約した（2.7.4.1.1.5 項及び 2.7.4.2.2.4 項参照）。

表 2　　各治療比較で用いた安全性併合解析並びにそれらに含まれる試験及び安全性データ

Treatments compared Pool/comparison	Phase III studies contributing data							Phase II studies contributing data			
	Study 05			Study 04		Study 09		Study 1013			Study 1145
	Ani 150 mg	Ani 300 mg	Placebo	Ani 300 mg	Placebo	Ani 300 mg	Placebo	Ani 300 mg	Ani 1000 mg	Placebo	Ani 300/1000 mg
300 mg vs placebo											
主要併合解析		X	X	X	X						
副次併合解析		X	X	X	X			X		X	
長期併合解析		X	X	X	X	X	X				
150 mg vs placebo											
150 mg vs placebo	X		X								
1000 mg vs placebo											
1000 mg vs placebo									X	X	
All anifrolumab vs placebo											
全用量併合解析	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Derived from: ISAP Section 2.2 in Module 5.3.5.3.
Ani Anifrolumab; ISAP Integrated Safety Analysis Plan.

主要併合解析（04 試験及び 05 試験）

主要併合解析では、52 週間のアニフロルマブ 300 mg Q4W IV 投与の安全性及び忍容性を評価した。04 試験及び 05 試験は、試験デザインが類似した第 III 相、無作為化、二重盲検、並行群間比較、プラセボ対照、多施設、国際共同試験であった（表 1 参照）。04 試験及び 05 試験の選択／除外基準により、適切で安定した用量の SLE の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 SLE 患者（18～70 歳）を特定した。主な選択基準を以下に示す。

- 登録の 24 週間以上前に自己抗体陽性の SLE と診断された成人患者（米国リウマチ学会［ACR］1982 年改訂基準［Tan et al 1982］に基づく）
- 複数の臓器系評価（Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000［SLEDAI-2K］、British Isles Lupus Assessment Group 2004［BILAG-2004］、及び Physician's Global Assessment［PGA］）に基づく中等症から重症の疾患活動性を有する患者
- 無作為割付け時に、経口コルチコステロイド（OCS）、抗マラリア薬、及び／又は免疫抑制薬を安定した用量で維持している患者

アニフロルマブの既知の安全性リスクを示す、又は安全性プロファイルの完全な解釈に影響する可能性のある病歴や疾患を有する患者は、04 試験及び 05 試験から除外した。安全性に関する主な除外基準は、急性活動性感染症、慢性感染症、重度の腎機能障害、臨床的に重要な非 SLE 関連血管炎症候群、最近の自殺念慮又は自殺行為、及び／又は肝機能障害を有する患者とした。

両試験のデザインの主な相違点は、05 試験では、用量反応を明らかにし、ベネフィット・リスクを評価するために、アニフロルマブ 150 mg Q4W IV 投与群を設けたことであった。05 試験では、患者を 1：2：2 の比でアニフロルマブ 150 mg、アニフロルマブ 300 mg、又はプラセボの Q4W IV 投与に無作為割付けした。04 試験では、患者を 1：1 の比でアニフロルマブ 300 mg 又はプラセボの Q4W IV 投与に無作為割付けした。いずれも国際共同試験であったが、04 試験ではアジア系の患者の割合が高く、05 試験では欧州の患者の割合が高かった。

両試験では、すべての患者が SLE の標準治療を継続した。ベースライン時の OCS 用量が 10 mg/日以上の患者は、OCS を 7.5 mg/日以下に減量する試行を投与 8 週目から開始することとした。併用禁止薬は両試験で共通とした（併用禁止薬の一覧は、第 5 部 3.5.1 項、05 試験の治験総括報告書 5.4.5.1 項を参照）。

主要併合解析にはアニフロルマブ 150 mg 群は含めず、アニフロルマブ 300 mg Q4W IV 投与群及びプラセボ群のみのデータとした。

副次併合解析（04 試験、05 試験、及び 1013 試験）

副次併合解析は、プラセボと比較した 52 週間のアニフロルマブ 300 mg IV 投与の安全性プロファイルの付加的なデータとした。副次併合解析には、04 試験、05 試験、及び 1013 試験のアニフロルマブ 300 mg 群及びプラセボ群のみを含めた。解析対象を申請用量である 300 mg 及びプラセボに限定するため、アニフロルマブ 1000 mg 群及び 150 mg 群のデータは除外した。

1013 試験は、中等症から重症の重症度を示す成人 SLE 患者を対象とし、アニフロルマブの有効性及び安全性を評価する第 II 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。患者を 1：1：1 の比でアニフロルマブ 300 mg、アニフロルマブ 1000 mg、又はプラセボの Q4W IV 投与に無作為割付けした。52 週間の投与期間中、すべての患者が SLE の標準治療を継続した。1013 試験及び 52 週間の第 III 相試験（04 試験及び 05 試験）では、投与頻度及び期間は同一であり、選択／除外基準及び評価スケジュールは類似していた。しかし、OCS 減量条件は、1013 試験よりも 04 試験及び 05 試験の方が厳格であった。04 試験及び 05 試験では、7.5 mg/日相当量以下へ

の OCS 減量を試行することが規定されたが、1013 試験では疾患活動性に応じた減量が推奨された（第 5 部 3.5.1 項、04 試験の治験総括報告書 5.1 項及び 1013 試験の治験総括報告書 9.1 項を比較のこと）。

1013 試験の安全性評価項目は、04 試験及び 05 試験では自殺リスク及びうつ病の評価（コロンビア自殺重症度評価尺度［C-SSRS］及び Personal Health Questionnaire Depression Scale-8［PHQ-8］）を含めたことを除き、両試験と類似していた。

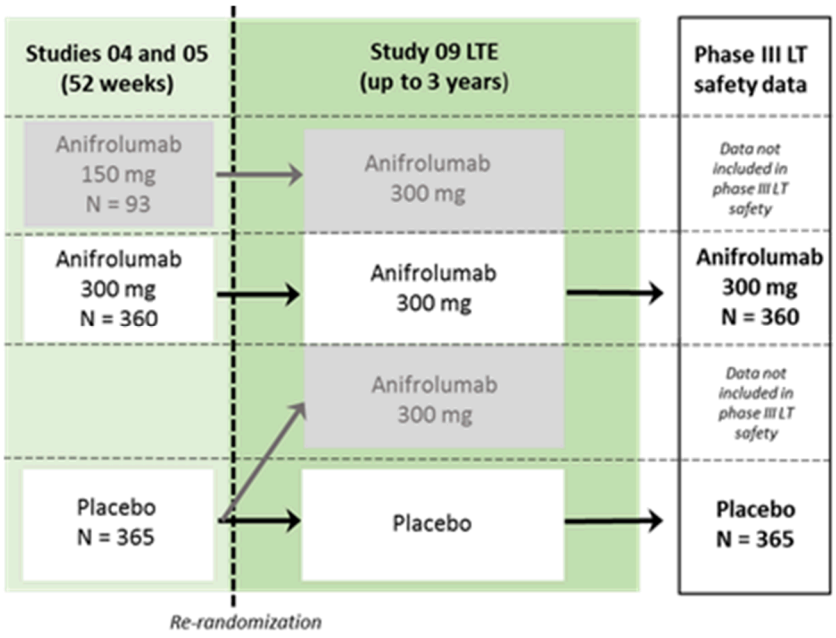
長期併合解析（04 試験、05 試験、及び 09 試験）

長期併合解析では、第 III 相長期安全性試験の中間データを用いて、アニフロルマブ 300 mg Q4W IV 投与の長期安全性をプラセボと比較した。継続中の 09 試験は、第 III 相試験（04 試験又は 05 試験）で 52 週間の二重盲検投与を完了した中等症から重症の重症度を示す SLE 患者を対象とした第 III 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であり、アニフロルマブ 300 mg 及びプラセボの Q4W IV 投与の長期安全性及び忍容性を比較した。09 試験では最長 3 年までの投与継続を可能とし、最長の投与期間は 156 週（152 週目まで 39 回投与）であった。09 試験の患者は、SLE の標準治療を継続した。標準治療は、治験担当医師の判断により変更可能とした。

04 試験又は 05 試験でプラセボ群であった患者は、09 試験参加の際にアニフロルマブ 300 mg 群又はプラセボ群に 1：1 の比で再度無作為割付けされた。04 試験又は 05 試験でアニフロルマブ 150 mg 群又は 300 mg 群であった患者は、09 試験ではアニフロルマブ 300 mg 群で投与を継続した。したがって、全体的なアニフロルマブ 300 mg 群とプラセボ群の比は 4：1 となった。

09 試験は 04 試験又は 05 試験を完了した患者を対象としたため、09 試験に参加した患者は、参加しなかった患者と比較し、有害事象の発現割合が低く、治験薬に対し良好な反応を示す傾向が高かった可能性がある。安全性データを適切に評価するため、04 試験又は 05 試験でアニフロルマブ 300 mg 又はプラセボに無作為割付けされ、治験薬を 1 回以上投与された患者は、09 試験に参加しなかった場合でも、長期併合解析に含めた。04 試験又は 05 試験のプラセボ群の患者のうち、09 試験でアニフロルマブ投与に移行した患者は、04 試験又は 05 試験の 52 週間のデータのみを長期併合解析に含めた（図 1）。05 試験のアニフロルマブ 150 mg 群のデータは、長期併合解析に含めなかった。

図 1　　長期併合解析の内訳



The phase III LT safety data include data from both the initial 52-weeks of treatment and data from study 09. The shaded boxes illustrate which data are not included in the phase III long-term safety data.
After completing study 04, one patient switched to a site that was later excluded for non-compliance. This patient was included in the full analysis set in the study 04 CSR but is excluded from all ISS analyses.
CSR Clinical study report; ISS integrated summary of safety; LT Long-term; LTE Long-term extension.

継続中の 09 試験は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までのデータを本概要に含めた。09 試験で解析を実施するために、治験依頼者の一部担当者に対し盲検を解除したが、治験担当医師、治験協力者及び患者に対する盲検を維持した（第 5 部 3.5.1 項、Interim Unblinding Plan 3 項参照）。

長期併合解析での選択バイアスのリスクは、09 試験の試験デザインによって最小化された（プラセボ群の組入れ、治験担当医師及び患者に対する盲検性維持、長期安全性継続投与への組入れ時に有効性の反応の下限の設定なし）。

アニフロルマブ 150 mg vs プラセボ

05 試験のデータを用いて、プラセボと比較した 52 週間のアニフロルマブ 150 mg Q4W IV 投与の安全性及び忍容性を評価した。アニフロルマブ 150 mg Q4W の投与は 05 試験のみで実施したため、データは併合しなかった。アニフロルマブ 150 mg Q4W 投与の安全性プロファイルを 2.7.4.2.2.2 項に要約する。

アニフロルマブ 1000 mg vs プラセボ

1013 試験のデータを用いて、プラセボと比較した 52 週間のアニフロルマブ 1000 mg Q4W IV 投与の安全性及び忍容性を評価した。アニフロルマブ 1000 mg Q4W の投与は 1013 試験のみで実施したため、データは併合しなかった。アニフロルマブ 1000 mg Q4W の安全性プロファイルを 2.7.4.2.2.3 項に要約する。

全用量併合解析（04 試験、05 試験、09 試験、1013 試験、及び 1145 試験）

全用量併合解析により、04 試験、05 試験、09 試験、1013 試験、及び 1145 試験でアニフロルマブの IV 投与を受けた SLE 患者の安全性を評価した。全用量併合解析には、アニフロルマブ全用量群（150 mg、300 mg、及び 1000 mg）及びプラセボ群を含めた。

1145 試験は、1013 試験の投与期間及び投与 60 週目（投与 422 日目）までの 12 週間の追跡調査期間を完了した中等症から重症の重症度を示す成人 SLE 患者を対象とした、アニフロルマブの長期投与の安全性及び忍容性を評価する非盲検試験であった。1145 試験でのアニフロルマブの初回投与は、1013 試験の投与 422 日目の来院から 28 日以内に非盲検下で実施した。治験実施計画書の当初の規定に従い、すべての患者にアニフロルマブ 1000 mg を Q4W IV 投与した。しかし、1013 試験の中間データの曝露期間／有効性のモデル解析に基づき投与量を変更し、全患者を対象にアニフロルマブ 300 mg Q4W IV 投与へと切り替えた。

全用量併合解析に用いたデータを以下に示す。

- プラセボからアニフロルマブに切り替えた患者については、アニフロルマブへの切り替え時から 09 試験又は 1145 試験の完了時までのデータのみを全用量併合解析に含めた。
- アニフロルマブ全用量群には、05 試験でアニフロルマブ 150 mg 群に無作為割付けされ、09 試験でアニフロルマブ 300 mg に再度無作為割付けされた患者の全データを含めた。
- プラセボ群には、04 試験、05 試験又は 1013 試験でプラセボのみを投与され長期継続投与試験に移行しなかった患者、若しくは 04 試験又は 05 試験から継続して 09 試験でプラセボを投与された患者のデータを含めた。

2.7.4.1.1.2 薬理学的クラスエフェクト

アニフロルマブは完全ヒト型免疫グロブリン G1κ（IgG1κ）モノクローナル抗体（mAb）であり、高い特異性及び親和性で I 型インターフェロン α 受容体（IFNAR）のサブユニット 1（IFNAR1）に結合することにより、I 型インターフェロン（IFN）の生物活性を阻害し、I 型 IFN シグナル伝達を遮断する。また、アニフロルマブは IFNAR1 の細胞内取込みを誘導し、その結果、受容体が存在する細胞表面の IFNAR1 レベルを低下させる。受容体を介した I 型 IFN シグナル伝達の遮断により、I 型 IFN 応答遺伝子発現並びに下流の炎症性及び免疫学的プロセスが阻害される（Riggs et al 2018）。これまで、同じ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。

アニフロルマブの作用機序に関連する潜在的な安全性の懸念としては、免疫調節に伴うもの（例えば重篤な感染／日和見感染、ウイルス感染［再活性化を含む］）及び悪性疾患等が考えられる。蛋白質成分を含む医薬品の点滴静注療法に伴う懸念として、アナフィラキシー、過敏症反応、注入に伴う反応があげられる（2.7.4.2.1.6～2.7.4.2.1.8 項参照）。

2.7.4.1.1.3 関連する非臨床データ

アニフロルマブはマウス IFN-α の生物活性を阻害しないことから、アフリカミドリザル細胞（COS7 細胞）の結合性及び中和活性に基づき、カニクイザルを薬理学的に意義のある非臨床毒性評価動物種に選択した。カニクイザルを用いたアニフロルマブの IV 及び SC 投与による単回及び反復投与毒性試験を実施した。

急性毒性試験：100 mg/kg までの単回 IV 投与後、又は 5 mg/kg までの単回 SC 投与後では、カニクイザルにアニフロルマブの有害な所見は認められなかった。

反復投与毒性試験：カニクイザルを用いた単回／反復投与毒性試験（7140-123 試験）で 5 mg/kg を追加 IV 投与（1、37、及び 50 日目）した 3 例中 1 例で、投与の度に増悪し、抗ヒスタミン剤の IV 投与で症状が軽減する過敏症反応と一致する兆候がみられた。この過敏症様反応の発現機序を明らかにするために実施した分析では、抗薬物抗体（ADA）反応の発現との関連を結論付けることはできなかった。その後実施した、無毒性量である最高投与量の 30 mg/kg を投与した 1 カ月間の反復投与毒性試験（[redacted].263.01 試験）、及びアニフロルマブ 5 又は 50 mg/kg を IV 投与した 39 週間の反復投与試験（7140-139 試験）では、同様の過敏症様反応は認められなかった。

別の試験（7140-129 試験）では、週 1 回 IV、又は SC 投与でアニフロルマブを 39 週間投与した雄 24 例中 5 例で局所性動脈炎が認められた。ヒト以外の霊長類におけるアニフロルマブの既知の免疫原性の知見から、これらの血管病変は、動物種特異的な慢性的免疫介在反応の結果であり、免疫複合体形成に関連している可能性がある。この可能性は、血管を標的としないヒト mAb を投与したサルにおいて、同様な血管病変が認められる最近の文献によってサポートされる。これらの文献では、この所見は、ADA／薬物複合体の沈着が原因である可能性が高いと考えられている（Bussiere and Johnson 2010、Todd 2010）。動脈炎の所見は、種特異的な免疫原性の結果である可能性が高いが、アニフロルマブに対する抗体産生以外の要因である可能性も否定できない。

生殖発生毒性：アニフロルマブの週 1 回 39 週間 IV 投与又は SC 投与毒性試験（7140-129 試験）において、性成熟したカニクイザルの受胎能を評価した。拡充型出生前及び出生後の生殖発生毒性（ePPND）試験では、カニクイザルの母動物、胎児、及び出生児に対するアニフロルマブ投与に起因する影響は観察されなかった。

腎臓又は肝臓への影響：カニクイザルを用いた非臨床毒性試験において、アニフロルマブ投与に起因する腎臓及び肝臓への影響は認められておらず、臨床におけるアニフロルマブ投与に起因する腎臓及び肝臓への影響は低いことが示唆される。

遺伝毒性：アニフロルマブは自然界に存在するアミノ酸のみで構成される mAb であり、アニフロルマブ投与による遺伝毒性のリスクは極めて低い。

発がん性：アニフロルマブは種特異性が限られており、直接アニフロルマブの発がん性リスクを評価するための動物モデルは存在しない。アニフロルマブ投与の直接的な発がん性は明らかでない。マウス IFN-α/β の投与は、腫瘍を移植したマウスにおいて抗腫瘍効果がみられた。IFNAR1 及び I 型インターフェロン α 受容体のサブユニット 2（IFNAR2）欠損マウス又は類似のマウス抗 IFNAR1 又は IFN-α/β 抗体で処理したマウスでは、腫瘍に対する宿主防御の抑制が観察された。マウスモデルでのこれらの実験結果と、ヒトでの悪性疾患リスクの関連性は不明である。

安全性薬理試験：安全性薬理評価項目は、単回及び反復投与毒性試験に含めたため、単独の安全性薬理試験は行わなかった。安全性薬理を評価した非臨床毒性試験では、アニフロルマブに関連した影響は認められなかった。

非臨床所見の詳細は、非臨床概要 2.6 項を参照のこと。

2.7.4.1.1.4 安全性の評価項目及び方法

アニフロルマブの臨床開発プログラムでの安全性は、有害事象（有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、及び注目すべき有害事象）、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、及び身体所見に基づき評価した。また、52 週間の第 III 相試験では、Modified Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment (SELENA) Flare Index によるフレア、C-SSRS、及び PHQ-8 についても評価した。評価スケジュールは、各試験の治験実施計画書の規定に従った。本概要では、各併合解析又は投与群間の比較に関し、以下の評価を行った。

- 主要併合解析では、投与 52 週間の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、注目すべき有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、及び C-SSRS の結果を評価し、部分集団解析を実施した。
- 副次併合解析でも、有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、及び注目すべき有害事象を用いて投与 52 週間のアニフロルマブ 300 mg IV 投与での有害事象プロファイルを評価した。また、同じ評価項目を用いて、アニフロルマブ 150 mg vs プラセボ及び 1000 mg vs プラセボの比較を行った。
- 長期併合解析では、最長 4 年間の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、注目すべき有害事象、及び臨床検査値を評価した。
- 全用量併合解析では、全体的な有害事象及び重篤な有害事象を評価した。

各併合解析及び投与群間の比較で用いた安全性評価項目の詳細は、第 5 部 3.5.3 項、Integrated Safety Analysis Plan 2.3 項を参照のこと。

2.7.4.1.1.4.1 安全性の解析対象集団

安全性の併合解析では、無作為化され治験薬を 1 回以上投与されたすべての患者を解析対象集団とし、患者の実際の投与に従って解析した。アニフロルマブを 1 回以上投与された患者は、アニフロルマブの各群に分類した。異なる複数の用量でアニフロルマブを投与された患者は、より高用量の群に分類した（第 5 部 3.5.3 項、Integrated Safety Analysis Plan 3.2 項参照）。

2.7.4.1.1.4.2 統計手法及びデータの取扱い方法

安全性データは記述統計量を用いて要約し、併合解析では統計的仮説検定は実施していない。

曝露期間：平均値、中央値、標準偏差（SD）、最小値、及び最大値を含む記述統計量により曝露期間を日数で要約し、投与群別に示した。また、累積曝露期間も投与群別に示した。曝露期間の定義は、第 5 部 3.5.3 項、Integrated Safety Analysis Plan 4.7 項を参照のこと。

投与期間中の有害事象及び試験期間中の有害事象：投与期間中の有害事象及び試験期間中の有害事象は、それぞれ以下の通り定義した。

- 投与期間中の有害事象：安全性併合解析での投与期間中の有害事象は、治験薬の初回投与日から、最終投与日より 28 日目又は試験終了日のいずれか早い日までの間に発現した有害事象と定義した。
- 試験期間中の有害事象：安全性併合解析での試験期間中の有害事象は、治験薬の初回投与日から試験終了日までに発現した有害事象と定義した。試験終了日は、患者が治験を完了した日又は中止した日と定義した。該当する場合は、追跡調査期間を試験期間に含めた。

調整済み累積発現率：有害事象の調整済み累積発現率は、Cochran-Mantel-Haenszel 法の重み付けに基づいて調整した（Chuang-Stein and Beltangady 2011 及び第 5 部 3.5.3 項、Integrated Safety Analysis Plan 3.1 項参照）。調整済み累積発現率の差の 95%信頼区間（CI）を求めるために分散を補正し、より正確な CI を算出した。

発現率：発現率は、曝露期間で補正した有害事象の発現率（EAIR）に基づき算出した。群間比較（リスク差）及び 95% CI は、Miettinen and Nurminen 法（Liu et al 2006）を用いて算出した。EAIR は、特定の事象を発現した患者数を、投与群全体の患者の総曝露期間の合計で除した値

で、イベントの初回発現リスクと定義した。EAIR は、100 人・年あたりの発現件数とした（第 5 部 3.5.3 項、Integrated Safety Analysis Plan 3.1 項参照）。

欠測値：原則として、安全性データの欠測値は補完しなかった。欠測値の取扱いに関する追加ルールを以下に示す。

- 定量下限未満（<x）又は定量上限超（>x）：要約統計量算出のため x を補完した。
- カテゴリカル変数：欠測値は別のカテゴリーとして提示し、必要に応じて分母に欠測値を含めた。
- 有害事象発現日：有害事象の完全な発現日が不明の場合、有害事象の回復日が明記されていない限りは投与期間中の有害事象とした。
- 欠測時間：補完しなかった。
- 日付に関する欠測値のうち、日（day）が不明、又は月（month）及び日（day）の両方が不明のデータは、第 5 部 3.5.3 項、Integrated Safety Analysis Plan 3.4 項に示す規則に従い取り扱った。

部分集団解析：主要併合解析を用いて部分集団解析を行った。異なる部分集団で、様々な種類の有害事象を発現した患者のリスクとパターンの潜在的な差異を探索した。部分集団間の一貫性を説明するために、患者の割合（アニフロルマブ vs プラセボ）及び関連する 95% CI の差を示すフォレストプロットを作成した。検討した部分集団の一覧は、第 5 部 3.5.3 項、Integrated Safety Analysis Plan 5.1.2 項を参照のこと。

プログラム：すべての解析を、SAS® version 9.4 以上を用いて実施した。

詳細は、第 5 部 3.5.3 項、Integrated Safety Analysis Plan を参照のこと。

2.7.4.1.1.4.3 有害事象の分類、識別及びコーディング

安全性併合解析に含まれるすべての有害事象は、医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）version 22.1 を用いてコード化し、器官別大分類及び基本語別に要約した（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 を参照）。有害事象の重症度は、軽度、中等度、又は重度に分類した。

注目すべき有害事象は、アニフロルマブの作用機序、非臨床試験成績、生物学的製剤及び注入療法に関連する要因、並びに SLE 患者集団にみられる有害事象の有病率（主要心血管イベントの発現等）に基づき選択した。アニフロルマブの臨床開発プログラムでは、各試験での注目すべき有害事象はそれぞれの治験実施計画書に定義し、治験担当医師が電子症例報告（eCRF）を用いて評価・記録した。安全性併合解析では、第 5 部 3.5.3 項、Integrated Safety Analysis Plan Appendix D の基準を用いたデータセットから注目すべき有害事象を特定した。安全性併合解析での注目すべき有害事象を以下に示す。

- 日和見感染以外の重篤な感染症
- 日和見感染
- 帯状疱疹
- 結核（潜伏結核を含む）
- インフルエンザ
- アナフィラキシー

- 悪性疾患
- 主要心血管イベント
- 血管炎（非 SLE 性）

それぞれの注目すべき有害事象（及びその他の注目すべき有害事象カテゴリー）について、第 III 相試験の治験実施計画書での定義及び主要併合解析での統合した基準を表 3 に要約する。

表 3　　本概要の対象とした注目すべき有害事象の特定方法

注目すべき有害事象又は有害事象カテゴリー	第 III 相試験の治験実施計画書での定義又は注目すべき有害事象の説明	有害事象の特定基準 [a]
日和見感染以外の重篤な感染症	重篤な有害事象の基準を満たす日和見感染以外の感染症とした。	器官別大分類「感染症および寄生虫症」に含まれるすべての重篤な有害事象（日和見感染と定義される有害事象を除く）
日和見感染	正常な免疫機能を有する人には通常病原性のない、又はまれにしか病原性を示さない微生物、あるいは正常な宿主ではみられないタイプの感染や重度の感染症の原因となる微生物による侵襲的な感染症である。 治験担当医師は、重篤な感染症を発現したすべての患者について適切に微生物を特定し、培養結果を報告することとした。	Winthrop et al 2015 及び NIH Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents を参考に設定した基本語グループに含まれる重篤及び非重篤な有害事象 [b]
帯状疱疹	皮膚紅斑上の小水疱性皮疹を特徴とするウイルス感染で、神経支配領域（デルマトーム）に沿って出現し、通常先行する痛みを伴うものとした。	MedDRA 高位語の「ヘルペスウイルス感染」から選択した基本語グループに含まれる重篤及び非重篤な有害事象 [b]
結核（潜伏結核を含む）	活動性結核は、細菌学的に確認されたか臨床的に診断された結核の新規感染又は再活性化を指す。 潜伏結核は、活動性結核に合致する臨床所見、細菌学的所見、及び放射線学的所見のないマイコバクテリア感染と定義し、IGRA による血液検査又は精製蛋白誘導体（ツベルクリン反応）による皮膚反応検査で、暫定診断時と再検査時の両方で陽性であるものとした。	潜伏結核、結核、及び結核菌群検査陽性からなる基本語グループに含まれる有害事象
インフルエンザ	重度のウイルス感染が報告された場合、ウイルス検査を実施して診断を確定することとした。 ただし、治験担当医師が明確な臨床症状に基づきインフルエンザと診断した場合、確定検査の実施有無を問わず、インフルエンザと報告することとした。	基本語がインフルエンザの有害事象。 重篤なインフルエンザは、注目すべき有害事象である日和見感染以外の重篤な感染症にも含めた。
アナフィラキシー	治験薬の IV 投与に伴うアナフィラキシーの簡便かつ迅速な診断方法として、Sampson et al 2006 に基づく定義を 04 試験及び 05 試験の治験実施計画書 Appendix Y に詳述した。	アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様反応、及びアナフィラキシー様ショックからなる基本語グループに含まれる有害事象

表 3　本概要の対象とした注目すべき有害事象の特定方法

注目すべき有害事象又は有害事象カテゴリー	第 III 相試験の治験実施計画書での定義又は注目すべき有害事象の説明	有害事象の特定基準 [a]
過敏症	治験薬の IV 投与中に皮膚及び／又は粘膜組織に発症した急性の疾患で、アナフィラキシーの定義を満たさないもの（すなわち、呼吸機能低下又は血圧低下／終末器官機能不全の関連症状がないこと）。	MedDRA 下層語の過敏症反応に含まれる有害事象、及び基本語が過敏症の有害事象
注入に伴う反応	注入に伴う反応は、治験薬の IV 投与中又は投与後 24 時間以内に発現した、治験薬の IV 投与との時間的な関連が考えられる反応（アナフィラキシー又は過敏症を除く）と定義した。	基本語が注入に伴う反応の有害事象
悪性疾患	病理学的及び臨床的基準に基づいて診断される、異常な特質を有し、制御不能で急速な増殖を特徴とした細胞からなる、浸潤及び／又は転移傾向を伴う新生物。治験担当医師は、生検の結果及び関連するバイオマーカー及び／又は遺伝子検査の結果も確認することとした。	以下 4 つの MedDRA SMQ に含まれる有害事象：血液学的悪性腫瘍、非血液学的悪性腫瘍、悪性リンパ腫（狭域用語）、悪性皮膚腫瘍（狭域用語）
主要心血管イベント	注目すべき症例を、主要心血管イベントの診断基準に基づき独立した心血管イベント判定委員会（CV-EAC）が判定した。[c]	第 III 相試験では、CV-EAC が主要心血管イベントを判定した。1013 試験では、事前に規定した基本語グループを用いて主要心血管イベントを特定した。[b]
血管炎（非 SLE 性）	動脈及び／又は静脈を含む血管の炎症性疾患で、特徴的な臨床徴候／症状を示し、生検、血管造影などの画像診断、又は診断と一致する血液検査での抗好中球細胞質抗体の所見などにより診断される。根本的な原因を可能な限り特定することとした。 非 SLE 性の血管炎のみを注目すべき有害事象とした。*	基本語が過敏性血管炎又は血管炎の有害事象

[a] A patient with an event that met the criteria for more than one AE category was counted once in each category (eg, an AE that met the criteria for an AESI of herpes zoster and also met the criteria for an AESI of non-opportunistic serious infection was counted in both categories).

[b] For full MedDRA term lists for each AE category, refer to Appendix D, Integrated Safety Analysis Plan, Module 5.3.5.3.

[c] See Section 2.3 of the study 04 and study 05 CSRs in Module 5.3.5.1 for additional details, including a detailed description of the types of cases reviewed.

* 第 II 相試験では、注目すべき有害事象として非 SLE 性に限定する制限は設けていなかった。

For complete case definitions of the AESIs for the phase III studies, see Section 6.5 of the study 04 CSP, and Appendix 12.1.1 of the study 04 CSR in Module 5.3.5.1.

For AESIs prespecified in study 1013, see Section 6.1.3.2 of the study 1013 CSP; for the case definitions of anaphylaxis and hypersensitivity used in study 1013, see Section 4.5.6.1 of the study 1013 CSP (see Appendix 12.1.1 of the study 1013 CSR in Module 5.3.5.1).

AE Adverse event; CSP Clinical study protocol; CSR Clinical study report; CV-EAC Cardiovascular Event Adjudication Committee; IGRA Interferon gamma release assay; NIH National Institutes of Health; SLE Systemic lupus erythematosus; SMQ Standardised MedDRA Query.

2.7.4.1.1.4.4 臨床検査値

臨床検査値は、52 週間の第 III 相試験（04 試験及び 05 試験）及び長期継続投与試験（09 試験）において評価した。主要併合解析での臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、及び尿検査）は、試験終了時点でのベースラインからの平均変化量を集計した。また、投与期間中に臨床的に重要な可能性のある臨床検査値又はベースラインからの変化を示した患者の割合も要約した（定義は第 5 部 3.5.3 項、Integrated Safety Analysis Plan Appendix A を参照）。試験終了時点において臨床検査値がベースラインから基準値より低値、正常値、又は高値に変化した患者数及びその割合を、シフトテーブルに示した。有害事象として報告された臨床検査値は、有害事象の解析対象とした。

2.7.4.1.1.4.5 バイタルサイン、心電図検査及び身体所見

52 週間の第 III 相試験でのバイタルサイン、心電図、及び身体所見を評価した。

バイタルサイン（心拍数、収縮期血圧、及び拡張期血圧）は、経時的な平均変化量、臨床的に重要な可能性のある値又はベースラインからの変化量を示した患者の割合（定義は第 5 部 3.5.3 項、Integrated Safety Analysis Plan Appendix C 参照）に基づき評価した。主要併合解析での結果を、2.7.4.4.1 項に要約する。

主要併合解析では、中央測定による 12 誘導心電図の結果を正常又は異常（臨床的に重要な異常又は臨床的に重要でない異常）に区分し、投与終了時の来院時点でのベースラインからの推移を要約した。更に、投与期間中のいずれかの時点で、ベースライン以降の臨床的に重要な可能性のある心電図間隔又はベースラインからの変化（第 5 部 3.5.3 項、Integrated Safety Analysis Plan Appendix B 参照）を示した患者の割合を集計した（2.7.4.4.2 項参照）。

身体所見は、第 5 部に示す個々の試験の治験総括報告書に記載されている。また、04 試験及び 05 試験での結果を、2.7.4.4.3 項に要約する。

2.7.4.1.1.4.6 その他

自殺念慮、自殺行動、うつ病

主要併合解析では、自殺念慮及び自殺行動を、C-SSRS 並びに自殺念慮及び自殺行動に関連する有害事象により評価した。該当する有害事象は、基本語グループ一覧に基づき特定し（第 5 部 3.5.3 項、Integrated Safety Analysis Plan Appendix D 参照）、重篤な有害事象と非重篤な有害事象の両方を含めた。なお、スクリーニング時又はベースライン時に C-SSRS に基づき評価した、過去 6 カ月以内の自殺念慮の既往歴（危険度 4［能動的：手段、意志があるが、無計画］又は危険度 5［能動的：手段、意志があり、計画的］）又は過去 12 カ月以内の自殺行為が認められた患者は、04 試験及び 05 試験から除外した。C-SSRS 質問票の詳細は、第 5 部 3.5.3 項、Integrated Safety Analysis Plan 5.5 項を参照のこと。

52 週間の第 III 相試験（04 試験及び 05 試験）では、PHQ-8 によるうつ病の評価を投与 1 日目及び投与 12、24、36、及び 52 週目に実施した。結果を 2.7.4.4.4.2 項に要約する。本概要では、主要併合解析でのうつ病に関連する有害事象を、MedDRA 標準検索式（SMQ）の「うつ病（自殺／自傷を除く）」狭域用語検索を用いて検索した。

フレア

SLE フレアとは、1 つ又は複数の臓器系での測定可能な疾患活動性の増加であり、新規又は悪化した臨床徴候及び症状又は臨床検査値を含む（臨床的有効性 2.7.3.3.2.4 項参照）。52 週間の第 III 相試験では、重篤な有害事象の基準を満たす SLE 症状の悪化を重篤な有害事象として報告した。重篤な有害事象の基準を満たさないが、SLE 疾患活動性の増加を示した SLE 症状の悪化は SLE 疾患活動性評価の一部と捉え、有害事象とはみなさなかった。

本概要では、主要併合解析及び長期併合解析での安全性評価項目としてのフレアは、全身性エリテマトーデス（基本語）の重篤な有害事象の発現割合により評価した。その結果は、重篤な有害事象の解析として 2.7.4.2.1.4 項で考察した。

52 週間の第 III 相試験では、探索的な安全性項目として、SELENA SLEDAI の代わりに SLEDAI-2K を用いた Modified SELENA Flare Index による評価を 3 カ月ごとに実施した。これらの結果は本概要では併合していないが、試験ごとの結果を第 5 部 3.5.1 項、04 試験の治験総括報告書 8.5.3 項及び 05 試験の治験総括報告書 8.5.3 項に示す。

有効性評価項目としてのフレアの評価は、臨床的有効性 2.7.3.3.2.4 項を参照のこと。

2.7.4.1.1.5 個々の試験の記述

本項では、中等症から重症の重症度を示す SLE 患者を対象にアニフロルマブ IV 投与の安全性評価を目的とした 1145 試験及び 02 試験（完了）について記述する。04 試験、05 試験、及び 1013 試験の記述は、臨床的有効性 2.7.3.2.2 項を参照のこと。MI-180 試験、06 試験、及び 08 試験（完了）の安全性の概要は、2.7.4.2.2.4 項を参照のこと。本申請に含めた全試験の治験総括報告書の概要は、個々の試験のまとめ 2.7.6 項を参照のこと。

2.7.4.1.1.5.1 CD-IA-MEDI-546-1145 試験（1145 試験）：第 II 相、非盲検、長期安全性継続投与試験

試験デザイン及び目的：本試験は、中等症から重症の重症度を示す慢性 SLE を有し、かつ 1013 試験（臨床的有効性 2.7.3.2.2.3 項を参照）でアニフロルマブ又はプラセボの投与を受け、1013 試験の投与期間及び追跡調査期間（投与 422 日目まで）を完了した成人患者を対象に、アニフロルマブ 300 mg Q4W を最長 3 年間 IV 投与したときの長期安全性及び忍容性を検討した非盲検試験であった。なお、当初の治験実施計画書に規定された用量は 1000 mg Q4W IV 投与であったが、1013 試験の中間データによる母集団モデルに基づき 300 mg に変更された（第 5 部 3.5.2 項、1145 試験の治験総括報告書 Appendix 12.1.1 治験実施計画書 改訂第 4 版を参照）。

対象集団：1013 試験を完了した合計 218 例（女性 203 例［93.1%］、男性 15 例［6.9%］）が 1145 試験に移行し、非盲検下でアニフロルマブの投与を受けた。解析対象集団 218 例のうち、183 例（83.9%）が 1145 試験において 1 年以上のアニフロルマブ投与を受けた。1145 試験における投与期間は、24 カ月以上が 164 例（75.2%）、36 カ月以上が 57 例（26.1%）であった（曝露期間の推定値には 1013 試験での投与は含めなかった）。1145 試験の総曝露量は 572.21 人・年であった。治験薬の主な中止理由は、患者の希望であった。

安全性の結果：治験薬の投与中止に至った有害事象又は注目すべき有害事象のいずれにも該当しない非重篤な有害事象は、患者の治験参加から最初の 1 年間のみ収集した。ただし、実施医療機関が 1 年を超えて非重篤な有害事象を記録していた場合は、データベースに含めた。死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象（重篤及び非重篤）、注目すべき有害事象（重篤及び非重篤）は、試験期間全体を通して収集した。

1145 試験の開始後 1 年間に有害事象を発現した患者は 152 例（69.7%）であった。主な有害事象（発現割合 5%超）は、上咽頭炎（24 例、11.0%）、気管支炎（21 例、9.6%）、頭痛（14 例、6.4%）、及び上気道感染（14 例、6.4%）であった。

試験期間全体で、1 例の死亡（肺炎）が認められた。重篤な有害事象を 1 件以上発現した患者は 50 例（22.9%）であり、EAIR は 8.56/100 人・年であった。主な重篤な有害事象の器官別大分類は、「感染症および寄生虫症」及び「筋骨格系および結合組織障害」であった。「感染症および寄生虫症」に分類される重篤な有害事象は 24 例に発現し、EAIR は 4.19/100 人・年であった。主な重篤な有害事象（基本語）は全身性エリテマトーデス及び肺炎で、各 4 例に発現した。

本試験のアニフロルマブの長期投与において、臨床検査値、バイタルサイン、心電図所見、身体所見、及びクッシング様症状の評価に基づく臨床的に重要な所見は認められなかった。

結論：アニフロルマブ 1000 mg 又は 1000 mg/300 mg Q4W IV 投与の忍容性は良好であった。本試験で、アニフロルマブを投与後 1 年超から最長 3 年まで長期投与したとき、注目すべき有害事象の安全性プロファイルは、許容可能であった。

2.7.4.1.1.5.2 D3461C00002 試験（02 試験）：日本人 SLE 患者を対象とした第 II 相、非盲検試験

試験デザイン及び目的：本試験は、SLE の標準治療を受けている中等症から重症の重症度を示す日本人成人 SLE 患者を対象に、3 用量（100 mg、300 mg、及び 1000 mg）のアニフロルマブを投与する非盲検、用量漸増試験であった。本試験は第 I 期及び第 II 期で構成された。第 I 期では、投与 1 日目に各群にアニフロルマブを単回 IV 投与後、投与 29 日目まで追跡調査し、引き続きアニフロルマブ Q4W を 337 日間 IV 投与した後に、85 日間の追跡調査を実施した。第 II 期では、第 I 期を完了した患者を対象にアニフロルマブ Q4W を 156 週間 IV 投与し、長期安全性及び忍容性を検討した。第 I 期の投与期間及び追跡調査期間を完了した患者のうち、100 mg 群及び 300 mg 群に対しては第 II 期においてアニフロルマブ 300 mg Q4W を投与し、1000 mg 群に対しては第 II 期において 1000 mg を最長 156 週間投与した。1000 mg 群の第 II 期における用量は、治験実施計画書第 5 版により 300 mg Q4W に変更された。

対象集団：合計 20 例が登録され、第 I 期でアニフロルマブの投与を受けた 17 例を安全性解析対象集団とした（女性 16 例、男性 1 例。100 mg 群 6 例、300 mg 群 5 例、及び 1000 mg 群 6 例）。人口統計学的特性は、各群で概ね類似していた。第 I 期に治験薬の投与を中止した患者は 7 例（100 mg 群 2 例、300 mg 群 2 例、及び 1000 mg 群 3 例）であった（有害事象による中止 3 例、その他 4 例）。第 I 期を完了した 10 例中 9 例（100 mg 群 4 例、300 mg 群 3 例、及び 1000 mg 群 2 例）が第 II 期に移行した。第 II 期に治験薬の投与を中止した患者は 5 例（100 mg 群 2 例、300 mg 群 1 例、及び 1000 mg 群 2 例）であった。治験薬の投与を中止した患者の割合及び中止理由は、各群で概ね均衡がとれていた。

安全性の結果：第 I 期及び第 II 期で発現した主な有害事象の器官別大分類及び基本語は「感染症および寄生虫症」（第 I 期 14 例、第 II 期 9 例）及び上咽頭炎（第 I 期 8 例、第 II 期 5 例）であった。発現した有害事象は、ほとんどがグレード 1 又は 2 であった（02 試験で用いた重症度分類は、第 5 部 3.5.2 項、02 試験の治験総括報告書 Appendix 12.1.1 の治験実施計画書 6.2 項を参照）。重篤な有害事象は、第 I 期で 7 例（100 mg 群 2 例、300 mg 群 2 例、1000 mg 群 3 例）、第 II 期で 3 例（100 mg 群 2 例、300 mg 群 1 例）に発現した。死亡例の報告はなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、第 I 期で 4 例（100 mg 群 2 例、300 mg 群 1 例、1000 mg 群 1 例）、第 II 期で 2 例（100 mg 群 1 例、300 mg 群 1 例）に発現した。

SLE フレアの症状の 1 つであるループス腎炎を伴う SLE フレアの有害事象を発現した 3 例で、アニフロルマブ 300 mg 及び 1000 mg 投与中の尿蛋白及び尿沈渣の異常値が認められた。その他の臨床検査値及びバイタルサインでは、臨床的に重要な変動及び異常は認められなかった。試験期間中の ADA 陽性患者の有害事象プロファイルに、明らかな違いは認められなかった。

結論：投与患者数は少数であったが、活動性 SLE の日本人患者を対象に、第 I 期で 100 mg、300 mg、及び 1000 mg Q4W を 48 週間、第 II 期で 300 mg Q4W を 156 週間 IV 投与したときのアニフロルマブの忍容性は良好であり、安全性プロファイルは許容可能であった。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

アニフロルマブ IV 投与の第 II 相及び第 III 相試験を併合したデータベースには、標準治療を受けている中等症から重症の重症度を示す成人 SLE 患者を対象とした 52 週間の第 III 相試験である 04 試験及び 05 試験（完了）を含めた。第 III 相試験の患者の多くは、継続中の 3 年間の長期安全性継続投与試験である 09 試験に移行した。また、標準治療を受けている中等症から重症の重症度を示す SLE 患者を対象とした 52 週間の第 II 相試験である 1013 試験（完了）からも、患者の多くが 3 年間の非盲検長期継続投与試験である 1145 試験（完了）に移行した。

完了試験の曝露状況は、第 5 部の各試験の治験総括報告書に示す。以降の項では、併合データ及び治療比較での患者の内訳、全般的な曝露状況、及び人口統計学的特性及びその他の特性の概要を示す。

2.7.4.1.2.1 患者の内訳

2.7.4.1.2.1.1 患者の内訳：アニフロルマブ 300 mg vs プラセボ

<u>主要併合解析及び副次併合解析</u>

52 週間の第 III 相試験（04 試験及び 05 試験）では、729 例をアニフロルマブ 300 mg 群又はプラセボ群に無作為割付けした。このうち治験薬を 1 回以上投与された 725 例を、主要併合解析での安全性解析対象集団とした。内訳は、アニフロルマブ 300 mg 群 360 例、プラセボ群 365 例であった（表 4 参照）。

全体で 585 例（80.7%）が試験を完了し（アニフロルマブ群 83.9%、プラセボ群 77.5%）、491 例（67.7%）が 09 試験に移行した。

主要併合解析において、治験薬の投与を中止した患者の割合は、プラセボ群（24.7%）と比較してアニフロルマブ 300 mg 群（17.2%）で低かった。主な中止理由は、いずれの投与群でも患者の希望（6.1%及び 7.9%［アニフロルマブ 300 mg 群及びプラセボ群、以下同様］）及び有害事象（5.0%及び 6.0%）であった。治験薬の投与中止までの期間は、第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.2 図 3.1.3 を参照のこと。

表 4　患者の内訳（アニフロルマブ 300 mg vs プラセボ：主要併合解析：安全性解析対象集団）

Patient disposition	主要併合解析		
	Anifrolumab 300 mg (N = 360)	Placebo (N = 365)	Total (N = 725)
Patients in the safety analysis set [a]	360	365	725
Patients who completed the study [b] n (%)	302 (83.9)	283 (77.5)	585 (80.7)
Patients withdrawn from the study n (%)	58 (16.1)	82 (22.5)	140 (19.3)

表 4　患者の内訳（アニフロルマブ 300 mg vs プラセボ：主要併合解析：安全性解析対象集団）

Patient disposition	主要併合解析		
	Anifrolumab 300 mg (N = 360)	Placebo (N = 365)	Total (N = 725)
Adverse event n (%)	15 (4.2)	12 (3.3)	27 (3.7)
Condition under investigation worsened n (%)	2 (0.6)	5 (1.4)	7 (1.0)
Development of study-specific withdrawal criteria n (%)	1 (0.3)	0	1 (0.1)
Lack of efficacy n (%)	6 (1.7)	15 (4.1)	21 (2.9)
Lost to follow-up n (%)	1 (0.3)	5 (1.4)	6 (0.8)
Severe non-compliance to protocol n (%)	0	2 (0.5)	2 (0.3)
Withdrawal by subject n (%)	26 (7.2)	34 (9.3)	60 (8.3)
Other n (%)	7 (1.9)	8 (2.2)	15 (2.1)
Not Reported n (%)	0	1 (0.3)	1 (0.1)
Patients who completed investigational product [c] n (%)	298 (82.8)	275 (75.3)	573 (79.0)
Patients discontinued investigational product n (%)	62 (17.2)	90 (24.7)	152 (21.0)
Adverse event n (%)	18 (5.0)	22 (6.0)	40 (5.5)
Condition under investigation worsened n (%)	3 (0.8)	8 (2.2)	11 (1.5)
Lack of efficacy n (%)	5 (1.4)	21 (5.8)	26 (3.6)
Lost to follow-up n (%)	2 (0.6)	5 (1.4)	7 (1.0)
Severe non-compliance to protocol n (%)	0	3 (0.8)	3 (0.4)
Withdrawal by subject n (%)	22 (6.1)	29 (7.9)	51 (7.0)
Other n (%)	12 (3.3)	2 (0.5)	14 (1.9)
Patients continued to extension study [d] n (%)	259 (71.9)	232 (63.6)	491 (67.7)

Source: Table 1.1.1, Appendix 2.7.4.7.1 in Module 5.3.5.3.

[a] The safety analysis set comprises all patients who received at least one dose of IP.

[b] Completion of studies 04, 05, and 1013 is based upon the number of patients completing Week 52 and either enrolled to LTE studies or completed 12 weeks of follow-up after their last dose of IP (or Week 52 for patients who prematurely discontinued IP > 12 weeks prior). Completion of study 09 is based upon the number of patients completing up to and including Week 208. Completion of study 1145 is based upon the number of patients completing up to and including Week 168.

[c] Completion of IP in studies 04, 05, and 1013 is based upon the number of patients completing treatment with IP up to and including Week 48. Completion of IP in study 09 is based upon the number of patients completing treatment with IP up to and including Week 204. Completion of IP in study 1145 is based upon the number of patients completing treatment with IP up to and including Week 156.

[d] Continuation to study 09 is based on the Week 52 status of the eCRF. Continuation to study 1145 is based on study 1145 enrolled status.

The definition of each pool and details of treatment groups within each pool are described in SAP Section 2.2.1.

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

For study 09 data were included up to 01 August 2019.

eCRF electronic case report form; IP Investigational product; LTE Long-term extension; N Number of patients in treatment group; n Number of patients in analysis; NA Not applicable; SAP Statistical analysis plan.

副次併合解析（04 試験、05 試験、及び 1013 試験）には、合計 925 例（アニフロルマブ 300 mg 群 459 例、プラセボ群 466 例）の患者を含めた（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 1.1.1 参照）。早期に治験薬を中止した患者の割合は、プラセボ群（26.0%）と比較してアニフロルマブ

300 mg 群（16.1%）で低かった。主な中止理由は、患者の希望（5.4%及び 9.0%［アニフロルマブ 300 mg 群及びプラセボ群、以下同様］）及び有害事象（4.4%及び 6.4%）であった。

長期併合解析

長期併合解析（04 試験、05 試験、及び 09 試験）には、アニフロルマブ 300 mg 群 360 例、プラセボ群 365 例を含めた（第 5 部 3.5.3 項、4-Month Safety Update 表 5 参照）。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で、52 週間の試験期間（04 試験又は 05 試験）又は 09 試験のいずれかで治験薬の投与を中止した患者は、271 例（37.4%）であった。アニフロルマブ 300 mg 群での中止例は 129 例（35.8%）で、主な中止理由は患者の希望（11.7%）、有害事象（8.9%）、及びその他（6.9%）であった。プラセボ群での中止例は 142 例（38.9%）で、主な中止理由は患者の希望（13.2%）、有効性欠如（7.9%）、及び有害事象（7.4%）であった。

なお、長期併合解析における全体及び投与群別の患者の内訳は、試験デザイン及びデータ併合方針（2.7.4.1.1.1.2 項参照）を考慮して解釈する必要がある。

2.7.4.1.2.1.2 患者の内訳：その他の投与の比較

全用量併合解析

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で、全用量併合解析（1123 例）にはアニフロルマブ全用量群 837 例、プラセボ群 286 例を含めた。アニフロルマブ全用量群で治験薬の投与を中止した患者は 320 例（38.2%）で、主な中止理由は患者の希望（12.4%）、その他（9.9%）、及び有害事象（9.1%）であった（第 5 部 3.5.3 項、4-Month Safety Update 表 6 参照）。

なお、全用量併合解析における全体及び投与群別の患者の内訳は、試験デザイン及びデータ併合方針（2.7.4.1.1.1.2 項参照）を考慮して解釈する必要がある。

アニフロルマブ 150 mg vs プラセボ

アニフロルマブ 150 mg 群で治験薬を中止した患者の割合は 19.4%（18/93 例）で、主な中止理由は有害事象（6.5%、6/93 例）及び患者の希望（5.4%、5/93 例）であった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 1.1.2 参照）。プラセボ群で治験薬を中止した患者の割合は 20.7%（38/184 例）で、主な中止理由は、患者の希望（7.1%、13/184 例）及び有効性欠如（4.9%、9/184 例）であった。

アニフロルマブ 150 mg 群の 69 例（74.2%）が、09 試験のアニフロルマブ 300 mg 群に移行した。また、プラセボ群の 129 例（70.1%）が、09 試験でアニフロルマブ 300 mg 群又はプラセボ群に再度無作為割付けされた。

アニフロルマブ 1000 mg vs プラセボ

アニフロルマブ 1000 mg 群で治験薬を中止した患者の割合は 26.7%（28/105 例）で、主な中止理由は、その他（10.5%、11/105 例）及び有害事象（9.5%、10/105 例）であった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 1.1.2 参照）。プラセボ群で治験薬を中止した患者の割合は 30.7%（31/101 例）で、主な中止理由は患者の希望（12.9%、13/101 例）、その他（7.9%、8/101 例）、及び有害事象（7.9%、8/101 例）であった。

1145 試験へ移行した患者の割合は、アニフロルマブ 1000 mg 群で 69.5%及びプラセボ群で 64.4%であった。

2.7.4.1.2.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.2.1 全般的な曝露状況：アニフロルマブ 300 mg vs プラセボ

主要併合解析及び副次併合解析

主要併合解析では、アニフロルマブ 300 mg 群（360 例）の総曝露量は 326.0 人・年であった（表 5 参照）。曝露期間の平均値は、アニフロルマブ 300 mg 群で 330.8 日（SD：86.24 日、範囲：3～419 日）、プラセボ群で 319.1 日（SD：93.41 日、範囲：21～393 日）であった。アニフロルマブを 24 週間以上投与された患者は 326 例（90.6%）、48 週間以上投与された患者は 299 例（83.1%）であった。

副次併合解析では、アニフロルマブ 300 mg 群（459 例）の総曝露量は 419.4 人・年であった。アニフロルマブを 24 週間以上投与された患者は 420 例（91.5%）、48 週間以上投与された患者は 387 例（84.3%）であった。

表 5　治験薬の曝露状況（主要併合解析及び副次併合解析：安全性解析対象集団）

Exposure		主要併合解析		副次併合解析	
		Anifrolumab 300 mg (N = 360)	Placebo (N = 365)	Anifrolumab 300 mg (N = 459)	Placebo (N = 466)
Duration of exposure (days) [a]	n	360	365	459	466
	Mean (SD)	330.8 (86.24)	319.1 (93.41)	333.7 (83.89)	315.9 (96.50)
	Median	365.0	365.0	365.0	365.0
	Min, max	3, 419	21, 393	3, 419	21, 393
	Total PY of exposure	326.0	318.8	419.4	403.0
Cumulative exposure over time, n (%)	≥ 1 day	360 (100.0)	365 (100.0)	459 (100.0)	466 (100.0)
	≥ 12 weeks	346 (96.1)	351 (96.2)	441 (96.1)	446 (95.7)
	≥ 24 weeks	326 (90.6)	326 (89.3)	420 (91.5)	411 (88.2)
	≥ 36 weeks	311 (86.4)	300 (82.2)	403 (87.8)	379 (81.3)
	≥ 48 weeks	299 (83.1)	280 (76.7)	387 (84.3)	351 (75.3)
	≥ 52 weeks	238 (66.1)	224 (61.4)	315 (68.6)	286 (61.4)
Total follow-up time [b]	n	360	365	459	466
	Mean (SD)	355.2 (75.49)	348.9 (78.40)	365.2 (78.81)	351.6 (87.50)
	Median	366.5	366.0	370.0	367.0
	Min, max	3, 549	21, 494	3, 549	21, 498

Source: Table 3.1.1, Appendix 2.7.4.7.1 in Module 5.3.5.3.

[a] Duration of exposure (days) = min ((last dosing date + 28 days), end of study date, death date) – first dosing date + 1, or = min ((last dosing date + 28 days), end of study date, death date, data cut-off date) – first dosing date + 1 for study 09.

[b] Total follow-up time (days) = end of study date – first dosing date + 1, or = min (end of study date, data cut-off date) – first dosing date + 1 for study 09.

The definition of each pool and details of treatment groups within each pool are described in SAP Section 2.2.1.

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

max Maximum; Min Minimum; n Number of patients included in analysis; N Number of patients in treatment group; PY Patient-years; SAP Statistical analysis plan; SD Standard deviation.

全般的な曝露状況：長期併合解析

長期併合解析では、アニフロルマブ 300 mg 群の総曝露量は 872.8 人・年であった。アニフロルマブを 52 週間以上投与された患者は 294 例（81.7%）、104 週間以上（2 年間以上）投与された患者は 237 例（65.8%）、及び 156 週間以上（3 年間以上）投与された患者は 161 例（44.7%）であった（表 6 参照）。

曝露期間の平均値は、アニフロルマブ 300 mg 群で 885.6 日、プラセボ群で 526.2 日であった。長期併合解析のアニフロルマブ 300 mg 群で曝露期間が長かった理由の 1 つとして、04 試験及び 05 試験のアニフロルマブ 300 mg 群の患者は、アニフロルマブ 300 mg を継続したが、04 試験及び 05 試験のプラセボ群の患者はアニフロルマブ 300 mg 又はプラセボに 1：1 の比で再度無作為割付けされたという試験デザイン上の理由がある（2.7.4.1.1.1.2 項参照）。

表 6　　治験薬の曝露状況（長期併合解析：安全性解析対象集団）

Exposure		長期併合解析	
		Anifrolumab 300 mg (N = 360)	Placebo (N = 365)
Duration of exposure (days) [a]	n	360	365
	Mean (SD)	885.6 (466.47)	526.2 (395.06)
	Median	1038.5	365.0
	Min, max	3, 1514	21, 1508
	Total PY of exposure	872.8	525.8
Cumulative exposure over time, n (%)	≥ 1 day	360 (100.0)	365 (100.0)
	≥ 12 weeks	346 (96.1)	351 (96.2)
	≥ 24 weeks	326 (90.6)	326 (89.3)
	≥ 36 weeks	311 (86.4)	300 (82.2)
	≥ 48 weeks	300 (83.3)	280 (76.7)
	≥ 52 weeks	294 (81.7)	242 (66.3)
	≥ 76 weeks	248 (68.9)	102 (27.9)
	≥ 104 weeks	237 (65.8)	91 (24.9)
	≥ 128 weeks	221 (61.4)	77 (21.1)
	≥ 156 weeks	161 (44.7)	53 (14.5)
	≥ 180 weeks	95 (26.4)	35 (9.6)
	≥ 208 weeks	32 (8.9)	10 (2.7)
Total follow-up time [b]	n	360	365
	Mean (SD)	931.9 (445.22)	574.2 (394.16)
	Median	1072.0	373.0
	Min, max	3, 1689	21, 1690

Source: Table 3.1.1a in Appendix B, 4-Month Safety Update, Module 5.3.5.3.

[a] Duration of exposure (days) = min ((last dosing date + 28 days), end of study date, death date) – first dosing date + 1, or = min ((last dosing date + 28 days), end of study date, death date, data cut-off date) – first dosing date + 1 for study 09.

[b] Total follow-up time (days) = end of study date – first dosing date + 1, or = min (end of study date, data cut-off date) – first dosing date + 1 for study 09.

The definition of each pool and details of treatment groups within each pool are described in ISS SAP Section 2.2.1.

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

max Maximum; Min Minimum; n Number of patients included in analysis; N Number of patients in treatment group; PY Patient-years; SAP Statistical analysis plan; SD Standard deviation.

2.7.4.1.2.2.2 全般的な曝露状況：その他の投与の比較

全用量併合解析

全用量併合解析では、837 例がアニフロルマブ 150 mg、300 mg、又は 1000 mg を 1 回以上投与された（第 5 部 3.5.3 項、4-Month Safety Update 表 8 参照）。アニフロルマブ全用量群の総曝露量は 2091.9 人・年であった。アニフロルマブ 150 mg、300 mg、又は 1000 mg を 24 週間以上投与された患者は 766 例（91.5%）、52 週間以上投与された患者は 694 例（82.9%）、104 週間以上投与された患者は 548 例（65.5%）、156 週間以上投与された患者は 375 例（44.8%）であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で、208 週間以上（4 年間以上）投与された患者は 147 例（17.6%）であった。曝露期間の平均値は、アニフロルマブ全用量群で 912.9 日、プラセボ群で 548.8 日であった。

アニフロルマブ 150 mg vs プラセボ

05 試験でアニフロルマブ 150 mg Q4W IV 投与に無作為割付けされ、治験薬を 1 回以上投与された患者は 93 例であった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 1.1.2 参照）。プラセボ群は 184 例であった。曝露期間の平均値（SD）は、アニフロルマブ 150 mg 群が 326.3 日（87.00 日）、プラセボ群が 326.9 日（87.67 日）であった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.1.2 参照）。ほとんどの患者がアニフロルマブを 48 週間以上投与された（アニフロルマブ 150 mg 群の 81.7%及びプラセボ群の 80.4%）。

アニフロルマブ 1000 mg vs プラセボ

1013 試験でアニフロルマブ 1000 mg を 1 回以上投与された患者は 105 例であった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 1.1.2 参照）。プラセボ群は 101 例であった。曝露期間の平均値（SD）は、アニフロルマブ 1000 mg 群で 321.4 日（91.45 日）、プラセボ群で 304.3 日（106.61 日）であった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.1.2 参照）。ほとんどの患者がアニフロルマブを 48 週間以上投与された（アニフロルマブ 1000 mg 群の 74.3%及びプラセボ群の 70.3%）。

2.7.4.1.2.3 安全性データベースの規模

申請時点での全般的な安全性データベース（投与患者数及び曝露期間）は、アニフロルマブの安全性プロファイルを評価するために十分な規模であった。本概要のデータカットオフ時点で、アニフロルマブの臨床開発プログラムで合計 1029 例の患者が最長 4 年間アニフロルマブの投与を受けていた。このうち 837 例がアニフロルマブ 150 mg、300 mg、又は 1000 mg の IV 投与を受けた SLE 患者であった。アニフロルマブを 24 週間以上投与された患者は 766 例、52 週間以上投与された患者は 694 例、104 週間以上（2 年間以上）投与された患者は 548 例、156 週間以上（3 年間以上）投与された患者は 375 例、208 週間以上 4 年間以上）投与された患者は 147 例であった（第 5 部 3.5.3 項、4-Month Safety Update 表 8 参照）。

アニフロルマブの臨床開発プログラム全体における投与例数は、ICH E1 で推奨される例数（6 カ月超 300～600 例、及び 1 年超 100 例）を上回っていた。総投与例数は ICH の定める目標値（1500 例）を下回る 1029 例であったが、世界的な有病率が 10 万人あたり 6.5～178.0 人と推定されている SLE 患者（Pons Estel et al 2017）における曝露は 2000 人・年を超えていた（第 5 部 3.5.3 項、4-Month Safety Update 表 8 参照）。SLE は慢性疾患であるため、総曝露期間及び長期投与例数は特に重要である。臨床開発プログラムでの全般的な曝露状況は、アニフロルマブのベネフィット・リスクプロファイルに関する結論を支持するために十分であった。

2.7.4.1.3 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性：アニフロルマブ 300 mg vs プラセボ

主要併合解析及び副次併合解析

主要併合解析及び副次併合解析の試験対象集団は、全般的に中等症から重症の重症度を示すSLE 患者を代表するものであった。

人口統計学的特性

主要併合解析での人口統計学的特性は、アニフロルマブ群及びプラセボ群で概ね類似していた（表 7 参照）。年齢の中央値は 42 歳（18～69 歳）で、患者のほとんどが女性（92.8%）であった。患者は主に白人（65.9%）であり、黒人又はアフリカ系アメリカ人は 13.0%、アジア人は 10.5%であった。患者の割合が最も高かった地域は、米国／カナダ（38.3%）、欧州（32.7%）、及びラテンアメリカ（16.0%）であった。

副次併合解析での人口統計学的特性は、04 試験でアジア、05 試験で欧州、1013 試験でラテンアメリカの患者の割合が高かったことを除き、試験間で顕著な差は認められなかった（臨床的有効性 2.7.3.3.1.3 項参照）。その他の人種カテゴリーに分類された患者の割合が、主要併合解析（7.6%）と比較して、副次併合解析（13.9%）で高かった理由は、1013 試験に含まれたラテンアメリカの患者の多くが、自身の人種は規定された選択肢のいずれにもあてはまらないと判断したためである。

表 7　人口統計学的特性（アニフロルマブ 300 mg vs プラセボ：主要併合解析及び副次併合解析：安全性解析対象集団）

Demographic characteristic		主要併合解析			副次併合解析		
		Ani 300 mg (N = 360)	Placebo (N = 365)	Total (N = 725)	Ani 300 mg (N = 459)	Placebo (N = 466)	Total (N = 925)
Age (years)	n	360	365	725	459	466	925
	Mean	42.6	41.1	41.8	41.8	40.7	41.3
	SD	11.97	11.85	11.92	12.03	12.09	12.07
	Median	42.0	41.0	42.0	41.0	41.0	41.0
	Minimum	18	18	18	18	18	18
	Maximum	69	69	69	69	69	69
Age subgroups n (%)	≥ 18 to < 65 years	344 (95.6)	358 (98.1)	702 (96.8)	442 (96.3)	457 (98.1)	899 (97.2)
	≥ 65 years	16 (4.4)	7 (1.9)	23 (3.2)	17 (3.7)	9 (1.9)	26 (2.8)
Sex n (%)	Female	333 (92.5)	340 (93.2)	673 (92.8)	426 (92.8)	432 (92.7)	858 (92.8)
	Male	27 (7.5)	25 (6.8)	52 (7.2)	33 (7.2)	34 (7.3)	67 (7.2)
Race n (%)	White	235 (65.3)	243 (66.6)	478 (65.9)	270 (58.8)	284 (60.9)	554 (59.9)
	Black or African American	46 (12.8)	48 (13.2)	94 (13.0)	65 (14.2)	59 (12.7)	124 (13.4)
	Asian	41 (11.4)	35 (9.6)	76 (10.5)	44 (9.6)	48 (10.3)	92 (9.9)
	American Indian or Alaska Native	4 (1.1)	2 (0.5)	6 (0.8)	8 (1.7)	2 (0.4)	10 (1.1)
	Other	26 (7.2)	29 (7.9)	55 (7.6)	64 (13.9)	65 (13.9)	129 (13.9)

表 7　人口統計学的特性（アニフロルマブ 300 mg vs プラセボ：主要併合解析及び副次併合解析：安全性解析対象集団）

Demographic characteristic		主要併合解析			副次併合解析		
		Ani 300 mg (N = 360)	Placebo (N = 365)	Total (N = 725)	Ani 300 mg (N = 459)	Placebo (N = 466)	Total (N = 925)
	Missing	8 (2.2)	8 (2.2)	16 (2.2)	8 (1.7)	8 (1.7)	16 (1.7)
Ethnic group n (%)	Hispanic or Latino	86 (23.9)	89 (24.4)	175 (24.1)	132 (28.8)	131 (28.1)	263 (28.4)
	Not Hispanic or Latino	266 (73.9)	268 (73.4)	534 (73.7)	319 (69.5)	327 (70.2)	646 (69.8)
	Missing	8 (2.2)	8 (2.2)	16 (2.2)	8 (1.7)	8 (1.7)	16 (1.7)
Geographic region [a] n (%)	Asia Pacific	38 (10.6)	32 (8.8)	70 (9.7)	41 (8.9)	44 (9.4)	85 (9.2)
	Europe	115 (31.9)	122 (33.4)	237 (32.7)	135 (29.4)	147 (31.5)	282 (30.5)
	Latin America	59 (16.4)	57 (15.6)	116 (16.0)	98 (21.4)	94 (20.2)	192 (20.8)
	USA/Canada	139 (38.6)	139 (38.1)	278 (38.3)	176 (38.3)	166 (35.6)	342 (37.0)
	Rest of World	9 (2.5)	15 (4.1)	24 (3.3)	9 (2.0)	15 (3.2)	24 (2.6)

Table 1.2.1, Appendix 2.7.4.7.1 in Module 5.3.5.3.

[a] Asia Pacific: Australia, Hong Kong, Japan, New Zealand, Singapore, South Korea, 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.

The definition of each pool and details of treatment groups within each pool are described in SAP Section 2.2.1.

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

Ani Anifrolumab; n Number of patients in analysis; N Number of patients in treatment group; SAP Statistical analysis plan; SD standard deviation; USA United States of America.

ベースライン時の SLE 疾患特性

主要併合解析でのベースライン時の全般的な SLE の疾患活動性は、投与群間で概ね均衡がとれていた（表 8 参照）。ベースライン時の SLEDAI-2K スコアの平均値は 11.4 点で、71.6%の患者が、より重症の疾患を有していた（SLEDAI-2K スコアが 10 点以上）。ベースライン時の PGA スコアの平均値は 1.79 点、BILAG-2004 スコアの平均値は 19.1 点であった。疾患活動性が重度（BILAG のカテゴリーA）の臓器系が 1 つ以上認められた患者の割合は 48.7%、疾患活動性が中等度（BILAG のカテゴリーB）の臓器系が 2 つ以上認められた患者の割合は 45.7%であった。

主要併合解析では、患者の大多数（82.6%）が I 型インターフェロン誘導遺伝子発現（IFNGS）検査スコア高値に分類された。ベースライン時の抗二本鎖 DNA（dsDNA）抗体及び抗核抗体が陽性であった患者の割合は、それぞれ 44.4%及び 90.1%であった。また、補体 C3 及び補体 C4 濃度の異常値（正常範囲下限未満）が、それぞれ 36.8%及び 23.3%の患者に認められた（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 1.4.1 参照）。

副次併合解析でのベースライン時の疾患特性は、主要併合解析と概ね類似していた（表 8 及び第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 1.4.1 参照）。

表 8　ベースライン時の SLE 疾患特性（アニフロルマブ 300 mg vs プラセボ：主要併合解析及び副次併合解析：安全性解析対象集団）

SLE disease characteristic at baseline [a]	主要併合解析			副次併合解析		
	Ani 300 mg (N = 360)	Placebo (N = 365)	Total (N = 725)	Ani 300 mg (N = 459)	Placebo (N = 466)	Total (N = 925)
SLEDAI-2K score						
< 10 points n (%)	106 (29.4)	100 (27.4)	206 (28.4)	145 (31.6)	141 (30.3)	286 (30.9)
≥ 10 points n (%)	254 (70.6)	265 (72.6)	519 (71.6)	314 (68.4)	325 (69.7)	639 (69.1)
n	360	365	725	459	466	925
Mean (SD)	11.4 (3.84)	11.5 (3.70)	11.4 (3.77)	11.2 (3.82)	11.4 (3.84)	11.3 (3.83)
Median	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
Min, max	4, 32	4, 26	4, 32	4, 32	4, 29	4, 32
Clinical SLEDAI-2K score						
n	360	365	725	459	466	925
Mean (SD)	8.9 (2.93)	8.9 (2.73)	8.9 (2.83)	8.9 (2.84)	8.9 (2.76)	8.9 (2.80)
Median	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0
Min, max	4, 20	4, 18	4, 20	4, 20	4, 20	4, 20
BILAG-2004 global score						
n	360	365	725	459	466	925
Mean (SD)	19.2 (5.58)	18.9 (5.23)	19.1 (5.41)	19.3 (5.61)	19.1 (5.34)	19.2 (5.47)
Median	17.0	18.0	18.0	17.0	18.0	18.0
Min, max	2, 40	4, 33	2, 40	2, 40	2, 36	2, 40
PGA score						
n	360	365	725	459	466	925
Mean (SD)	1.77 (0.415)	1.80 (0.390)	1.79 (0.403)	1.79 (0.410)	1.80 (0.400)	1.79 (0.405)
Median	1.70	1.80	1.80	1.80	1.80	1.80
Min, max	0.8, 2.8	0.6, 2.8	0.6, 2.8	0.8, 2.8	0.6, 2.8	0.6, 2.8
Time from initial SLE diagnosis to randomization (months)						
n	360	365	725	459	466	925
Mean (SD)	123.2 (103.42)	105.7 (94.75)	114.4 (99.47)	117.3 (98.85)	102.5 (93.17)	109.9 (96.27)
Median	91.0	79.0	85.0	85.0	75.3	82.0
Min, max	0, 555	4, 503	0, 555	0, 555	4, 503	0, 555
Results of 4-gene type I IFN gene signature test at screening [b]						
High n (%)	298 (82.8)	301 (82.5)	599 (82.6)	373 (81.3)	376 (80.7)	749 (81.0)
Low n (%)	62 (17.2)	64 (17.5)	126 (17.4)	86 (18.7)	90 (19.3)	176 (19.0)
Anti-dsDNA levels						
Positive n (%)	167 (46.4)	155 (42.5)	322 (44.4)	191 (41.6)	181 (38.8)	372 (40.2)
Negative n (%)	193 (53.6)	210 (57.5)	403 (55.6)	268 (58.4)	285 (61.2)	553 (59.8)
Missing n (%)	0	0	0	0	0	0
n	331	326	657	376	379	755
Mean (SD)	67.8 (195.59)	103.3 (392.31)	85.4 (309.53)	82.8 (201.44)	115.9 (373.61)	99.4 (300.72)
Median	15.1	13.5	14.2	24.3	19.6	21.0
Min, max	1, 1897	1, 3790	1, 3790	1, 1897	1, 3790	1, 3790

表 8　ベースライン時の SLE 疾患特性（アニフロルマブ 300 mg vs プラセボ：主要併合解析及び副次併合解析：安全性解析対象集団）

SLE disease characteristic at baseline [a]	主要併合解析			副次併合解析		
	Ani 300 mg (N = 360)	Placebo (N = 365)	Total (N = 725)	Ani 300 mg (N = 459)	Placebo (N = 466)	Total (N = 925)
Complement C3 level						
Normal n (%)	230 (63.9)	228 (62.5)	458 (63.2)	301 (65.6)	287 (61.6)	588 (63.6)
Abnormal n (%)	130 (36.1)	137 (37.5)	267 (36.8)	158 (34.4)	179 (38.4)	337 (36.4)
Missing n (%)	0	0	0	0	0	0
n	360	365	725	459	466	925
Mean (SD)	1.012 (0.3084)	1.011 (0.3143)	1.011 (0.3111)	1.013 (0.3063)	1.009 (0.3155)	1.011 (0.3108)
Median	1.010	0.994	1.000	1.020	0.993	1.000
Min, max	0.18, 1.88	0.36, 2.00	0.18, 2.00	0.18, 1.91	0.29, 2.00	0.18, 2.00
Complement C4 level						
Normal n (%)	276 (76.7)	280 (76.7)	556 (76.7)	354 (77.1)	357 (76.6)	711 (76.9)
Abnormal n (%)	84 (23.3)	85 (23.3)	169 (23.3)	105 (22.9)	109 (23.4)	214 (23.1)
Missing n (%)	0	0	0	0	0	0
n	360	365	725	453	464	917
Mean (SD)	0.171 (0.0889)	0.169 (0.0822)	0.170 (0.0855)	0.178 (0.0933)	0.174 (0.0861)	0.176 (0.0897)
Median	0.155	0.161	0.157	0.162	0.164	0.163
Min, max	0.05, 0.58	0.05, 0.43	0.05, 0.58	0.05, 0.58	0.05, 0.46	0.05, 0.58

Derived from: Table 1.4.1, Appendix 2.7.4.7.1 in Module 5.3.5.3.

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

[b] 4-gene type I IFN gene signature test results were collected as Positive vs Negative in study 1013. Positive was combined to category High, and negative was combined to category Low.

The definition of each pool and details of treatment groups within each pool are described in SAP Section 2.2.1.

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

Baseline is defined as the last measurement prior to randomization and dose administration on Day 1. For LTE studies, baseline is based on the feeder study.

Ani Anifrolumab; BILAG British Isles Lupus Assessment Group; C3 Third component of complement; C4 Fourth component of complement; dsDNA Double-stranded deoxyribonucleic acid; IFN Interferon; LTE Long-term extension; max Maximum; Min Minimum; n Number of patients in analysis; N Number of patients in treatment group; PGA Physician's Global Assessment; SAP Statistical analysis plan; SD Standard deviation; SLE Systemic lupus erythematosus; SLEDAI-2K Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000.

ベースライン時の SLE 関連併用薬

主要併合解析では、すべての患者は各試験への組入れ前に安定した用量の標準治療を受けている必要があり、使用した薬剤に応じて、無作為化前に最短で 2～12 週間の投与期間を設けた（第 5 部 3.5.1 項、04 試験の治験総括報告書 5.3.1 項参照）。ベースライン時の標準治療薬は、投与群間で概ね類似していた（表 9 参照）。主要併合解析では、全体で患者の 81.9%がベースライン時

に OCS を使用しており、平均用量は 11.54 mg/日（範囲：1.0～99.0 mg/日[1]）、患者の 51.7%が 10 mg/日以上を使用していた（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 1.6 参照）。主要併合解析では、OCS と併用して抗マラリア薬又は免疫抑制薬（アザチオプリン、メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチル／ミコフェノール酸、及びミゾリビン）をそれぞれ患者の 70.2%及び 48.1%が使用していた。また、患者の約 69.0%が OCS と併用して免疫抑制薬及び／又は抗マラリア薬を使用していた。04 試験及び 05 試験の SLE 関連併用薬については、第 5 部 3.5.1 項、04 試験の治験総括報告書 Appendix 12.1.1 の治験実施計画書 3.3.2 項を参照のこと。

表 9　ベースライン時の SLE 関連併用薬（アニフロルマブ 300 mg vs プラセボ：主要併合解析：安全性解析対象集団）

SLE-related treatments at baseline [a]		主要併合解析		
		Anifrolumab 300 mg (N = 360)	Placebo (N = 365)	Total (N = 725)
OCS [b,c]	Yes n (%)	291 (80.8)	303 (83.0)	594 (81.9)
	No n (%)	69 (19.2)	62 (17.0)	131 (18.1)
OCS dose (mg/day) excluding subjects not taking OCS [b]	< 10 n (%)	101 (28.1)	118 (32.3)	219 (30.2)
	≥ 10 n (%)	190 (52.8)	185 (50.7)	375 (51.7)
	n	291	303	594
	Mean (SD)	11.76 (9.709)	11.33 (7.692)	11.54 (8.733)
	Median	10.00	10.00	10.00
	Min, max	1.0, 99.0	1.0, 40.0	1.0, 99.0
OCS only [b,d]	Yes n (%)	56 (15.6)	38 (10.4)	94 (13.0)
	No n (%)	235 (65.3)	265 (72.6)	500 (69.0)
Time on OCS up to randomization (days)	n	291	303	594
	Mean (SD)	787.61 (1541.655)	685.03 (1305.276)	735.28 (1425.696)
	Median	198.00	217.00	208.50
	Min, max	0.0, 10147.0	0.0, 12106.0	0.0, 12106.0
Anti-malarials	Yes n (%)	243 (67.5)	266 (72.9)	509 (70.2)
	No n (%)	117 (32.5)	99 (27.1)	216 (29.8)
Anti-malarials only [e]	Yes n (%)	32 (8.9)	38 (10.4)	70 (9.7)
	No n (%)	211 (58.6)	228 (62.5)	439 (60.6)
Immunosuppressants	Yes n (%)	173 (48.1)	176 (48.2)	349 (48.1)
	No n (%)	187 (51.9)	189 (51.8)	376 (51.9)
> 1 immunosuppressant	Yes n (%)	3 (0.8)	5 (1.4)	8 (1.1)
	No n (%)	357 (99.2)	360 (98.6)	717 (98.9)
NSAIDS	Yes n (%)	72 (20.0)	80 (21.9)	152 (21.0)
	No n (%)	288 (80.0)	285 (78.1)	573 (79.0)

Derived from: Table 1.6 in Appendix 2.7.4.7.1 in Module 5.3.5.3.

[a] Baseline is 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] 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.

1 05 試験では、アニフロルマブ 300 mg 群の 3 例が、入力データの問題（終了日の記録なし）により、治験実施計画書で許容された 40 mg/日を超える OCS をベースライン時に使用していたとして取り扱われた（第 5 部 3.5.1 項、05 試験の治験総括報告書 6.5.3 項参照）。

The definition of each pool and details of treatment groups within each pool are described in SAP Section 2.2.1.
If not stated otherwise, percentages are based upon all patients in the safety analysis set within the respective pool and treatment group.
SLE-related medications at baseline are defined as all medications with therapy reasons given as “disease under study” or “disease under study, clinical failure of study therapy” with an intake at the date of first dose of IP.
IP Investigational product; max Maximum; Min Minimum; n Number of patients in analysis; N Number of patients in treatment group; NSAIDS Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; OCS Oral corticosteroids; SAP Statistical analysis plan; SD Standard deviation; SDG Standardized Drug Grouping; SLE Systemic lupus erythematosus; WHO-DD World Health Organization Drug Dictionary.

04 試験及び 05 試験と同様に、1013 試験のすべての患者は組入れ前に安定した用量の標準治療を受けている必要があった（第 5 部 3.5.1 項、1013 試験の治験総括報告書 9.3.1 項参照）。1013 試験の安全性解析対象集団でのベースライン時のアニフロルマブ 300 mg 群及びプラセボ群の SLE 関連併用薬の使用割合は、OCS が 79.8%及び 86.1%、抗マラリア薬が 76.8%及び 73.3%、アザチオプリンが 23.2%及び 18.8%、メトトレキサートが 19.2%及び 15.8%、ミコフェノール酸が 11.1%及び 9.9%であった（第 5 部 3.5.1 項、1013 試験の治験総括報告書 表 14.1.5.3 参照）。1013 試験のベースライン時のすべての SLE 関連併用薬の概要は、第 5 部 3.5.1 項、1013 試験の治験総括報告書 11.2.2.1 項を参照のこと。

既往歴

既往歴及び併存疾患は、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 参照）。

04 試験及び 05 試験（最大解析対象集団［FAS］、Integrated Summary of Efficacy の第 III 相試験併合データ）での主な併存疾患（基本語、10%以上の患者）は、高血圧（30.7%）、胃食道逆流性疾患（15.7%）、うつ病（15.6%）、不眠症（14.2%）、不安（11.7%）、甲状腺機能低下症（11.0%）、レイノー現象（10.7%）、線維筋痛（10.3%）、シェーグレン症候群（10.2%）、及び片頭痛（10.1%）であった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.1 表 1.1.6.2 参照）。主な過去の外科及び内科処置（5%以上の患者）は、子宮摘出（7.4%）、女性不妊手術（6.2%）、及び胆嚢切除（6.7%）であった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.3.6.1 表 1.1.6.2 参照）。

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 参照）。使用された主な薬剤は、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。使用された主な薬剤（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 試験の治験の総括報告書 表 14.3.8.1 参照）。

長期併合解析

安全性併合データの表（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1）に示す、長期併合解析に組み入れられた患者の人口統計学的特性、患者の基準値の特性、及び SLE の疾患特性は、04 試験又は 05 試験のベースライン時に得られたデータである。したがって、これらのデータは主要併合解析と同一である（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 1.2.1、表 1.3.1、及び表 1.4.1 参照）。

09 試験のベースライン時の人口統計学的特性（FAS）を、表 180.1 及び表 180.2 に要約する（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.3 参照）。ベースライン時の人口統計学的特性[2]は、04 試験、05 試験、及び 09 試験で概ね類似していた。アニフロルマブ 300 mg 群の 1 例は、05 試験を完了したが、09 試験の適格基準を満たさなかった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.3 Listing 180.3 参照）。

2.7.4.1.3.2 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性：その他の投与の比較

全用量併合解析

アニフロルマブ全用量群ではプラセボ群と比較して、その他の人種の割合が高かった（17.3% vs 9.4%）ことを除き、両群間で概ね類似していた（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 1.2.2 及び表 1.3.2 参照）。また、ベースライン時の疾患特性も両群間で概ね類似していた（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 1.4.2 参照）。

アニフロルマブ 150 mg vs プラセボ

アニフロルマブ 150 mg 群及びプラセボ群で概ね類似していた（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 1.2.2 及び表 1.3.2 参照）。

アニフロルマブ 1000 mg vs プラセボ

アニフロルマブ 1000 mg 群及びプラセボ群で概ね類似していた（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 1.2.2 及び表 1.3.2 参照）。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析：アニフロルマブ 300 mg vs プラセボ

本項では、52 週間の試験期間（主要併合解析及び副次併合解析）及び最長 4 年間の投与期間（長期併合解析）中に、アニフロルマブ 300 mg 群及びプラセボ群で発現した有害事象について述べる。2.7.4.2.2 項では、安全性併合データに含まれるその他の投与の比較（アニフロルマブ 150 mg vs プラセボ、アニフロルマブ 1000 mg vs プラセボ、全用量併合解析）での有害事象を要約する。

2.7.4.2.1.1 全般的な有害事象

2.7.4.2.1.1.1 全般的な有害事象：主要併合解析及び副次併合解析（52 週間投与）

主要併合解析では、投与期間中の有害事象の発現割合は、プラセボ群（80.8%）と比較し、アニフロルマブ 300 mg 群（88.3%）で高かった（表 10 参照）。アニフロルマブ 300 mg 群で発現した有害事象の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。投与期間中の重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群（16.7%）と比較し、アニフロルマブ 300 mg 群（11.1%）で低かった。治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した患者の割合は低く、投与群間で同程度であった。

2 表 180.2 では、2 例のボディ・マス・インデックス（BMI）データの問題により、平均値、SD、最大値が不当に高くなっている。データが完全に固定される 09 試験の終了時までは、中央値が本データセットで最も信頼できる BMI の要約統計量である。

主要併合解析では、投与期間中に 2 例が死亡した（表 10 参照）。死亡例はいずれもアニフロルマブ 300 mg 群の患者であった（EAIR：0.6/100 人・年）。追跡調査期間も含めたアニフロルマブ臨床開発プログラムでの全死亡例の詳細は、2.7.4.2.1.3 項を参照のこと。

主要併合解析では、投与 52 週目までに帯状疱疹の有害事象を発現した患者の割合及び EAIR 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。それ以外の投与 52 週目までのすべての注目すべき有害事象の発現割合は、アニフロルマブ 300 mg 群及びプラセボ群で同程度であった。活動性結核の発現はなかった。

全体として、ほとんどの有害事象は治験担当医師により治験薬との関連性なしと判断された。治験薬との関連性ありと判断された有害事象を発現した患者の割合は、プラセボ群（26.0%）と比較してアニフロルマブ 300 mg 群（36.9%）で高かった（表 10 及び第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.2.4.1 参照）。

副次併合解析での全般的な有害事象のプロファイルは、主要併合解析と類似していた（表 11 参照）。

表 10　　投与期間中の有害事象の発現状況（主要併合解析：安全性解析対象集団）

AE category	Anifrolumab 300 mg (N = 360)			Placebo (N = 365)			Risk difference [c] (95% CI)
	n (%) patients	Exposure years	EAIR (per 100 PY)	n (%) patients	Exposure years	EAIR (per 100 PY)	
Patients with any AE	318 (88.3)	102.3	310.9	295 (80.8)	127.3	231.7	NC
Any AE with outcome of death	2 (0.6)	326.0	0.6	0	318.8	0	0.6 (-0.6, 2.2)
Any SAE (including events with outcome of death)	40 (11.1)	310.8	12.9	60 (16.4)	297.5	20.2	-7.3 (-13.3, -1.4)
Any DAE	17 (4.7)	325.0	5.2	18 (4.9)	317.5	5.7	-0.4 (-4.1, 3.2)
Any AE related to IP (investigator)	133 (36.9)	239.5	55.5	95 (26.0)	259.5	36.6	NC
Any AE by maximum reported intensity:							
Mild	141 (39.2)	132.9	106.1	140 (38.4)	153.8	91.1	NC
Moderate	150 (41.7)	228.1	65.8	128 (35.1)	242.8	52.7	NC
Severe	27 (7.5)	317.2	8.5	27 (7.4)	309.5	8.7	NC
Any AESI	46 (12.8)	306.0	15.0	36 (9.9)	305.3	11.8	3.2 (-2.2, 8.7)
日和見感染以外の重篤な感染症	16 (4.4)	320.6	5.0	22 (6.0)	310.5	7.1	-2.1 (-6.0, 1.7)
日和見感染	1 (0.3)	325.9	0.3	0	318.8	0	0.3 (-0.9, 1.7)
アナフィラキシー	0	326.0	0	0	318.8	0	0
悪性疾患	3 (0.8)	324.3	0.9	3 (0.8)	318.7	0.9	-0.0 (-1.9, 1.9)
帯状疱疹	23 (6.4)	314.9	7.3	5 (1.4)	316.0	1.6	5.7 (2.7, 9.3)
結核（潜伏結核を含む）[a]	2 (0.6)	325.1	0.6	1 (0.3)	318.8	0.3	0.3 (-1.2, 1.9)
結核 [b]	0	326.0	0	0	318.8	0	0
インフルエンザ	6 (1.7)	324.3	1.9	8 (2.2)	314.9	2.5	-0.7 (-3.3, 1.8)
血管炎（非 SLE 性）	0	326.0	0	0	318.8	0	0

表 10　投与期間中の有害事象の発現状況（主要併合解析：安全性解析対象集団）

AE category	Anifrolumab 300 mg (N = 360)			Placebo (N = 365)			Risk difference [c] (95% CI)
	n (%) patients	Exposure years	EAIR (per 100 PY)	n (%) patients	Exposure years	EAIR (per 100 PY)	
主要心血管イベント	1 (0.3)	325.1	0.3	0	318.8	0	0.3 (-0.9, 1.7)

Derived from: Table 3.2.1.1.1, Appendix 2.7.4.7.1 in Module 5.3.5.3.

[a] Includes the PTs “Latent tuberculosis” and “Mycobacterium tuberculosis complex test positive”.

[b] Includes the PT “Tuberculosis”.

[c] Risk difference is the difference between the EAIRs per 100 PY (anifrolumab 300 mg group – placebo group).

Influenza and herpes zoster categories include serious and non-serious events. Patients with events classified in multiple AESI categories are counted once in each category. The definition of each pool and details of treatment groups within each pool are described in SAP Section 2.2.1.

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

An AE during treatment is defined as an AE with a date of onset ≥ day of first ever dose of IP and ≤ minimum ((last dosing date + 28 days), end of study date, death date).

Adverse events are coded using MedDRA version 22.1.

Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category. Patients with events in more than one category are counted once in each of those categories. Any AE by intensity was counted once by maximum reported intensity. The patient’s duration of exposure by intensity is the time from first dose of IP up to the start of the event with maximum reported intensity, and this duration of exposure is applied across all of the intensity categories.

The EAIR per 100 patient-years is defined as the number of patients with the specific event divided by the total exposure time in years and then multiplied by 100. The exposure time is defined as from the date of first administration of IP to the date of first event, death, end of treatment + 28 days, or end of study, whichever comes first.

AE Adverse event; AESI Adverse event of special interest; CI Confidence interval; DAE Adverse event leading to discontinuation of IP; EAIR Exposure-adjusted incidence rate; IP Investigational product; n Number of patients with an event; N Number of patients in treatment group; NC Not calculated; PT Preferred term; PY Patient-years; SAE Serious adverse events; SAP Statistical analysis plan; SLE Systemic lupus erythematosus.

表 11　投与期間中の有害事象の発現状況（副次併合解析：安全性解析対象集団）

AE category	Anifrolumab 300 mg (N = 459)			Placebo (N = 466)			Risk difference [c] (95% CI)
	n (%) patients	Exposure years	EAIR (per 100 PY)	n (%) patients	Exposure years	EAIR (per 100 PY)	
Patients with any AE	399 (86.9)	137.5	290.1	370 (79.4)	164.3	225.2	NC
Any AE with outcome of death	2 (0.4)	419.4	0.5	0	403.0	0	0.5 (-0.5, 1.7)
Any SAE (including events with outcome of death)	54 (11.8)	397.9	13.6	78 (16.7)	376.0	20.7	-7.2 (-12.5, -1.9)
Any DAE	19 (4.1)	418.1	4.5	24 (5.2)	401.3	6.0	-1.4 (-4.7, 1.7)
Any AE related to IP (investigator)	154 (33.6)	319.5	48.2	119 (25.5)	330.3	36.0	NC

表 11　投与期間中の有害事象の発現状況（副次併合解析：安全性解析対象集団）

AE category	Anifrolumab 300 mg (N = 459)			Placebo (N = 466)			Risk difference [c] (95% CI)
	n (%) patients	Exposure years	EAIR (per 100 PY)	n (%) patients	Exposure years	EAIR (per 100 PY)	
Any AE by maximum reported intensity:							
Mild	168 (36.6)	176.1	95.4	179 (38.4)	195.1	91.8	NC
Moderate	189 (41.2)	289.5	65.3	154 (33.0)	309.7	49.7	NC
Severe	42 (9.2)	401.7	10.5	37 (7.9)	388.9	9.5	NC
Any AESI	61 (13.3)	392.6	15.5	47 (10.1)	385.5	12.2	3.3 (-1.5, 8.2)
日和見感染以外の重篤な感染症	22 (4.8)	411.2	5.4	26 (5.6)	393.2	6.6	-1.3 (-4.7, 2.1)
日和見感染	1 (0.2)	419.3	0.2	1 (0.2)	402.6	0.2	-0.0 (-1.2, 1.1)
アナフィラキシー	0	419.4	0	0	403.0	0	0
悪性疾患	3 (0.7)	417.6	0.7	3 (0.6)	402.9	0.7	-0.0 (-1.5, 1.4)
帯状疱疹	28 (6.1)	406.9	6.9	6 (1.3)	399.5	1.5	5.4 (2.8, 8.4)
結核（潜伏結核を含む）[a]	4 (0.9)	418.3	1.0	1 (0.2)	403.0	0.2	0.7 (-0.5, 2.2)
結核 [b]	0	419.4	0	0	403.0	0	0
インフルエンザ	12 (2.6)	414.0	2.9	9 (1.9)	398.6	2.3	0.6 (-1.7, 3.0)
血管炎（非 SLE 性）*	0	419.4	0	2 (0.4)	403.0	0.5	-0.5 (-1.8, 0.4)
主要心血管イベント	1 (0.2)	418.5	0.2	3 (0.6)	401.1	0.7	-0.5 (-2.0, 0.7)

Derived from: Table 3.2.1.1.1, Appendix 2.7.4.7.1 in Module 5.3.5.3.

* 副次併合解析に含めた 1013 試験では SLE 性の血管炎も注目すべき有害事象に含めた。

[a] Includes the PTs “Latent tuberculosis” and “Mycobacterium tuberculosis complex test positive”.

[b] Includes the PT “Tuberculosis”.

[c] Risk difference is the difference between the EAIRs per 100 PY (anifrolumab 300 mg group – placebo group).

Influenza and herpes zoster categories include serious and non-serious events. Patients with events classified in multiple AESI categories are counted once in each category. The definition of each pool and details of treatment groups within each pool are described in SAP Section 2.2.1.

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

An AE during treatment is defined as an AE with a date of onset ≥ day of first ever dose of IP and ≤ minimum ((last dosing date + 28 days), end of study date, death date).

Adverse events are coded using MedDRA version 22.1.

Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category. Patients with events in more than one category are counted once in each of those categories. Any AE by intensity was counted once by maximum reported intensity. The patient’s duration of exposure by intensity is the time from first dose of IP up to the start of the event with maximum reported intensity, and this duration of exposure is applied across all of the intensity categories.

The EAIR per 100 PY is defined as the number of patients with the specific event divided by the total exposure time in years and then multiplied by 100. The exposure time is defined as from the date of first administration of IP to the date of first event, death, end of treatment + 28 days, or end of study, whichever comes first.

AE Adverse event; AESI Adverse event of special interest; CI Confidence interval; DAE Adverse event leading to discontinuation of IP; EAIR Exposure-adjusted incidence rate; IP Investigational product; n Number of patients with an event; N Number of patients in treatment group; NC Not calculated; PT Preferred term; PY Patient-years; SAE Serious adverse events; SAP Statistical analysis plan; SLE Systemic lupus erythematosus.

主要併合解析及び副次併合解析での試験期間中の有害事象の概要は、第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.2.1.3.1 を参照のこと。

2.7.4.2.1.1.2 全般的な有害事象：長期併合解析

長期併合解析における有害事象の発現状況の評価に基づくアニフロルマブ 300 mg の長期投与（1 年超）の安全性プロファイルは、主要併合解析の結果と一致していた（表 12 参照）。

長期併合解析における重篤な有害事象（死亡を含む）の EAIR は、プラセボ群と比較し、アニフロルマブ 300 mg 群で低かった。

長期併合解析における個々の注目すべき有害事象の EAIR は、主要併合解析と同程度であった。

表 12 投与期間中の有害事象の発現状況（長期併合解析：安全性解析対象集団）

AE category	Anifrolumab 300 mg (N = 360)			Placebo (N = 365)			Risk difference [d] (95% CI)
	n (%) patients	Exposure years	EAIR (per 100 PY)	n (%) patients	Exposure years	EAIR (per 100 PY)	
Patients with any AE	336 (93.3)	144.4	232.6	316 (86.6)	151.4	208.8	NC
Any AE with outcome of death	3 (0.8)	872.8	0.3	0	525.8	0	0.3 (-0.4, 1.0)
Any SAE (including events with outcome of death)	78 (21.7)	772.8	10.1	81 (22.2)	471.6	17.2	-7.1 (-11.2, -3.2)
Any DAE	23 (6.4)	871.3	2.6	22 (6.0)	522.4	4.2	-1.6 (-3.8, 0.3)
Any AE related to IP (investigator)	164 (45.6)	560.4	29.3	100 (27.4)	405.2	24.7	NC
Any AE by maximum reported intensity:							
Mild	109 (30.3)	286.2	38.1	133 (36.4)	219.4	60.6	NC
Moderate	172 (47.8)	502.9	34.2	149 (40.8)	353.4	42.2	NC
Severe	55 (15.3)	810.3	6.8	34 (9.3)	506.2	6.7	NC
Any AESI	98 (27.2)	740.4	13.2	56 (15.3)	479.1	11.7	1.5 (-2.3, 5.3)
日和見感染以外の重篤な感染症	35 (9.7)	831.3	4.2	30 (8.2)	502.4	6.0	-1.8 (-4.5, 0.6)
日和見感染	2 (0.6)	871.5	0.2	1 (0.3)	524.8	0.2	0.0 (-0.9, 0.7)
アナフィラキシー	0	872.8	0	0	525.8	0	0
悪性疾患	4 (1.1)	866.8	0.5	4 (1.1)	525.7	0.8	-0.3 (-1.5, 0.5)
帯状疱疹	42 (11.7)	814.1	5.2	11 (3.0)	511.5	2.2	3.0 (0.9, 5.0)
結核（潜伏結核を含む）[a]	18 (5.0)	848.9	2.1	3 (0.8)	522.6	0.6	1.5 (0.3, 2.8)
結核[b]	0	872.8	0	0	525.8	0	0
インフルエンザ	20 (5.6)	846.8	2.4	11 (3.0)	517.7	2.1	0.2 (-1.6, 1.8)

表 12　投与期間中の有害事象の発現状況（長期併合解析：安全性解析対象集団）

AE category	Anifrolumab 300 mg (N = 360)			Placebo (N = 365)			Risk difference [d] (95% CI)
	n (%) patients	Exposure years	EAIR (per 100 PY)	n (%) patients	Exposure years	EAIR (per 100 PY)	
血管炎（非 SLE 性）	0	872.8	0	1 (0.3)	525.6	0.2	-0.2 (-1.1, 0.2)
主要心血管イベント [c]	1 (0.3)	870.4	0.1	0	525.8	0	0.1 (-0.6, 0.6)

Derived from: Table 3.2.1.1.1a in Appendix B, 4-Month Safety Update, Module 5.3.5.3.

[a] Includes the PTs “Latent tuberculosis” and “Mycobacterium tuberculosis complex test positive”.

[b] Includes the PT “Tuberculosis”.

[c] Includes only data from the completed 52-week studies (studies 04 and 05). The CV-EAC adjudication of events in study 09 will not be entered into the clinical database until the end of the study and are not included.

[d] Risk difference is the difference between the EAIRs per 100 PY (anifrolumab 300 mg group – placebo group).

The CV-EAC adjudication of events in study 09 will not be entered into the clinical database until the end of the study and are not included. Any patient with a MACE event represented in the table had that event during either study 04 or study 05.

Influenza and herpes zoster categories include serious and non-serious events. Patients with events classified in multiple AESI categories are counted once in each category. The definition of each pool and details of treatment groups within each pool are described in SAP Section 2.2.1.

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

An AE during treatment is defined as an AE with a date of onset ≥ day of first ever dose of IP and ≤ minimum ((last dosing date + 28 days), end of study date, death date).

Adverse events are coded using MedDRA version 22.1.

Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category. Patients with events in more than one category are counted once in each of those categories. Any AE by intensity was counted once by maximum reported intensity. The patient’s duration of exposure by intensity is the time from first dose of IP up to the start of the event with maximum reported intensity, and this duration of exposure is applied across all of the intensity categories.

The EAIR per 100 PY is defined as the number of patients with the specific event divided by the total exposure time in years and then multiplied by 100. The exposure time is defined as from the date of first administration of IP to the date of first event, death, end of treatment + 28 days, or end of study, whichever comes first.

AE Adverse event; AESI Adverse event of special interest; CI Confidence interval; CV-EAC Cardiovascular Event Adjudication Committee; DAE Adverse event leading to discontinuation of IP; EAIR Exposure-adjusted incidence rate; IP Investigational product; MACE Major adverse cardiovascular events; n Number of patients with an event; N Number of patients in treatment group; PT Preferred term; PY Patient-years; SAE Serious adverse events; SAP Statistical analysis plan; SLE Systemic lupus erythematosus; TB Tuberculosis.

2.7.4.2.1.2　比較的よくみられる有害事象

2.7.4.2.1.2.1　比較的よくみられる有害事象：主要併合解析及び副次併合解析（52 週間投与）

主要併合解析での主な有害事象（いずれかの投与群で発現割合 2%超）を、アニフロルマブ 300 mg 群での発現割合が高い順に表 13 に示す。アニフロルマブ 300 mg 群での主な有害事象（基

本語、発現割合 5%以上）は、上咽頭炎、上気道感染、尿路感染、注入に伴う反応、気管支炎、頭痛、帯状疱疹、背部痛、咳嗽、関節痛、副鼻腔炎、及び嘔吐であった。

プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で発現割合が高かった有害事象（5%以上の差又はアニフロルマブ群で 5%以上かつプラセボ群との差が 2 倍以上）は、上咽頭炎（17.8% vs 11.2%［アニフロルマブ 300 mg 群 vs プラセボ群、以下同様］）、上気道感染（16.9% vs 9.9%）、気管支炎（10.6% vs 4.7%）、帯状疱疹（6.4% vs 1.4%）、及び関節痛（5.6% vs 2.2%）であった。これら 5 つの有害事象を、重症度別に表 14 に示す。

投与期間中にアニフロルマブ 300 mg 群で発現した有害事象の主な器官別大分類は、「感染症および寄生虫症」であった（71.7% vs 57.8%）（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.2.2.1.1 参照）。全般的な感染症の詳細は、2.7.4.2.1.6 項を参照のこと。

表 13　発現割合 2%以上の投与期間中の有害事象（基本語）（主要併合解析：安全性解析対象集団）

	Anifrolumab 300 mg (N = 360)			Placebo (N = 365)		
Preferred Term	n (%) Patients	Exposure years	EAIR per 100 PY	n (%) Patients	Exposure years	EAIR per 100 PY
Patients with any AE above reporting threshold of 2%	275 (76.4)	NC	NC	240 (65.8)	NC	NC
上咽頭炎	64 (17.8)	289.7	22.1	41 (11.2)	296.9	13.8
上気道感染	61 (16.9)	293.2	20.8	36 (9.9)	297.8	12.1
尿路感染	42 (11.7)	304.3	13.8	52 (14.2)	291.8	17.8
注入に伴う反応	41 (11.4)	294.2	13.9	27 (7.4)	296.9	9.1
気管支炎	38 (10.6)	307.2	12.4	17 (4.7)	312.2	5.4
頭痛	26 (7.2)	310.9	8.4	32 (8.8)	302.5	10.6
帯状疱疹	23 (6.4)	314.9	7.3	5 (1.4)	316.0	1.6
背部痛	21 (5.8)	315.4	6.7	16 (4.4)	310.0	5.2
咳嗽	21 (5.8)	312.5	6.7	13 (3.6)	312.6	4.2
関節痛	20 (5.6)	312.9	6.4	8 (2.2)	315.6	2.5
副鼻腔炎	20 (5.6)	314.9	6.4	21 (5.8)	311.2	6.7
嘔吐	18 (5.0)	317.6	5.7	10 (2.7)	313.3	3.2
悪心	16 (4.4)	317.6	5.0	22 (6.0)	307.4	7.2
口腔ヘルペス	15 (4.2)	316.9	4.7	10 (2.7)	312.7	3.2
咽頭炎	14 (3.9)	319.0	4.4	16 (4.4)	310.3	5.2
過敏症	13 (3.6)	317.1	4.1	3 (0.8)	317.4	0.9
肺炎	13 (3.6)	321.2	4.0	12 (3.3)	316.2	3.8
気道感染	13 (3.6)	318.4	4.1	2 (0.5)	317.4	0.6
下痢	11 (3.1)	319.8	3.4	21 (5.8)	309.4	6.8
ウイルス性胃腸炎	11 (3.1)	318.9	3.4	5 (1.4)	316.9	1.6
うつ病	10 (2.8)	320.7	3.1	8 (2.2)	314.7	2.5
不安	9 (2.5)	321.4	2.8	7 (1.9)	315.0	2.2
胃腸炎	9 (2.5)	321.4	2.8	10 (2.7)	314.2	3.2
四肢痛	9 (2.5)	322.3	2.8	2 (0.5)	318.6	0.6
節足動物咬傷	8 (2.2)	322.2	2.5	4 (1.1)	316.7	1.3

表 13　発現割合 2%以上の投与期間中の有害事象（基本語）（主要併合解析：安全性解析対象集団）

Preferred Term	Anifrolumab 300 mg (N = 360)			Placebo (N = 365)		
	n (%) Patients	Exposure years	EAIR per 100 PY	n (%) Patients	Exposure years	EAIR per 100 PY
胃食道逆流性疾患	8 (2.2)	322.1	2.5	11 (3.0)	313.0	3.5
鉄欠乏性貧血	8 (2.2)	323.5	2.5	6 (1.6)	316.0	1.9
末梢性浮腫	8 (2.2)	321.1	2.5	4 (1.1)	317.0	1.3
上腹部痛	7 (1.9)	320.4	2.2	11 (3.0)	313.5	3.5
浮動性めまい	7 (1.9)	321.7	2.2	10 (2.7)	312.4	3.2
発熱	7 (1.9)	322.8	2.2	8 (2.2)	316.4	2.5
インフルエンザ	6 (1.7)	324.3	1.9	8 (2.2)	314.9	2.5
不眠症	6 (1.7)	323.7	1.9	16 (4.4)	311.1	5.1
非心臓性胸痛	6 (1.7)	322.6	1.9	9 (2.5)	314.9	2.9
全身性エリテマトーデス	6 (1.7)	323.7	1.9	9 (2.5)	316.2	2.8
腹痛	5 (1.4)	322.5	1.6	8 (2.2)	315.8	2.5
膀胱炎	4 (1.1)	324.0	1.2	8 (2.2)	314.6	2.5
高血圧	4 (1.1)	323.5	1.2	11 (3.0)	314.0	3.5
胃炎	3 (0.8)	324.9	0.9	9 (2.5)	315.3	2.9
貧血	2 (0.6)	325.0	0.6	9 (2.5)	315.4	2.9

Source: Table 3.2.3.1.1, Appendix 2.7.4.7.1 in Module 5.3.5.3.

The definition of the pool and details of treatment groups within the pool are described in SAP Section 2.2.1.

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

An AE during treatment is defined as an AE with a date of onset ≥ day of first ever dose of IP and ≤ minimum ((last dosing date + 28 days), end of study date, death date).

Adverse events are coded using MedDRA version 22.1.

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

AEs are sorted by descending frequency of PT in the anifrolumab 300 mg group.

The EAIR per 100 PY is defined as the number of patients with the specific event divided by the total exposure time in years and then multiplied by 100. The exposure time is defined as from the date of first administration of IP to the date of first event, death, end of treatment + 28 days, or end of study, whichever comes first.

AEs that are present in > 2% of patients in any treatment group are reported.

AE Adverse event; EAIR Exposure-adjusted incidence rate; IP Investigational product; n Number of patients with an event; N Number of patients in treatment group; NC Not calculated; PT Preferred term; PY Patient-years; SAP Statistical analysis plan.

表 14　重症度別の投与期間中の主な有害事象（基本語）（発現割合 5%以上の差又はアニフロルマブ群で 5%以上かつプラセボ群との差が 2 倍以上）（主要併合解析：安全性解析対象集団）

Preferred Term Max reported intensity	主要併合解析 Anifrolumab 300 mg (N = 360) n (%) patients	主要併合解析 Placebo (N = 365) n (%) patients
上咽頭炎	**64 (17.8)**	**41 (11.2)**
Max reported intensity		
Mild	48 (13.3)	33 (9.0)
Moderate	16 (4.4)	8 (2.2)
Severe	0	0
上気道感染	**61 (16.9)**	**36 (9.9)**
Max reported intensity		
Mild	44 (12.2)	31 (8.5)
Moderate	17 (4.7)	5 (1.4)
Severe	0	0
気管支炎	**38 (10.6)**	**17 (4.7)**
Max reported intensity		
Mild	19 (5.3)	7 (1.9)
Moderate	17 (4.7)	8 (2.2)
Severe	2 (0.6)	2 (0.5)
帯状疱疹	**23 (6.4)**	**5 (1.4)**
Max reported intensity		
Mild	8 (2.2)	0
Moderate	14 (3.9)	5 (1.4)
Severe	1 (0.3)	0
関節痛	**20 (5.6)**	**8 (2.5)**
Max reported intensity		
Mild	15 (4.2)	5 (1.4)
Moderate	5 (1.4)	2 (0.5)
Severe	0	1 (0.3)

Derived from: Table 3.2.4.1 and Table 3.2.5.1, Appendix 2.7.4.7.1 in Module 5.3.5.3.

The definition of each pool and details of treatment groups within each pool are described in SAP Section 2.2.1.

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

An AE during treatment is defined as an AE with a date of onset ≥ day of first ever dose of IP and ≤ minimum ((last dosing date + 28 days), end of study date, death date).

Adverse events are coded using MedDRA version 22.1.

Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category. Patients with events in more than one category are counted once in each of those categories. Any AE by intensity was counted once at the highest intensity level.

AEs are sorted by descending frequency of PT in the anifrolumab 300 mg group.

AE Adverse event; IP Investigational product; n Number of patients with an event; N Number of patients in treatment group and subgroup; SAP Statistical analysis plan.

副次併合解析での主な有害事象は、主要併合解析の結果と同様であった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.2.3.1.1 参照）。アニフロルマブ 300 mg 群（459 例）で発現した主な有害事象（基本語、発現割合 5%以上）は、上咽頭炎（16.3%）、上気道感染（15.5%）、尿路感染（12.0%）、気管支炎（9.8%）、注入に伴う反応（9.4%）、頭痛（8.1%）、帯状疱疹（6.1%）、背部痛（5.2%）、副鼻腔炎（5.2%）、及び咳嗽（5.0%）であった。

プラセボ群（466 例）と比較してアニフロルマブ 300 mg 群（459 例）で発現割合が高かった有害事象（発現割合の差が 5%以上、又はアニフロルマブ群で 5%以上かつプラセボ群との差が 2 倍以上）は、上咽頭炎（16.3% vs 9.4%［アニフロルマブ 300 mg 群 vs プラセボ群、以下同様］）、上気道感染（15.5% vs 9.7%）、気管支炎（9.8% vs 4.3%）、及び帯状疱疹（6.1% vs 1.3%）であった（第 5 部 3.5.3 項、表 3.2.3.1.1 の Page 5 以降及び Appendix 2.7.4.7.1 参照）。

2.7.4.2.1.2.2 比較的よくみられる有害事象：長期併合解析

長期併合解析での主な有害事象（基本語）は、インフルエンザ及び潜伏結核の増加を除き、主要併合解析の結果と同様であった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.2.2.1.1 及び 4-Month Safety Update の Appendix B 表 3.2.2.1.1a 参照）。最長 4 年間の試験期間中、アニフロルマブ 300 mg 群（360 例）で発現した主な有害事象（基本語、発現割合 5%以上）は、上咽頭炎（26.4%）、上気道感染（26.1%）、尿路感染（20.6%）、気管支炎（18.6%）、注入に伴う反応（14.4%）、頭痛（11.7%）、帯状疱疹（11.1%）、背部痛（9.7%）、関節痛（9.4%）、副鼻腔炎（9.4%）、咳嗽（8.9%）、口腔ヘルペス（7.2%）、咽頭炎（6.9%）、悪心（6.9%）、嘔吐（6.9%）、下痢（6.7%）、肺炎（5.8%）、インフルエンザ（5.6%）、及び潜伏結核（5.0%）であった。

2.7.4.2.1.3 死亡

アニフロルマブの臨床開発プログラムに含まれる臨床試験（MI-CP180 試験、02 試験、04 試験、05 試験、06 試験、08 試験、09 試験、1013 試験、及び 1145 試験）全体での死亡は 9 例であった（第 5 部 3.5.3 項、4-Month Safety Update の Appendix B 表 3.2.1.3.2a 参照）。死亡に至った有害事象を発現した患者の主なデータを表 15 に示す。死亡した全患者の症例叙述は、治験総括報告書を参照のこと。

表 15　　死亡に至った有害事象の一覧（安全性解析対象集団）

Study	Age [a]/Sex/Race	IP received	IP at AE or last IP before AE (days [b])	Preferred term name/ verbatim text	First dose to AE (days [c])/last dose to AE (days [d])	First dose to death (days [e])/last dose to death (days [f])	Causally related to IP [g]
Study 1013	6[redacted]/F/W	Ani 1000 mg	Ani 1000 mg (27)	大腸炎/Colitis*	27/27	34/34	Unrelated
Study 1145	5[redacted]/F/O	Placebo/ Ani 1000 mg/ Ani 300 mg	Ani 300 mg (430)	肺炎/Community-acquired pneumonia*	1368/20	1368/20	Related
Study 04	5[redacted]/F/W	Ani 300 mg	Ani 300 mg (219)	肺炎/Pneumonia*	219/24	221/26	Related
Study 05	2[redacted]/F/B	Placebo	Placebo (259)	脳炎/Acute meningoencephalitis	259/36	259/36	Unrelated
Study 05	6[redacted]/F/O	Ani 300 mg	Ani 300 mg (50)	肺炎/Nosocomial pneumonia*	50/22	64/36	Unrelated
Study 09	5[redacted]/F/B	Placebo	Placebo (730)	肺高血圧症/Severe pulmonary hypertension	730/128	792/190	Unrelated
Study 09	5[redacted]/F/W	Placebo	Placebo (1100)	心筋梗塞/ Possible heart attack	1100/37	1100/37	Unrelated
Study 09	6[redacted]/F/W	Ani 300 mg	Ani 300 mg (1021)	血小板減少症/ Thrombocytopenia*	1021/21	1058/58	Unrelated
Study 09	4[redacted]/F/A	Ani 150 mg/ Ani 300 mg	Ani 300 mg (680)	心筋炎/ Myocarditis	1044/34	1053/43	Unrelated

Derived from: Table 3.3.1, Appendix 2.7.4.7.1 and Table 11, 4-Month Safety Update, Module 5.3.5.3.

[a] Age at study entry.

[b] Days is calculated as the AE onset date – the first dose date of the IP patient received at AE (or last IP patient had prior to death if discontinued the treatment).

[c] Days is calculated as the AE onset date – the first dose date of IP (any) patient received.

[d] Days is calculated as the AE onset date – the last dose date of IP (any) patient received.

[e] Days is calculated as the death date – the first dose date of IP (any) patient received.

[f] Days is calculated as the death date – the last dose date of IP (any) patient received.

[g] As judged by the investigator.

* AE during treatment.

Adverse events are coded using MedDRA version 22.1.

AE Adverse event; Ani Anifrolumab; B Black or African American; F Female; IP Investigational product; O Other; W White.

52 週間の第 II 相及び第 III 相プラセボ対照試験（04 試験、05 試験、及び 1013 試験）で 4 例が死亡した。

- 1013 試験のアニフロルマブ 1000 mg 群で、6[redacted] 歳の患者が大腸炎により試験期間中に死亡した。患者は初回投与 26 日後に大腸炎のため入院し、その 8 日後に死亡した。サイトメガロウイルス（CMV）の免疫組織化学染色及び真菌の PAS 染色は陰性であり、CMV 及び単純ヘルペスウイルスに対するポリメラーゼ連鎖反応（PCR）も陰性であった。病歴及び剖検所見に基づき、死因は急性大腸炎及び門脈血栓症に伴うマクロファージ活性化症候群と考えられた。
- 04 試験のアニフロルマブ 300 mg 群で、5[redacted] 歳の患者が肺炎により死亡した。8 回目の投与の 23 日後に重度の肺炎により入院し、その 2 日後に死亡した。死因は重度の肺炎及び SLE による敗血症性ショックと報告された。
- 05 試験のアニフロルマブ 300 mg 群で、6[redacted] 歳の患者が肺炎により死亡した。2 回目の投与 3 日後、患者は過去 1 カ月間の進行性の呼吸困難、腹痛、及び便秘を報告した。不完全な腸閉塞が疑われ、外科的介入は拒否された。患者は約 1 カ月間に 3 つの病院に入院し、肺炎を発症した。挿管による人工呼吸が行われた。2 回目の投与の 35 日後、患者は呼吸状態が悪化し死亡した。
- 05 試験のプラセボ群で、2[redacted] 歳の患者が追跡調査期間中に死亡した（基本語：脳炎）。9 回目の投与 35 日後、患者は 4 日間にわたる頭痛、悪心、嘔吐、及び下痢の悪化により救急外来を受診した。患者は同日死亡し、剖検により急性髄膜脳炎、急性心筋炎、及び肺血栓塞栓症が確認された。

非対照、非盲検、継続投与第 II 相試験（1145 試験）で 1 例が死亡した。

- 1145 試験では、5[redacted] 歳の患者が直近のアニフロルマブ投与（32 回目）の 19 日後に肺炎により死亡した。死亡時点での投与は、アニフロルマブ 300 mg であった。患者は 1013 試験ではプラセボ群に無作為割付けされ、1145 試験ではアニフロルマブ 1000 mg（16 回投与）の投与後、アニフロルマブ 300 mg（16 回投与）に切り替えられた。

継続中の第 III 相プラセボ対照長期安全性継続投与試験（09 試験）では、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で 4 例が死亡した。死亡に至った有害事象を以下に示す。

- プラセボ群の 5[redacted] 歳の患者が、直近の治験薬投与から 37 日後に心筋梗塞により死亡した。患者は自宅で死亡し、対応したパラメディカルスタッフが心筋梗塞の可能性ありと判断した。剖検は行われなかった。
- プラセボ群の 5[redacted] 歳の患者が、直近の治験薬投与（22 回目）から 128 日後に肺高血圧症により死亡した。患者は心血管及び呼吸器障害（基本語：急性心筋梗塞、呼吸窮迫、上室性頻脈、末梢動脈血栓症、血管偽動脈瘤、及び心停止）のため、直近の治験薬投与後に複数回入院した。患者は肺高血圧症の治療を受けて退院し、その後死亡した（22 回目の投与から 189 日後）。
- アニフロルマブ 300 mg 群の 6[redacted] 歳の患者が、直近の治験薬投与（35 回目）から 21 日後に血小板減少症により死亡した。患者は肺炎のため入院し、入院中に血小板減少症を発症した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点では、血小板減少症が死亡に至った有害事象とされたが、その後データベースが変更され、肺炎の転帰が死亡に変更された（第 5 部 3.5.3 項、4-Month Safety Update の Appendix D Patient safety narratives 参照）。データカットオフ時点で本有害事象に関する情報は最終化されていない。

- アニフロルマブ 300 mg 群の 4[redacted]歳の患者が、直近の治験薬投与（37 回目）から 34 日後に心筋炎により死亡した。患者は重篤なインフルエンザ様疾患、心原性ショック、及び心筋炎のため入院した。家族からの報告によると、患者は入院前の数日間、乾性咳嗽、全身倦怠、及び筋肉痛を伴う断続的な発熱を呈していた。患者は心室性頻脈を発現し、意識消失し、体外膜型人工肺（ECMO）及び人工呼吸器が装着された。入院 8 日後に、胸部・腹部コンピュータ断層撮影法（CT）にて両側の肺硬化及び血腫を伴う右血胸を認めた。入院 9 日後、患者は ECMO から離脱し、ショック及び飽和度低下を呈し、死亡した。死因は重篤な心筋炎とされ、重篤なインフルエンザ様疾患及び心原性ショックは死亡時も継続していた。

その他の完了した第 II 相試験（02 試験及び 08 試験）又は第 I 相試験（MI-CP180 試験及び 06 試験）では、死亡例はなかった。

2.7.4.2.1.4 重篤な有害事象（死亡を含む）

主要併合解析、副次併合解析、及び長期併合解析での全般的な重篤な有害事象は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で少なかった。

2.7.4.2.1.4.1 重篤な有害事象：主要併合解析及び副次併合解析（52 週間投与）

主要併合解析では、投与期間中の重篤な有害事象は、プラセボ群（16.4%）と比較してアニフロルマブ 300 mg 群（11.1%）で少なく、EAIR のリスク差は-7.3（95% CI：-13.3、-1.4）であった（表 16 参照）。投与期間中に発現した主な重篤な有害事象（基本語）は、いずれの投与群でも肺炎及び全身性エリテマトーデスであった。基本語別の有害事象では、その他の傾向は認められなかった。3 例以上で報告されたその他の重篤な有害事象は、いずれの投与群でもなかった。

重篤な肺炎は、アニフロルマブ 300 mg 群で 6 例（1.7%）、プラセボ群で 8 例（2.2%）に発現した。アニフロルマブ 300 mg 群の 6 例中 2 例に発現した事象は、死亡に至った有害事象であった。アニフロルマブの臨床開発プログラムでの死亡例の詳細は 2.7.4.2.1.3 項、感染症の有害事象は 2.7.4.2.1.6.1 項を参照のこと。

安全性評価項目の有害事象（基本語）としての全身性エリテマトーデスには、SLE フレア、臨床徴候及び症状の新規発現又は悪化を含む疾患活動性の増加を含めた。重篤な全身性エリテマトーデスは、アニフロルマブ 300 mg 群で 4 例（1.1%）、プラセボ群で 9 例（2.5%）に発現した。52 週間の投与期間中、これらの有害事象の発現時期に、いずれの投与群でも傾向は認められなかった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.4.5.1 参照）。有効性評価項目としてのフレアの解析は、臨床的有効性 2.7.3.3.2.4 項を参照のこと。

副次併合解析で発現した重篤な有害事象は、主要併合解析の結果と同様であった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.4.1.1.1 参照）。1 件以上の重篤な有害事象を発現した患者の割合は、アニフロルマブ 300 mg 群で 11.8%及びプラセボ群で 16.7%であり、EAIR のリスク差は-7.2 であった（95% CI：-12.5、-1.9）。

表 16　アニフロルマブ 300 mg 群で 2 例以上に発現した投与期間中の重篤な有害事象（基本語）（主要併合解析：安全性解析対象集団）

Preferred Term	Anifrolumab 300 mg (N = 360)			Placebo (N = 365)			Risk difference [a] (95% CI)
	n (%) patients	Exposure years	EAIR (per 100 PY)	n (%) patients	Exposure years	EAIR (per 100 PY)	
Patients with any SAE	40 (11.1)	310.8	12.9	60 (16.4)	297.5	20.2	-7.3 (-13.3, -1.4)
肺炎	6 (1.7)	324.6	1.8	8 (2.2)	317.2	2.5	-0.7 (-3.3, 1.8)
全身性エリテマトーデス	4 (1.1)	325.1	1.2	9 (2.5)	316.2	2.8	-1.6 (-4.2, 0.6)
血管浮腫	2 (0.6)	325.2	0.6	0	318.8	0	0.6 (-0.6, 2.2)
虫垂炎	2 (0.6)	325.5	0.6	0	318.8	0	0.6 (-0.6, 2.2)
喘息	2 (0.6)	325.4	0.6	1 (0.3)	318.8	0.3	0.3 (-1.2, 1.9)
胸痛	2 (0.6)	325.4	0.6	0	318.8	0	0.6 (-0.6, 2.2)
ウイルス性胃腸炎	2 (0.6)	325.1	0.6	0	318.8	0	0.6 (-0.6, 2.2)

Derived from: Table 3.4.1.1.1, Appendix 2.7.4.7.1 in Module 5.3.5.3.

[a] Risk difference is the difference between the EAIRs per 100 PY (anifrolumab 300 mg group– placebo group).

The definition of each pool and details of treatment groups within each pool are described in SAP Section 2.2.1.

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

An AE during treatment is defined as an AE with a date of onset ≥ day of first ever dose of IP and ≤ minimum ((last dosing date + 28 days), end of study date, death date).

Adverse events are coded using MedDRA version 22.1.

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

AEs are sorted by descending frequency of PT in the anifrolumab 300 mg group.

The EAIR per 100 PY is defined as the number of patients with the specific event divided by the total exposure time in years and then multiplied by 100. The exposure time is defined as from the date of first administration of IP to the date of first event, death, end of treatment + 28 days, or end of study, whichever comes first.

AE Adverse event; CI Confidence interval; EAIR Exposure-adjusted incidence rate; IP Investigational product; n Number of patients with an event; N Number of patients in treatment group; PT Preferred term; PY Patient-years; SAE Serious adverse event; SAP Statistical analysis plan.

第 II 相及び第 III 相プラセボ対照試験（及びその長期安全性継続投与試験）での重篤な有害事象の一覧を、第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.4.6 に示す。主要併合解析及び副次併合解析でのすべての重篤な有害事象の症例叙述は、第 5 部の各試験の治験総括報告書を参照のこと。

2.7.4.2.1.4.2　重篤な有害事象：長期併合解析

52 週の投与期間の結果と同様に、長期併合解析での重篤な有害事象は、プラセボ群（17.2/100 人・年）と比較してアニフロルマブ 300 mg 群（10.1/100 人・年）で少なく、EAIR のリスク差は −7.1（95% CI：-11.2、-3.2）であった。アニフロルマブ 300 mg 群での主な重篤な有害事象は、肺炎（2.5%）、帯状疱疹（1.7%）、及び全身性エリテマトーデス（1.7%）であった（表 17 参照）。最長 4 年間の投与期間中の重篤な全身性エリテマトーデスの EAIR は、プラセボ群（2.9/100 人・年）と比較してアニフロルマブ 300 mg 群（0.7/100 人・年）で低かった。

投与期間の 1 年ごとの評価では、重篤な有害事象全体の発現割合に投与期間を通じて変化は認められなかった（表 18 参照）。アニフロルマブ 300 mg 群での主な重篤な有害事象の 1 年ごとの評価では、発現割合は投与期間を通じて一定であった。

表 17　アニフロルマブ 300 mg 群で 2 例以上に発現した投与期間中の重篤な有害事象（基本語）（長期併合解析：安全性解析対象集団）

Preferred Term	Anifrolumab 300 mg (N = 360)			Placebo (N = 365)			Risk difference [a] (95% CI)
	n (%) patients	Exposure years	EAIR (per 100 PY)	n (%) patients	Exposure years	EAIR (per 100 PY)	
Patients with any SAE	78 (21.7)	772.8	10.1	81 (22.2)	471.6	17.2	-7.1 (-11.2, -3.2)
肺炎	9 (2.5)	863.8	1.0	10 (2.7)	518.7	1.9	-0.9 (-2.6, 0.4)
帯状疱疹	6 (1.7)	866.6	0.7	0	525.8	0	0.7 (-0.0, 1.5)
全身性エリテマトーデス	6 (1.7)	868.0	0.7	15 (4.1)	518.5	2.9	-2.2 (-4.1, -0.9)
喘息	3 (0.8)	866.7	0.3	1 (0.3)	525.8	0.2	0.2 (-0.7, 0.9)
非心臓性胸痛	3 (0.8)	867.6	0.3	1 (0.3)	525.8	0.2	0.2 (-0.7, 0.8)
腎盂腎炎	3 (0.8)	868.3	0.3	0	525.8	0	0.3 (-0.4, 1.0)
急性腎障害	2 (0.6)	871.5	0.2	2 (0.5)	523.6	0.4	-0.2 (-1.2, 0.5)
急性呼吸不全	2 (0.6)	871.9	0.2	0	525.8	0	0.2 (-0.5, 0.8)
血管浮腫	2 (0.6)	870.9	0.2	0	525.8	0	0.2 (-0.5, 0.8)
虫垂炎	2 (0.6)	870.2	0.2	0	525.8	0	0.2 (-0.5, 0.8)
胸痛	2 (0.6)	872.2	0.2	0	525.8	0	0.2 (-0.5, 0.8)
冠動脈疾患	2 (0.6)	869.5	0.2	0	525.8	0	0.2 (-0.5, 0.8)
憩室炎	2 (0.6)	872.1	0.2	0	525.8	0	0.2 (-0.5, 0.8)
胃腸炎	2 (0.6)	867.8	0.2	2 (0.5)	524.0	0.4	-0.2 (-1.2, 0.5)
ウイルス性胃腸炎	2 (0.6)	869.2	0.2	0	525.8	0	0.2 (-0.5, 0.8)
インフルエンザ	2 (0.6)	870.9	0.2	1 (0.3)	525.1	0.2	0.0 (-0.9, 0.7)
ヘルペス後神経痛	2 (0.6)	872.8	0.2	0	525.8	0	0.2 (-0.5, 0.8)
血小板減少症	2 (0.6)	870.1	0.2	0	525.8	0	0.2 (-0.5, 0.8)
尿路感染	2 (0.6)	870.8	0.2	2 (0.5)	524.3	0.4	-0.2 (-1.2, 0.5)
子宮平滑筋腫	2 (0.6)	871.2	0.2	0	525.8	0	0.2 (-0.5, 0.8)

Derived from: Table 3.4.1.1.1a in Appendix B, 4-Month Safety Update, Module 5.3.5.3.

[a] Risk difference is the difference between the EAIRs per 100 PY (anifrolumab 300 mg group– placebo group).

The definition of each pool and details of treatment groups within each pool are described in SAP Section 2.2.1.

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

An AE during treatment is defined as an AE with a date of onset ≥ day of first ever dose of IP and ≤ minimum ((last dosing date + 28 days), end of study date, death date).

Adverse events are coded using MedDRA version 22.1.

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

AEs are sorted by descending frequency of PT in the anifrolumab 300 mg group.

The EAIR per 100 PY is defined as the number of patients with the specific event divided by the total exposure time in years and then multiplied by 100. The exposure time is defined as from the date of first administration of IP to the date of first event, death, end of treatment + 28 days, or end of study, whichever comes first.

AE Adverse event; CI Confidence interval; EAIR Exposure-adjusted incidence rate; IP Investigational product; n Number of patients with an event; N Number of patients in treatment group; PT Preferred term; PY Patient-years; SAE Serious adverse event; SAP Statistical analysis plan.

表 18　期間別の投与期間中の重篤な有害事象（基本語）（長期併合解析：安全性解析対象集団）

Preferred Term	Time interval	Anifrolumab 300 mg (N = 360)			Placebo (N = 365)		
		n/N' (%) patients	Exposure years	EAIR (per 100 PY)	n/N' (%) patients	Exposure years	EAIR (per 100 PY)
Patients with any SAE	Total	78/360 (21.7)	772.8	10.1	81/365 (22.2)	471.6	17.2
	Year 1	40/360 (11.1)	310.3	12.9	60/365 (16.4)	296.6	20.2
	Year 2	29/277 (10.5)	234.8	12.3	15/174 (8.6)	97.0	15.5
	Year 3	24/237 (10.1)	198.3	12.1	11/90 (12.2)	69.5	15.8
	Year 4+	1/157 (0.6)	91.2	1.1	2/51 (3.9)	31.7	6.3

Derived from: Table 3.4.5.2a in Appendix B, 4-Month Safety Update, Module 5.3.5.3.

The definition of each pool and details of treatment groups within each pool are described in SAP Section 2.2.1.

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

An AE during treatment is defined as an AE with a date of onset ≥ day of first ever dose of IP and ≤ minimum ((last dosing date + 28 days), end of study date, death date).

Adverse events are coded using MedDRA version 22.1.

Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category. Patients with events in more than one category are counted once in each of those categories. AEs in the same category onset in different time intervals are summarized in each of the time intervals. The Total row may contain events that occurred after 52 weeks.

N' is the number of patients staying in on-treatment period at the beginning of the interval.

The EAIR per 100 PY is defined as the number of patients with the specific event in each time interval divided by the total exposure time in years and then multiplied by 100. The exposure time in an interval is defined as from the start date of the interval to the date of first event, death, end of treatment + 28 days, end of the interval, or end of study, whichever comes first.

AE adverse event; EAIR Exposure-adjusted incidence rate; IP Investigational product; n Number of patients with an event; N Number of patients in treatment group; PT Preferred term; SAE Serious adverse event; SAP Statistical analysis plan.

2.7.4.2.1.5　治験薬の投与中止に至った有害事象

主要併合解析、副次併合解析、及び長期併合解析のいずれにおいても有害事象による治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低く、各投与群及び各試験間で同程度であった。

2.7.4.2.1.5.1　治験薬の投与中止に至った有害事象：主要併合解析及び副次併合解析（52 週間投与）

主要併合解析での投与中止に至った有害事象の発現割合は、アニフロルマブ 300 mg 群（4.7%）及びプラセボ群（4.9%）ともに低く、同程度であった。また、発現が集中する器官別大分類又は基本語はなかった（表 19 参照）。治験薬の投与中止に至った主な有害事象の器官別大分類別は「感染症および寄生虫症」であり、このうち発現割合が高かった基本語はなかった。

副次併合解析での治験薬の投与中止に至った有害事象は、主要併合解析の結果と同様であった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.5.1.1 参照）。

表 19　投与期間中の治験薬の投与中止に至った有害事象（器官別大分類及び基本語）（主要併合解析：安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Anifrolumab 300 mg (N = 360)			Placebo (N = 365)			Risk difference [a] (95% CI)
	n (%) patients	Exposure years	EAIR per 100 PY	n (%) patients	Exposure years	EAIR per 100 PY	
Patients with any DAE	**17 (4.7)**	**325.0**	**5.2**	**18 (4.9)**	**317.5**	**5.7**	**-0.4 (-4.1, 3.2)**
感染症および寄生虫症	**7 (1.9)**	**325.7**	**2.1**	**3 (0.8)**	**318.6**	**0.9**	**1.2 (-0.8, 3.5)**
帯状疱疹	2 (0.6)	325.9	0.6	0	318.8	0	0.6 (-0.6, 2.2)
急性副鼻腔炎	1 (0.3)	326.0	0.3	0	318.8	0	0.3 (-0.9, 1.7)
気管支炎	1 (0.3)	326.0	0.3	0	318.8	0	0.3 (-0.9, 1.7)
憩室炎	1 (0.3)	326.0	0.3	0	318.8	0	0.3 (-0.9, 1.7)
マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	1 (0.3)	325.9	0.3	0	318.8	0	0.3 (-0.9, 1.7)
肺炎	1 (0.3)	326.0	0.3	2 (0.5)	318.7	0.6	-0.3 (-2.0, 1.1)
上気道感染	1 (0.3)	326.0	0.3	0	318.8	0	0.3 (-0.9, 1.7)
胃腸炎	0	326.0	0	1 (0.3)	318.7	0.3	-0.3 (-1.8, 0.9)
神経系障害	**4 (1.1)**	**325.9**	**1.2**	**0**	**318.8**	**0**	**1.2 (0.0, 3.1)**
頭痛	1 (0.3)	326.0	0.3	0	318.8	0	0.3 (-0.9, 1.7)
片頭痛	1 (0.3)	326.0	0.3	0	318.8	0	0.3 (-0.9, 1.7)
重症筋無力症	1 (0.3)	326.0	0.3	0	318.8	0	0.3 (-0.9, 1.7)
失神	1 (0.3)	326.0	0.3	0	318.8	0	0.3 (-0.9, 1.7)
皮膚および皮下組織障害	**2 (0.6)**	**326.0**	**0.6**	**0**	**318.8**	**0**	**0.6 (-0.6, 2.2)**
血管浮腫	1 (0.3)	326.0	0.3	0	318.8	0	0.3 (-0.9, 1.7)
斑状出血	1 (0.3)	326.0	0.3	0	318.8	0	0.3 (-0.9, 1.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1 (0.3)**	**325.9**	**0.3**	**2 (0.5)**	**318.7**	**0.6**	**-0.3 (-2.0, 1.1)**
顔面浮腫	1 (0.3)	325.9	0.3	0	318.8	0	0.3 (-0.9, 1.7)
インフルエンザ様疾患	0	326.0	0	2 (0.5)	318.7	0.6	-0.6 (-2.3, 0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**1 (0.3)**	**326.0**	**0.3**	**1 (0.3)**	**318.8**	**0.3**	**-0.0 (-1.5, 1.4)**
Ｂ細胞性リンパ腫	1 (0.3)	326.0	0.3	0	318.8	0	0.3 (-0.9, 1.7)
子宮癌	0	326.0	0	1 (0.3)	318.8	0.3	-0.3 (-1.8, 0.9)
腎および尿路障害	**1 (0.3)**	**325.9**	**0.3**	**1 (0.3)**	**318.8**	**0.3**	**-0.0 (-1.5, 1.4)**
腎炎	1 (0.3)	325.9	0.3	0	318.8	0	0.3 (-0.9, 1.7)
ループス腎炎	0	326.0	0	1 (0.3)	318.8	0.3	-0.3 (-1.8, 0.9)
生殖系および乳房障害	**1 (0.3)**	**326.0**	**0.3**	**3 (0.8)**	**318.5**	**0.9**	**-0.6 (-2.5, 0.9)**
子宮頚部上皮異形成	1 (0.3)	326.0	0.3	2 (0.5)	318.6	0.6	-0.3 (-2.0, 1.1)
子宮付属器嚢胞	0	326.0	0	1 (0.3)	318.7	0.3	-0.3 (-1.8, 0.9)
心臓障害	**0**	**326.0**	**0**	**1 (0.3)**	**318.8**	**0.3**	**-0.3 (-1.8, 0.9)**
心房細動	0	326.0	0	1 (0.3)	318.8	0.3	-0.3 (-1.8, 0.9)

表 19　投与期間中の治験薬の投与中止に至った有害事象（器官別大分類及び基本語）（主要併合解析：安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Anifrolumab 300 mg (N = 360)			Placebo (N = 365)			Risk difference [a] (95% CI)
	n (%) patients	Exposure years	EAIR per 100 PY	n (%) patients	Exposure years	EAIR per 100 PY	
免疫系障害	**0**	**326.0**	**0**	**1 (0.3)**	**318.8**	**0.3**	**-0.3 (-1.8, 0.9)**
過敏症	0	326.0	0	1 (0.3)	318.8	0.3	-0.3 (-1.8, 0.9)
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**326.0**	**0**	**1 (0.3)**	**318.8**	**0.3**	**-0.3 (-1.8, 0.9)**
注入に伴う反応	0	326.0	0	1 (0.3)	318.8	0.3	-0.3 (-1.8, 0.9)
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**326.0**	**0**	**4 (1.1)**	**318.6**	**1.3**	**-1.3 (-3.2, -0.1)**
全身性エリテマトーデス	0	326.0	0	4 (1.1)	318.6	1.3	-1.3 (-3.2, -0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**326.0**	**0**	**1 (0.3)**	**318.8**	**0.3**	**-0.3 (-1.8, 0.9)**
肺胞出血	0	326.0	0	1 (0.3)	318.8	0.3	-0.3 (-1.8, 0.9)

Derived from: Table 3.5.1.1, Appendix 2.7.4.7.1 in Module 5.3.5.3.

[a] Risk difference is the difference between the EAIRs per 100 PY (anifrolumab 300 mg group– placebo group).

The definition of each pool and details of treatment groups within each pool are described in SAP Section 2.2.1.

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

An AE during treatment is defined as an AE with a date of onset ≥ day of first ever dose of IP and ≤ minimum ((last dosing date + 28 days), end of study date, death date).

Adverse events are coded using MedDRA version 22.1.

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

AEs are sorted by descending frequency of SOC and PT in the anifrolumab group.

The EAIR per 100 PY is defined as the number of patients with the specific event divided by the total exposure time in years and then multiplied by 100. The exposure time is defined as from the date of first administration of IP to the date of first event, death, end of treatment + 28 days, or end of study, whichever comes first.

AE Adverse event; CI Confidence interval; DAE Adverse event leading to discontinuation of IP; EAIR Exposure-adjusted incidence rate; IP Investigational product; n Number of patients with an event; N Number of patients in treatment group; PT Preferred term; PY Patient-years; SAP Statistical analysis plan; SOC System organ class.

2.7.4.2.1.5.2　治験薬の投与中止に至った有害事象：長期併合解析

長期併合解析では、治験薬の投与中止に至った有害事象の経時的な増加を示すエビデンスは認められなかった。長期併合解析での治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、52 週投与での結果と同様に、アニフロルマブ 300 mg 群（2.6/100 人・年）及びプラセボ群（4.2/100 人・年）ともに低く、両投与群で同程度であった（第 5 部 3.5.3 項、4-Month Safety Update 表 13 参照）。

2.7.4.2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析：感染症

アニフロルマブの免疫調節作用機序から、アニフロルマブの臨床開発プログラムでの注目すべき有害事象として感染症を選択した。注目すべき有害事象のカテゴリーとして、日和見感染以外の重篤な感染症、日和見感染、帯状疱疹、結核（潜伏結核を含む）、及びインフルエンザについて解析した。感染症全般は注目すべき有害事象には含めなかったが、補足的な解析として考察する。

主要併合解析及び副次併合解析（52 週間投与）

主要併合解析では、投与期間中に発現した感染症全般を器官別大分類「感染症および寄生虫症」で評価した。感染症の発現割合は、プラセボ群（57.8%）と比較してアニフロルマブ 300 mg 群（71.7%）で高かった（表 20 参照）。発現した感染症の重症度は、いずれの投与群でもほとんどが軽度又は中等度であり（表 20 参照）、重篤な有害事象や治験薬の投与中止に至った有害事象ではなかった。アニフロルマブ 300 mg 群及びプラセボ群での全体的な感染症の発現割合の差は、肺炎（両投与群で同程度）を除く、呼吸器系の感染症（軽度及び中等度）及び帯状疱疹の発現割合の差に起因していた（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.2.5.1 参照）。

重篤な感染症の発現割合は、両投与群で同程度であった。器官別大分類「感染症および寄生虫症」に分類される重篤な有害事象を 1 件以上発現した患者は、アニフロルマブ 300 mg 群で 16 例（4.4%）、プラセボ群で 22 例（6.0%）であった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.4.1.1 参照）。2.7.4.2.1.6.1 項及び 2.7.4.2.1.6.2 項で述べるとおり、日和見感染以外の重篤な感染症及び日和見感染の発現割合も両投与群で同程度であった。

表 20 器官別大分類「感染症および寄生虫症」の重症度別の発現割合（主要併合解析：安全性解析対象集団）

System organ class	Maximum reported intensity	Anifrolumab 300 mg (N = 360)			Placebo (N = 365)		
		n (%) Patients	Exposure years	EAIR (per 100 PY)	n (%) Patients	Exposure years	EAIR (per 100 PY)
感染症および寄生虫症	All	258 (71.7)	170.0	151.8	211 (57.8)	200.2	105.4
	Mild	148 (41.1)	186.4	79.4	125 (34.2)	205.3	60.9
	Moderate	98 (27.2)	273.9	35.8	78 (21.4)	274.6	28.4
	Severe	12 (3.3)	322.8	3.7	8 (2.2)	315.7	2.5

Derived from: Table 3.2.2.1.1 and Table 3.2.5.1, Appendix 2.7.4.7.1 in Module 5.3.5.3.

The definition of the pool and details of treatment groups within the pool are described in SAP Section 2.2.1.

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

An AE during treatment is defined as an AE with a date of onset ≥ day of first ever dose of IP and ≤ minimum ((last dosing date + 28 days), end of study date, death date).

Adverse events are coded using MedDRA version 22.1.

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

The EAIR per 100 PY is defined as the number of patients with the specific event divided by the total exposure time in years and then multiplied by 100. The exposure time is defined as from the date of first administration of IP to the date of first event, death, end of treatment + 28 days, or end of study, whichever comes first.

AE Adverse event; EAIR Exposure-adjusted incidence rate; IP Investigational product; n Number of patients with an event; N Number of patients in treatment group and subgroup; PY Patient-years; SAP Statistical analysis plan.

副次併合解析での投与期間中に発現した感染症（器官別大分類「感染症および寄生虫症」に含まれる有害事象）の発現割合は、プラセボ群（55.4%、EAIR：99.9/100 人・年）と比較してアニフロルマブ 300 mg 群（69.7%、EAIR：141.8/100 人・年）で高かった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.2.2.1.1 参照）。主要併合解析と同様に、この発現割合の差は肺炎（両投与群で同程度）を除く、呼吸器系の軽度及び中等度の感染症及び帯状疱疹の発現割合の差に起因していた（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.2.5.1 を参照）。

長期併合解析

長期併合解析での感染症（器官別大分類「感染症および寄生虫症」に含まれる有害事象）の EAIR は、52 週間の主要併合解析の結果と同程度であった。主要併合解析での EAIR は、アニフロルマブ 300 mg 群で 151.8/100 人・年及びプラセボ群で 105.4/100 人・年であったが、長期併合解析では、アニフロルマブ 300 mg 群で 107.6/100 人・年及びプラセボ群で 91.6/100 人・年と低下した（第 5 部 3.5.3 項、4-Month Safety Update 表 14 参照）。

2.7.4.2.1.6.1 日和見感染以外の重篤な感染症

安全性併合解析での日和見感染以外の重篤な感染症の定義は、器官別大分類の「感染症および寄生虫症」に分類され、重篤の基準に該当し、日和見感染の基準に該当しないすべての有害事象とした（2.7.4.1.1.4.3 項参照）。

主要併合解析及び副次併合解析（52 週間投与）

主要併合解析での日和見感染以外の重篤な感染症の発現割合は、アニフロルマブ 300 mg 群及びプラセボ群で同程度であった（表 21 参照）。最も多く発現した日和見感染以外の重篤な感染症（基本語）は肺炎で、発現割合はアニフロルマブ 300 mg 群（1.7%）及びプラセボ群（2.2%）で同程度であった。基本語別のその他の日和見感染以外の重篤な感染症で、いずれかの投与群で 3 例以上の患者で発現した有害事象はなかった。

治験薬の投与中止に至った日和見感染以外の重篤な感染症の投与期間中の発現は少なかった（各群 2 件）。その内訳は、アニフロルマブ 300 mg 群の 1 例に発現した憩室炎、3 例（アニフロルマブ 300 mg 群 1 例、プラセボ群 2 例）に発現した肺炎であった。

副次併合解析での日和見感染以外の重篤な感染症の発現割合は、アニフロルマブ 300 mg 群で 4.8%（22/459 例）、プラセボ群で 5.6%（26/466 例）であり、主要併合解析と同程度であった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.6.1.1 及び表 3.6.8.1.1 参照）。3 例以上で発現した有害事象（基本語）は、アニフロルマブ 300 mg 群では肺炎（1.7%、8/459 例）及び虫垂炎（0.7%、3/459 例）、プラセボ群では肺炎（1.9%、9/466 例）及び胃腸炎（0.6%、3/466 例）であった。

個々の患者別の詳細を、第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.4.6 及び表 3.6.4 に示す。また、個別有害事象の叙述は 2.7.4.2.3 項を参照のこと。

表 21　投与期間中の日和見感染以外の重篤な感染症（主要併合解析：安全性解析対象集団）

AESI AE category or PT	Anifrolumab 300 mg (N = 360) n (%) patients	Exposure years	EAIR (per 100 PY)	Placebo (N = 365) n (%) patients	Exposure years	EAIR (per 100 PY)	Risk Difference [a] (95% CI)
日和見感染以外の重篤な感染症							
Any SAE (including fatal events)	16 (4.4)	320.6	5.0	22 (6.0)	310.5	7.1	-2.1 (-6.0, 1.7)
Any DAE	2 (0.6)	326.0	0.6	2 (0.5)	318.7	0.6	-0.0 (-1.7, 1.6)
Any AE by maximum reported intensity:							
Mild	1 (0.3)	320.6	0.3	0	310.5	0	NC
Moderate	8 (2.2)	321.4	2.5	15 (4.1)	310.5	4.8	NC
Severe	7 (1.9)	324.5	2.2	7 (1.9)	315.7	2.2	NC
Any AE by PT:							
肺炎	6 (1.7)	324.6	1.8	8 (2.2)	317.2	2.5	-0.7 (-3.3, 1.8)
虫垂炎	2 (0.6)	325.5	0.6	0	318.8	0	0.6 (-0.6, 2.2)
ウイルス性胃腸炎	2 (0.6)	325.1	0.6	0	318.8	0	0.6 (-0.6, 2.2)
四肢膿瘍	1 (0.3)	325.5	0.3	0	318.8	0	0.3 (-0.9, 1.7)
気管支炎	1 (0.3)	325.7	0.3	1 (0.3)	318.8	0.3	-0.0 (-1.5, 1.4)
蜂巣炎	1 (0.3)	325.5	0.3	0	318.8	0	0.3 (-0.9, 1.7)
憩室炎	1 (0.3)	326.0	0.3	0	318.8	0	0.3 (-0.9, 1.7)
胃腸炎	1 (0.3)	326.0	0.3	2 (0.5)	317.4	0.6	-0.3 (-2.0, 1.1)
陰部ヘルペス	1 (0.3)	325.5	0.3	0	318.8	0	0.3 (-0.9, 1.7)
帯状疱疹	1 (0.3)	325.2	0.3	0	318.8	0	0.3 (-0.9, 1.7)
ウイルス性髄膜炎	1 (0.3)	326.0	0.3	0	318.8	0	0.3 (-0.9, 1.7)
急性腎盂腎炎	1 (0.3)	325.3	0.3	0	318.8	0	0.3 (-0.9, 1.7)
尿路感染	1 (0.3)	325.8	0.3	1 (0.3)	318.6	0.3	-0.0 (-1.5, 1.4)
膿瘍	0	326.0	0	1 (0.3)	318.8	0.3	-0.3 (-1.8, 0.9)
精巣上体炎	0	326.0	0	1 (0.3)	318.6	0.3	-0.3 (-1.8, 0.9)
インフルエンザ	0	326.0	0	1 (0.3)	318.1	0.3	-0.3 (-1.8, 0.9)
大腸感染	0	326.0	0	1 (0.3)	318.7	0.3	-0.3 (-1.8, 0.9)
髄膜炎	0	326.0	0	1 (0.3)	318.5	0.3	-0.3 (-1.8, 0.9)
慢性中耳炎	0	326.0	0	1 (0.3)	318.8	0.3	-0.3 (-1.8, 0.9)
骨盤内感染	0	326.0	0	1 (0.3)	318.8	0.3	-0.3 (-1.8, 0.9)
歯周炎	0	326.0	0	1 (0.3)	317.9	0.3	-0.3 (-1.8, 0.9)
術後創感染	0	326.0	0	1 (0.3)	318.8	0.3	-0.3 (-1.8, 0.9)
敗血症	0	326.0	0	2 (0.5)	317.3	0.6	-0.6 (-2.3, 0.5)
敗血症性ショック	0	326.0	0	1 (0.3)	318.8	0.3	-0.3 (-1.8, 0.9)
唾液腺炎	0	326.0	0	1 (0.3)	318.4	0.3	-0.3 (-1.8, 0.9)
副鼻腔炎	0	326.0	0	1 (0.3)	318.2	0.3	-0.3 (-1.8, 0.9)
上気道感染	0	326.0	0	1 (0.3)	317.9	0.3	-0.3 (-1.8, 0.9)

Derived from: Table 3.6.8.1.1 and Table 3.6.1.1, Appendix 2.7.4.7.1 in Module 5.3.5.3.

[a] Risk difference is the difference between the EAIRs per 100 PY (anifrolumab 300 mg group– placebo group).

Patients with events classified in multiple AESI categories are counted once in each category.

The definition of each pool and details of treatment groups within each pool are described in SAP Section 2.2.1.

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

An AE during treatment is defined as an AE with a date of onset ≥ day of first ever dose of IP and ≤ minimum ((last dosing date + 28 days), end of study date, death date).

Adverse events are coded using MedDRA version 22.1.

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

AEs are sorted by descending frequency of PT in the anifrolumab 300 mg group.

The EAIR per 100 PY is defined as the number of patients with the specific event divided by the total exposure time in years and then multiplied by 100. The exposure time is defined as from the date of first administration of IP to the date of first event, death, end of treatment + 28 days, or end of study, whichever comes first.

AE Adverse event; AESI Adverse event of special interest; CI Confidence interval; DAE Adverse event leading to discontinuation of IP; EAIR Exposure-adjusted incidence rate; IP Investigational product; n Number of patients with an event; N Number of patients in treatment group; NC Not calculated; PT Preferred term; PY Patient-years; SAE Serious adverse events; SAP Statistical analysis plan.

長期併合解析

52 週間の結果と同様に、長期併合解析での日和見感染以外の重篤な感染症のリスクは、アニフロルマブ 300 mg 群及びプラセボ群で同程度であった（第 5 部 3.5.3 項、4-Month Safety Update の Appendix B 表 3.6.8.1.1a 参照）。最も多く発現した日和見感染以外の重篤な感染症（基本語）は肺炎で、発現割合はアニフロルマブ 300 mg 群（2.5%）及びプラセボ群（2.7%）で同程度であった（第 5 部 3.5.3 項、4-Month Safety Update 表 15 参照）。アニフロルマブ 300 mg 群で 3 例以上の患者で発現したその他の日和見感染以外の重篤な感染症は、帯状疱疹（1.7%、6 例）及び腎盂腎炎（0.8%、3 例）であった。その他の日和見感染以外の重篤な感染症（基本語）で、いずれかの投与群で 3 例以上の患者で発現した有害事象はなかった。

長期併合解析での日和見感染以外の重篤な感染症の EAIR は、アニフロルマブ 300 mg 群で 4.2/100 人・年、プラセボ群で 6.0/100 人・年であり、1 年ごとの評価では、いずれの投与群でも経時的な変化は認められなかった（表 22 参照）。

表 22　期間別の投与期間中の日和見感染以外の重篤な感染症（長期併合解析：安全性解析対象集団）

AESI Category Year	Anifrolumab 300 mg (N = 360)			Placebo (N = 365)		
	n/N' (%) patients	Exposure years	EAIR (per 100 PY)	n/N' (%) patients	Exposure years	EAIR (per 100 PY)
日和見感染以外の重篤な感染症, Total	35/360 (9.7)	831.3	4.2	30/365 (8.2)	502.4	6.0
Year 1	16/360 (4.4)	320.0	5.0	22/365 (6.0)	309.5	7.1
Year 2	10/277 (3.6)	243.3	4.1	5/174 (2.9)	100.4	5.0
Year 3	10/237 (4.2)	204.6	4.9	4/90 (4.4)	72.3	5.5
Year 4+	0/157	91.3	0	0/51	32.5	0

Derived from: Table 3.6.3.2a in Appendix B, 4-Month Safety Update, Module 5.3.5.3.

The definition of each pool and details of treatment groups in each pool are described in SAP Section 2.2.1.
If not stated otherwise, percentages are based upon all patients in the safety analysis set within the respective pool and treatment group.
An AE during treatment is defined as an AE with a date of onset ≥ day of first ever dose of IP and ≤ minimum ((last dosing date + 28 days), end of study date, death date).
Adverse events are coded using MedDRA version 22.1.
Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category. Patients with events in more than one category are counted once in each of those categories. AEs in the same category onset in different time intervals are summarized in each of the time intervals. The Total row may contain events that occurred after 52 weeks.
N' is the number of patients staying in on-treatment period at the beginning of the interval.
The EAIR per 100 PY is defined as the number of patients with the specific event in each time interval divided by the total exposure time in years and then multiplied by 100. The exposure time in an interval is defined as from the start date of the interval to the date of first event, death, end of treatment + 28 days, end of the interval, or end of study, whichever comes first.
AE Adverse event; AESI Adverse event of special interest; EAIR Exposure-adjusted incidence rate; n Number of patients with an event; N Number of patients in treatment group; PY Patient-years; SAP Statistical analysis plan.

2.7.4.2.1.6.2 日和見感染

注目すべき有害事象である日和見感染には、重篤な有害事象と非重篤な有害事象の両方を含めた。

主要併合解析及び副次併合解析（52 週間投与）

主要併合解析の 52 週投与では、1 例の日和見感染が報告された。当該事象はアニフロルマブ 300 mg 群で発現した非重篤なマイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染（基本語）で、治験薬の投与中止に至った（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.6.1.1 参照）。

副次併合解析では、2 例の日和見感染が新たに含まれた。当該事象はいずれもプラセボ群での発現で、1 例は非重篤な有害事象（基本語：中咽頭カンジダ症）（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.6.1.1 参照）であった。もう 1 例は重篤な有害事象（基本語：クリプトコッカス性髄膜炎）であり、直前の治験薬投与から 32 日後に発現した（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.6.4 参照）。

個々の患者別の詳細を、第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.4.6 及び表 3.6.4 に示す。また、個別有害事象の叙述は 2.7.4.2.3 項を参照のこと。

長期併合解析

長期併合解析での日和見感染は、52 週投与でのマイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染に加えて、アニフロルマブ 300 mg 群の 1 例（基本語：眼部単純ヘルペス、非重篤）及びプラセボ群の 1 例（基本語：呼吸器モニリア症、非重篤）に発現した（第 5 部 3.5.3 項、4-Month Safety Update 表 16 参照）。

2.7.4.2.1.6.3 帯状疱疹

帯状疱疹は規定の基本語（2.7.4.1.1.4.3 項参照）に基づき特定し、重篤な有害事象と非重篤な有害事象の両方を含めた。

主要併合解析及び副次併合解析（52 週間投与）

主要併合解析では、52 週間の試験期間中の皮膚症状を呈する帯状疱疹のリスクは、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。帯状疱疹を発現した患者は、アニフロルマブ 300 mg 群で 23 例（6.4%）及びプラセボ群で 5 例（1.4%）であった（表 23 参照）。

投与期間中に帯状疱疹を発現したアニフロルマブ 300 mg 群の 23 例のうち、22 例は軽度又は中等度であった（表 23 参照）。アニフロルマブ 300 mg 群の 1 例に重篤な帯状疱疹が発現し、2 例が帯状疱疹により治験薬の投与中止に至った。プラセボ群の帯状疱疹は、5 例すべて非重篤で、治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。発現した帯状疱疹は、いずれの投与群でもすべて消失した。アニフロルマブ 300 mg 群の 9 例及びプラセボ群の 1 例は、回復したが後遺症が残った（詳細は第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.3 Listing 162.1 参照）。ほとんどの患者（アニフロルマブ 300 mg 群全例及びプラセボ群 3/5 例）が抗ウイルス薬の投与を受けていた。

52 週間の期間別の投与期間中の帯状疱疹を、表 24 に示す。アニフロルマブ 300 mg 群では、約半数（12/23 例）が投与後 12 週以内に発現した。52 週間の投与期間中の有害事象の持続期間にパターンは認められず、アニフロルマブ 300 mg 群及びプラセボ群での差も示されなかった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.2 図 3.6.7.3.1 参照）。

主要併合解析の人口統計学的特性、ベースライン時の疾患特性、又は SLE 関連併用薬別に行った部分集団解析の結果、帯状疱疹の発現例に明らかな傾向は認められなかった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.2 図 3.8.11.9 参照）。

表 23　投与期間中の帯状疱疹（主要併合解析：安全性解析対象集団）

Herpes zoster AEs	Anifrolumab 300 mg (N = 360)			Placebo (N = 365)			Risk difference [d] (95% CI)
	n (%) patients	Exposure years	EAIR per 100 PY	n (%) patients	Exposure years	EAIR per 100 PY	
Any AE	23 (6.4)	314.9	7.3	5 (1.4)	316.0	1.6	NC
Any AE with outcome of death	0	326.0	0	0	318.8	0	0
Any SAE (including events with outcome of death)	1 (0.3)	325.2	0.3	0	318.8	0	0.3 (-0.9, 1.7)
Any DAE	2 (0.6)	325.9	0.6	0	318.8	0	0.6 (-0.6, 2.2)
Any AE by maximum reported intensity							
Mild	8 (2.2)	314.9	2.5	0	316.0	0	NC
Moderate	14 (3.9)	318.9	4.4	5 (1.4)	316.0	1.6	NC
Severe	1 (0.3)	326.0	0.3	0	318.8	0	NC
Any cutaneous (localized) herpes zoster [a, e]	18 (5.0)	316.6	5.7	5 (1.4)	316.0	1.6	NC
Any cutaneous disseminated herpes zoster [b, e]	2 (0.6)	324.7	0.6	0	318.8	0	NC
Any visceral disseminated herpes zoster [c, e]	0	326.0	0	0	318.8	0	NC

Derived from: Table 3.6.7.1.1, Appendix 2.7.4.7.1 in Module 5.3.5.3.

[a] Cutaneous is defined as ≤ 3 contiguous dermatomes (unilateral).

[b] Cutaneous disseminated is defined as > 3 contiguous dermatomes (unilateral) OR “Skip lesions” – involving non-contiguous dermatomes OR bilateral distribution rather than unilateral.

[c] Visceral disseminated is defined as visceral complications, including pneumonitis, hepatitis, and meningoencephalitis.

[d] Risk difference is the difference between the EAIRs per 100 PY (anifrolumab 300 mg group – placebo group).

[e] Classifications were according to the information given by the study investigator in the eCRF. For details on the variables used to classify the herpes zoster events, refer to Section 5.1.1.1 of the SAP in Module 5.3.5.3. Only events meeting the SAP classification criteria were counted in these categories.

For any cases involving the globe of the eye that are reported as ophthalmic herpes zoster: If the ophthalmic herpes zoster presents as retinitis/retinal necrosis/progressive outer retinal necrosis, which involve the retina that is essentially the optic nerve and so part of the central nervous system, these cases would be categorized as visceral disseminated herpes zoster.

The definition of each pool and details of treatment groups within each pool are described in SAP Section 2.2.1.

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

An AE during treatment is defined as an AE with a date of onset ≥ day of first dose of IP and ≤ minimum ((last dosing date + 28 days), end of study date, death date).

Adverse events are coded using MedDRA version 22.1.

Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category. Patients with events in more than one category are counted once in each of those categories. Any AE by intensity was counted once by maximum reported intensity. The patient's duration of exposure by intensity is the time from first dose of IP up to the start of the event with maximum reported intensity, and this duration of exposure is applied across all of the intensity categories.

The EAIR per 100 patient-years is defined as the number of patients with the specific event divided by the total exposure time in years and then multiplied by 100. The exposure time is defined as from the date of first administration of IP to the date of first event, death, end of treatment + 28 days, or end of study, whichever comes first.

AE Adverse event; CI Confidence interval; DAE Adverse event leading to discontinuation of IP; EAIR Exposure-adjusted incidence rate; IP Investigational product; n Number of patients with an event; N Number of patients in treatment group; NC Not calculated; PY Patient-years; SAE Serious adverse event; SAP Statistical analysis plan.

表 24　　期間別の投与期間中の帯状疱疹（主要併合解析：安全性解析対象集団）

AESI Category	Time interval	Anifrolumab 300 mg (N = 360) n/N' (%) patients	Placebo (N = 365) n/N' (%) patients
帯状疱疹	Total	23/360 (6.4)	5/365 (1.4)
	≤ Week 12	12/360 (3.3)	1/365(0.3)
	Weeks 12-24	2/346 (0.6)	2/349 (0.6)
	Weeks 24-36	5/325 (1.5)	1/325 (0.3)
	Weeks 36-48	3/311 (1.0)	1/299 (0.3)
	Weeks 48-52	1/298 (0.3)	0/279

Derived from: Table 3.6.3.1, Appendix 2.7.4.7.1 in Module 5.3.5.3.

The herpes zoster category includes both serious and non-serious events.

The definition of each pool and details of treatment groups in each pool are described in SAP Section 2.2.1

An AE during treatment is defined as an AE with a date of onset ≥ day of first ever dose of IP and ≤ minimum ((last dosing date + 28 days), end of study date, death date).

Adverse events are coded using MedDRA version 22.1.

Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category. AEs in the same category onset in different time intervals are summarized in each of the time intervals. The Total row may contain events that occurred after 52 weeks.

N' is the number of subjects staying in on-treatment period at the beginning of the interval.
AE Adverse event; AESI Adverse event of special interest; IP Investigational product; n Number of patients with an event; N Number of patients in treatment group; SAP Statistical analysis plan.

副次併合解析での帯状疱疹は、アニフロルマブ 300 mg 群で 28 例（6.1%）及びプラセボ群で 6 例（1.3%）であり、主要併合解析と同程度であった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.6.7.1.1 参照）。1013 試験では、アニフロルマブ 300 mg 群の 1 例に重篤な帯状疱疹及び横断性脊髄炎が発現した（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.4.6 及び第 5 部 3.5.1 項、1013 試験の治験総括報告書 12.2.3.6 項も参照のこと）。

個々の患者別の詳細を、第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.6.7.5 に示す。また、個別有害事象の叙述は 2.7.4.2.3 項を参照のこと。

<u>長期併合解析</u>

長期併合解析でも、アニフロルマブ投与による帯状疱疹のリスク上昇が認められた。帯状疱疹はアニフロルマブ 300 mg 群で 42 例（11.7%、EAIR：5.2/100 人・年）及びプラセボ群で 11 例（3.0%、EAIR：2.2/100 人・年）に発現した（第 5 部 3.5.3 項、4-Month Safety Update 表 17 参照）。アニフロルマブ 300 mg 群での帯状疱疹の EAIR は、投与開始後 52 週目までで最も高く（7.3/100 人・年）、投与後 2 年時から 4 年時に減少した（4.1、3.9、及び 2.2/100 人・年）（表 25 参照）。主要併合解析と同様に、長期併合解析（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日カットオフ）でも有害事象の持続期間（発現から消失まで）に群間差は認められなかった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.2 図 3.6.7.4.1 参照）。

長期併合解析におけるアニフロルマブ 300 mg 群での帯状疱疹は、ほとんど（42 例中 37 例）が軽度又は中等度であった。重篤な帯状疱疹は、アニフロルマブ 300 mg 群の 8 例（2.2%、EAIR：0.9/100 人・年）に発現した。治験薬の投与中止に至った帯状疱疹は、アニフロルマブ 300 mg 群の 3 例（0.8%、EAIR：0.3/100 人・年）に発現した（第 5 部 3.5.3 項、4-Month Safety Update 表 17 参照）。

表 25　　期間別の投与期間中の帯状疱疹（長期併合解析：安全性解析対象集団）

AESI Category Year	Anifrolumab 300 mg (N = 360)			Placebo (N = 365)		
	n/N' (%) patients	Exposure years	EAIR (per 100 PY)	n/N' (%) patients	Exposure years	EAIR (per 100 PY)
帯状疱疹, Total	42/360 (11.7)	814.1	5.2	11/365 (3.0)	511.5	2.2
Year 1	23/360 (6.4)	314.1	7.3	5/365 (1.4)	315.0	1.6
Year 2	10/277 (3.6)	243.5	4.1	3/174 (1.7)	100.5	3.0
Year 3	8/237 (3.4)	205.5	3.9	2/90 (2.2)	72.5	2.8
Year 4+	2/157 (1.3)	90.6	2.2	1/51 (2.0)	32.0	3.1

Derived from: Table 3.6.3.2a in Appendix B, 4-Month Safety Update, Module 5.3.5.3.
Herpes zoster category includes serious and non-serious events.
The definition of each pool and details of treatment groups in each pool are described in SAP Section 2.2.1.
If not stated otherwise, percentages are based upon all patients in the safety analysis set within the respective pool and treatment group.
An AE during treatment is defined as an AE with a date of onset ≥ day of first ever dose of IP and ≤ minimum ((last dosing date + 28 days), end of study date, death date).
Adverse events are coded using MedDRA version 22.1.

Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category. AEs in the same category onset in different time intervals are summarized in each of the time intervals.

N' is the number of patients staying in on-treatment period at the beginning of the interval.

The EAIR per 100 patient-years is defined as the number of patients with the specific event in each time interval divided by the total exposure time in years and then multiplied by 100. The exposure time in an interval is defined as from the start date of the interval to the date of first event, death, end of treatment + 28 days, end of the interval, or end of study, whichever comes first.

AE Adverse event; AESI Adverse event of special interest; EAIR Exposure-adjusted incidence rate; IP Investigational product; n Number of patients with an event; N Number of patients in treatment group; PY Patient-years; SAP Statistical analysis plan.

個々の患者別の詳細を、第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.6.7.5 に示す。また、個別有害事象の叙述は 2.7.4.2.3 項を参照のこと。

2.7.4.2.1.6.4 結核（潜伏結核を含む）

アニフロルマブの臨床開発プログラムでは、いずれの試験でも活動性結核の報告はなかった。

SLE 患者は、一般的に結核の発症リスクが高い（Cheng et al 2019、Balbi et al 2018）。第 II 相及び第 III 相プラセボ対照試験（1013 試験、04 試験、及び 05 試験）では、患者の選択基準として、潜伏結核が適切に治療されたこと又は潜伏結核の治療が開始されていることが記録されている場合を除き、活動性結核又は潜伏結核がないこととした（第 5 部 3.5.1 項、04 試験の治験総括報告書 5.3.1 項及び 05 試験の治験総括報告書 5.3.1 項、1013 試験の治験総括報告書 9.3.1 項参照）。

インターフェロンγ遊離試験（IGRA）であるクォンティフェロン TB ゴールド（QFT-G）検査は、結核菌感染（潜伏結核感染及び活動性結核の両方を含む）の診断の補助となる血液検査である。第 II 相及び第 III 相プラセボ対照試験では、スクリーニング時及び投与 52 週目に全患者に対し結核検査を実施した。スクリーニング時の検査結果が陽性又は判定不能であった患者は、治験薬の初回投与前に別の基準（再検査、胸部 X 線検査等）を満たしていなければならないこととした。

スクリーニング時から投与 52 週目の検査までの期間は、各来院時に治験担当医師が結核の徴候及び症状の有無を評価し、治験薬投与前に結核質問票（04 試験及び 05 試験）又は臨床評価質問票（1013 試験）に記入することとした（第 5 部 3.5.1 項、04 試験の治験総括報告書 Appendix 12.1.2 の eCRF 見本、第 5 部 3.5.1 項、1013 試験の治験総括報告書 Appendix 16.1.1 治験実施計画書第 3 版 5.2.16 項参照）。第 III 相試験では、活動性結核の徴候や症状がない場合の試験期間中の IGRA 陽性は、潜伏結核の注目すべき有害事象として記録した。

主要併合解析及び副次併合解析（52 週間投与）

主要併合解析では、試験期間中の潜伏結核（基本語）が 6 例に発現した。内訳は、アニフロルマブ 300 mg 群が 4 例（1.1%、EAIR：1.1/100 人・年）及びプラセボ群が 2 例（0.5%、EAIR：0.6/100 人・年）であった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.2.1.3.1 参照）。

上記データには、治験薬投与開始前に実施したスクリーニング時の IGRA 検査のみで陽性と判定された患者は含めなかった。これらの患者の詳細は、第 5 部 3.5.1 項、各試験の治験総括報告書を参照のこと。04 試験及び 05 試験の結核質問票の結果は、第 5 部 3.5.1 項、各試験の治験総括報告書 Appendix 12.2.7.3.1 を参照のこと。

副次併合解析での試験期間中の潜伏結核の発現割合は、主要併合解析と同程度であった。潜伏結核の有害事象は、アニフロルマブ 300 mg 群で 6 例（1.3%、EAIR：1.3/100 人・年）及びプラセボ群で 3 例（0.6%、EAIR：0.7/100 人・年）に発現した（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.2.1.3.1 参照）。

長期併合解析

アニフロルマブ 300 mg の最長 4 年間の投与では、活動性結核の発現はなかった。長期併合解析では、投与期間中の潜伏結核の有害事象の発現割合が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。潜伏結核の EAIR は、アニフロルマブ 300 mg 群で 2.1/100 人・年、プラセボ群で 0.6/100 人・年であり、リスク差は 1.5（95% CI：0.3、2.8）であった（第 5 部 3.5.3 項、4-Month Safety Update 表 19 参照）。

アニフロルマブ 300 mg 群での投与期間中の潜伏結核の EAIR は、1 年ごとの評価で増加傾向が認められた（表 26 参照）。

表 26　　期間別の投与期間中の潜伏結核（長期併合解析：安全性解析対象集団）

AESI Category Preferred Term Year	Anifrolumab 300 mg (N = 360)			Placebo (N = 365)		
	n/N' (%) patients	Exposure years	EAIR (per 100 PY)	n/N' (%) patients	Exposure years	EAIR (per 100 PY)
結核（潜伏結核を含む）						
Latent TB, Total	18/360 (5.0)	848.9	2.1	3/365 (0.8)	522.6	0.6
Year 1	4/360 (1.1)	324.3	1.2	1/365 (0.3)	317.8	0.3
Year 2	5/277 (1.8)	243.3	2.1	1/174 (0.6)	101.3	1.0
Year 3	6/237 (2.5)	205.1	2.9	1/90 (1.1)	72.9	1.4
Year 4+	3/157 (1.9)	88.9	3.4	0/51	32.5	0

Derived from: Table 3.6.3.2a in Appendix B, 4-Month Safety Update, Module 5.3.5.3.

The definition of each pool and details of treatment groups in each pool are described in SAP Section 2.2.1.

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

An AE during treatment is defined as an AE with a date of onset ≥ day of first ever dose of IP and ≤ minimum ((last dosing date + 28 days), end of study date, death date).

Adverse events are coded using MedDRA version 22.1.

Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category. AEs in the same category onset in different time intervals are summarized in each of the time intervals.

N' is the number of patients staying in on-treatment period at the beginning of the interval.

The EAIR per 100 patient-years is defined as the number of patients with the specific event in each time interval divided by the total exposure time in years and then multiplied by 100. The exposure time in an interval is defined as from the start date of the interval to the date of first event, death, end of treatment + 28 days, end of the interval, or end of study, whichever comes first.

AE Adverse event; AESI Adverse event of special interest; EAIR Exposure-adjusted incidence rate; IP Investigational product; n Number of patients with an event; N Number of patients in treatment group; PY Patient-years; SAP Statistical analysis plan; TB Tuberculosis.

2.7.4.2.1.6.5　インフルエンザ

注目すべき有害事象としてのインフルエンザは基本語のインフルエンザと定義し、重篤な有害事象と非重篤な有害事象の両方を含めた（2.7.4.1.1.4.3 項参照）。

主要併合解析及び副次併合解析（52 週間投与）

主要併合解析での投与期間中のインフルエンザ（基本語）の発現割合は、両投与群で同程度であった。内訳は、アニフロルマブ 300 mg 群で 6 例（1.7%、EAIR：1.9/100 人・年）及びプラセボ群で 8 例（2.2%、EAIR：2.5/100 人・年）であった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.6.1.1 参照）。

副次併合解析でのインフルエンザ（基本語）の発現割合は、主要併合解析と同程度であった。内訳は、アニフロルマブ 300 mg 群で 12 例（2.6%、EAIR：2.9/100 人・年）、プラセボ群で 9 例（1.9%、EAIR：2.3/100 人・年）であった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.6.1.1 参照）。

個々の患者の詳細は、第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.6.4 を参照のこと。

長期併合解析

長期併合解析では、インフルエンザの EAIR はアニフロルマブ 300 mg 群で 2.4/100 人・年、プラセボ群で 2.1/100 人・年と両投与群で同程度（EAIR のリスク差 0.2）であった（第 5 部 3.5.3 項、4-Month Safety Update 表 20 参照）。

2.7.4.2.1.7 器官別又は症候群別有害事象の解析：アナフィラキシー、過敏症、注入に伴う反応

アナフィラキシー、過敏症、及び注入に伴う反応は、2.7.4.1.1.4.3 項に示す方法により特定した。アナフィラキシーは注目すべき有害事象とした。アニフロルマブは蛋白質を含む成分の点滴静注療法であるため、過敏症及び注入に伴う反応も注目すべき有害事象とした。

第 II 相及び第 III 相プラセボ対照試験（1013 試験、04 試験、及び 05 試験）では、アニフロルマブに対する注入に伴う反応の既往歴がない患者に対しては、前投薬を行わなかった。注入に伴う反応の既往歴を有する患者に対しては、患者の負担軽減及び安全性確保のために、IV 投与開始前に抗ヒスタミン剤及び／又はパラセタモール（アセトアミノフェン）の予防的投与を治験担当医師が選択できた。IV 投与開始前のグルココルチコイド（GC）の予防的な投与は禁止した。詳細は、第 5 部 3.5.1 項、04 試験の治験総括報告書 Appendix 16.1.1 治験実施計画書 6.9.1 項及び 05 試験の治験総括報告書 Appendix 16.1.1 治験実施計画書 6.9.1 項、及び 1013 試験の治験総括報告書 Appendix 16.1.1 治験実施計画書 4.5.6.1 項を参照のこと。

2.7.4.2.1.7.1 アナフィラキシー

主要併合解析、副次併合解析、及び長期併合解析では、アニフロルマブ 300 mg 群でのアナフィラキシーの発現はなかった（第 5 部 3.5.3 項、4-Month Safety Update の Appendix B 表 3.6.1.1a 参照）。ただし、05 試験ではアニフロルマブ 150 mg 群で 1 例がアナフィラキシー反応を発現した（2.7.4.2.2.2 項参照）。アニフロルマブの臨床開発プログラムでは、その他のアナフィラキシーの発現はなかった。

2.7.4.2.1.7.2 過敏症

主要併合解析及び副次併合解析（52 週間投与）

主要併合解析では、過敏症に分類された有害事象の発現割合は、プラセボ群（3 例、0.8%）と比較してアニフロルマブ 300 mg 群（12 例、3.3%）で数値的に高かった（表 27 参照）。主要併合解析での過敏症の有害事象は、すべて軽度又は中等度であり、アニフロルマブ 300 mg 群で発現した有害事象は、いずれも無処置で消失又は対症療法により消失した。アニフロルマブ 300 mg

群の 1 例に重篤な過敏症が発現した。当該患者は治療を受け、予防的投与を実施しながら予定通り治験薬の投与を継続した（第 5 部 3.5.1 項、04 試験の治験総括報告書 8.2.4.2 項参照）。プラセボ群の 1 例は、投与中止に至った過敏症を発現した。52 週間の投与期間中に発現した過敏症の有害事象は、すべて投与開始後 24 週間以内に発現した（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.6.5.3 参照）。

副次併合解析での過敏症の発現割合は、主要併合解析と同程度であった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.6.5.1 参照）。

表 27　　投与期間中の過敏症（主要併合解析：安全性解析対象集団）

AE category	Anifrolumab 300 mg (N = 360)			Placebo (N = 365)			Risk difference [b] (95% CI)
	n (%) patients	Exposure years	EAIR per 100 PY	n (%) patients	Exposure years	EAIR per 100 PY	
過敏症 [a]							
Patients with any AE	12 (3.3)	317.1	3.8	3 (0.8)	317.4	0.9	NC
Any AE with outcome of death	0	326.0	0	0	318.8	0	0
Any SAE (including events with outcome of death)	1 (0.3)	325.0	0.3	0	318.8	0	0.3 (-0.9, 1.7)
Any DAE	0	326.0	0	1 (0.3)	318.8	0.3	-0.3 (-1.8, 0.9)
Any AE by maximum reported intensity:							
Mild	8 (2.2)	317.1	2.5	2 (0.5)	317.4	0.6	NC
Moderate	4 (1.1)	324.0	1.2	1 (0.3)	318.2	0.3	NC
Severe	0 (0.0)	326.0	0	0 (0.0)	318.8	0	NC

Derived from: Table 3.6.5.1, Appendix 2.7.4.7.1 in Module 5.3.5.3.

[a] Hypersensitivity excludes those events meeting anaphylaxis criteria.

[b] Risk difference is the difference between the EAIRs per 100 PY (anifrolumab 300 mg group– placebo group).

The definition of each pool and details of treatment groups within each pool are described in SAP Section 2.2.1.

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

An AE during treatment is defined as an AE with a date of onset ≥ day of first ever dose of IP and ≤ minimum ((last dosing date + 28 days), end of study date, death date).

Adverse events are coded using MedDRA version 22.1.

Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category. Patients with events in more than one category are counted once in each of those categories. Any AE by intensity was counted once by maximum reported intensity.

The patient's duration of exposure by intensity is the time from first dose of investigational product up to the start of the event with maximum reported intensity, and this duration of exposure is applied across all of the intensity categories.

The EAIR per 100 PY is defined as the number of patients with the specific event divided by the total exposure time in years and then multiplied by 100. The exposure time is defined as from the date of first administration of IP to the date of first event, death, end of treatment + 28 days, or end of study, whichever comes first.

AE Adverse event; CI Confidence interval; DAE Adverse event leading to discontinuation of IP; EAIR Exposure-adjusted incidence rate; IP Investigational product; n Number of patients with an event; N Number of patients in treatment group; NC Not calculated; PY Patient-years; SAE Serious adverse events; SAP Statistical analysis plan.

第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 に示す安全性併合解析の表（基本語の過敏症及び下層語の過敏症反応に含まれる有害事象）に加え、過敏症に関連する可能性のある他の基本語に不均衡が生じていないことを探索的な検索により確認した。投与期間中の全有害事象を MedDRA SMQ「過敏症」（狭域）で検索し、その結果からさらに投与当日に発現した有害事象を抽出した（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.3 表 158.1 及び表 158.2 参照）。この探索的な検索の結果では、過敏症及び注入に伴う反応の基本語で既に確認されていた不均衡を除き、新たな傾向は認められなかった。

2.7.4.2.1.7.3 注入に伴う反応

主要併合解析の 52 週間の投与期間における注入に伴う反応の発現割合は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で数値的に大きかった（11.4% vs 7.4%、表 28 参照）。注入に伴う反応の重症度は、いずれも軽度又は中等度であり、重篤な有害事象はなかった。治験薬の投与中止に至った注入に伴う反応は、プラセボ群の 1 例に発現し、アニフロルマブ 300 mg 群での発現はなかった。52 週間の投与期間中に発現した注入に伴う反応（基本語）は、ほとんどが投与開始後 24 週間以内に発現した（表 29 参照）。

主要併合解析では、アニフロルマブ 300 mg 群の 39 例に 79 件の注入に伴う反応が認められた。主な症状（発現割合 5%以上）は、頭痛（45.6%）、悪心（22.8%）、嘔吐（7.6%）、及び疲労（5.1%）であった（表 30 参照）。

副次併合解析で注入に伴う反応を 1 件以上発現した患者は、アニフロルマブ 300 mg 群で 43 例（9.4%）、プラセボ群 33 例（7.1%）であった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.6.5.1 参照）。発現した有害事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、主要併合解析と同様に、ほとんどが投与開始後 24 週間以内に発現した（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.2.3.3.1 参照）。

表 28　　投与期間中の注入に伴う反応（主要併合解析：安全性解析対象集団）

AE category	Anifrolumab 300 mg (N = 360)			Placebo (N = 365)			Risk difference [a] (95% CI)
	n (%) patients	Exposure years	EAIR per 100 PY	n (%) patients	Exposure years	EAIR per 100 PY	
注入に伴う反応							
Patients with any AE	41 (11.4)	294.2	13.9	27 (7.4)	296.9	9.1	NC
Any AE with outcome of death	0	326.0	0	0	318.8	0	0
Any SAE (including events with outcome of death)	0	326.0	0	0	318.8	0	0
Any DAE	0	326.0	0	1 (0.3)	318.8	0.3	-0.3 (-1.8, 0.9)
Any AE by maximum reported intensity:							
Mild	29 (8.1)	294.5	9.8	23 (6.3)	297.0	7.7	NC
Moderate	12 (3.3)	317.5	3.8	4 (1.1)	315.4	1.3	NC
Severe	0 (0.0)	326.0	0	0 (0.0)	318.8	0	NC

Derived from: Table 3.6.5.1, Appendix 2.7.4.7.1 in Module 5.3.5.3.

[a] Risk difference is the difference between the EAIRs per 100 PY (anifrolumab 300 mg group– placebo group).

Infusion-related reactions are as reported by the investigators.

The definition of each pool and details of treatment groups within each pool are described in SAP Section 2.2.1.

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

An AE during treatment is defined as an AE with a date of onset ≥ day of first ever dose of IP and ≤ minimum ((last dosing date + 28 days), end of study date, death date).

Adverse events are coded using MedDRA version 22.1.

Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category. Any AE by intensity was counted once by maximum reported intensity.

The patient's duration of exposure by intensity is the time from first dose of investigational product up to the start of the event with maximum reported intensity, and this duration of exposure is applied across all of the intensity categories.

The EAIR per 100 PY is defined as the number of patients with the specific event divided by the total exposure time in years and then multiplied by 100. The exposure time is defined as from the date of first administration of IP to the date of first event, death, end of treatment + 28 days, or end of study, whichever comes first.

AE Adverse event; CI Confidence interval; DAE Adverse event leading to discontinuation of IP; EAIR Exposure-adjusted incidence rate; IP Investigational product; n Number of patients with an event; N Number of patients in treatment group; NC Not calculated; PY Patient-years; SAE Serious adverse events; SAP Statistical analysis plan.

表 29　　期間別の投与期間中の注入に伴う反応（主要併合解析：安全性解析対象集団）

Preferred term Time interval	Anifrolumab 300 mg (N = 360) n/N' (%) patients	Placebo (N = 365) n/N' (%) patients
注入に伴う反応, Total	41/360 (11.4)	27/365 (7.4)
≤ 12 weeks	30/360 (8.3)	22/365 (6.0)
12 - 24 weeks	13/346 (3.8)	10/349 (2.9)
24 - 36 weeks	6/325 (1.8)	3/325 (0.9)
36 - 48 weeks	3/311 (1.0)	2/299 (0.7)
48 - 52 weeks	0/298	1/279 (0.4)

Derived from: Table 3.2.3.3.1, Appendix 2.7.4.7.1 in Module 5.3.5.3.

An AE during treatment is defined as an AE with a date of onset ≥ day of first ever dose of IP and ≤ minimum ((last dosing date + 28 days), end of study date, death date).

Adverse events are coded using MedDRA version 22.1.

Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category. AEs in the same category onset in different time intervals are summarized in each of the time intervals. The Total row may contain events that occurred after 52 weeks.

N' is the number of patients staying in on-treatment period at the beginning of the interval.

AE Adverse event; IP Investigational product; n Number of patients with an event; N Number of patients in treatment group.

表 30　　注入に伴う反応及び関連症状の要約（主要併合解析：安全性解析対象集団）

	Anifrolumab 300 mg (N = 360)	Placebo (N = 365)
Patients with at least one IRR event n (%) [a]	39 (10.8)	26 (7.1)
Total number of IRR events [b]	79	59
IRR symptom (PT) m (%) [c]		

表 30　　注入に伴う反応及び関連症状の要約（主要併合解析：安全性解析対象集団）

	Anifrolumab 300 mg (N = 360)	Placebo (N = 365)
頭痛	36 (45.6)	27 (45.8)
悪心	18 (22.8)	7 (11.9)
嘔吐	6 (7.6)	4 (6.8)
疲労	4 (5.1)	1 (1.7)
浮動性めまい	3 (3.8)	4 (6.8)
体温上昇	2 (2.5)	0
倦怠感	2 (2.5)	2 (3.4)
そう痒症	2 (2.5)	0
腹部不快感	1 (1.3)	0
無力症	1 (1.3)	1 (1.7)
血圧低下	1 (1.3)	0
不快感	1 (1.3)	0
味覚不全	1 (1.3)	1 (1.7)
高血圧	1 (1.3)	0
低血圧	1 (1.3)	1 (1.7)
流涙増加	1 (1.3)	0
錯感覚	1 (1.3)	0
発熱	1 (1.3)	3 (5.1)
鼻炎	1 (1.3)	0
鼻漏	1 (1.3)	0
傾眠	1 (1.3)	0
眼精疲労	0	1 (1.7)
下痢	0	10 (16.9)
多汗症	0	1 (1.7)
感覚鈍麻	0	1 (1.7)
体温調節障害	0	1 (1.7)
回転性めまい	0	1 (1.7)

Derived from: Table 3.6.5.5, Appendix 2.7.4.7.1 in Module 5.3.5.3.

[a] Percentages are based upon all subjects in the safety analysis set. Subjects presenting more than one IRR event are counted only once.

[b] Total number of events reported, including multiple events reported for the same subject. An IRR event with multiple symptoms is only counted once.

[c] Percentages are based upon total number of IRR events. A single IRR event may present more than one symptom reported, and all are included.

The definition of each pool and details of treatment groups within each pool are described in SAP Section 2.2.1.

An IRR is defined as a reaction occurring during the infusion of IP or felt to be temporally related to the infusion within 24 hours of IP administration.

Adverse events are coded using MedDRA version 22.1.

IRR Infusion-related reaction; IP Investigational product; n Number of events; n Number of patients with an event; PT Preferred term; SAP Statistical analysis plan.

2.7.4.2.1.8 器官別又は症候群別有害事象の解析：悪性疾患

前向きコホート研究では、一般集団と比較して SLE 患者で、複数の悪性疾患の標準化罹患比（SIR）の増加が報告されている（Apor et al 2014、Goobie et al 2015）。Bernatsky らの報告では、SLE 患者のすべての悪性疾患の SIR は 1.14（95% CI：1.05、1.23）であり、平均 7.4 年間の追跡調査中に SLE 患者の 3.92%で悪性疾患が認められた（Bernatsky et al 2013）。

本概要では、2.7.4.1.1.4.3 項に示す MedDRA SMQ に基づきアニフロルマブの臨床試験での悪性疾患を特定した。SLE 患者を対象としたアニフロルマブ IV 投与の第 II 相及び第 III 相プラセボ対照試験並びに非対照試験（02 試験、04 試験、05 試験、09 試験、1013 試験、及び 1145 試験）では、アニフロルマブを投与された患者で 14 件の悪性疾患が発現した（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.3 Listing 1 参照）。そのうち 2 例以上で発現した有害事象は、非黒色腫皮膚癌（7 例）及び乳癌（3 例）のみであった。

52 週間の第 III 相試験（04 試験及び 05 試験）のアニフロルマブ群で発現した合計 6 例の悪性疾患のうち、4 例はアニフロルマブの初回投与から 180 日以内の報告であったことから、これらは既存の悪性疾患であった可能性が高い。4 例の内訳は、アニフロルマブ 300 mg 群の扁平上皮癌 2 例（初回投与 31 日後及び 51 日後）、アニフロルマブ 150 mg 群の浸潤性乳癌 1 例（初回投与 113 日後）、及びアニフロルマブ 300 mg 群の B 細胞性リンパ腫 1 例（初回投与 12 日後）であった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.3 Listing 1 参照）。

<u>主要併合解析及び副次併合解析（52 週間投与）</u>

主要併合解析で 52 週間の投与期間中に発現した悪性疾患は、アニフロルマブ 300 mg 群で 5 例（1.4%）及びプラセボ群で 3 例（0.8%）であった（表 31 参照）。アニフロルマブ 300 mg 群（EAIR：1.4/100 人・年）及びプラセボ群（EAIR：0.9/100 人・年）の EAIR のリスク差は、0.6（95% CI：-1.2、2.6）であった。

副次併合解析では、主要併合解析での発現例に加え、1013 試験のアニフロルマブ 300 mg 群で発現した浸潤性乳管癌 1 例が新たに含まれた。副次併合解析全体での悪性疾患を発現した患者は、アニフロルマブ 300 mg 群で 6 例（1.3%）及びプラセボ群で 3 例（0.6%）であった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.6.9.1.1 参照）。副次併合解析でのアニフロルマブ 300 mg 群（EAIR：1.3/100 人・年）及びプラセボ群（EAIR：0.7/100 人・年）の EAIR のリスク差は 0.6（95% CI：-0.8、2.2）であり、主要併合解析と同様であった。

表 31 試験期間中の悪性疾患の種類別の要約（主要併合解析：安全性解析対象集団）

Type of malignancy Preferred term	Anifrolumab 300 mg (N = 360)			Placebo (N = 365)			Risk difference [a] (95% CI)
	n (%) patients	Exposure years	EAIR per 100 PY	n (%) patients	Exposure years	EAIR per 100 PY	
Any malignancy	5 (1.4)	347.6	1.4	3 (0.8)	347.0	0.9	0.6 (-1.2, 2.6)
Non-haematological malignant tumours							
浸潤性乳管癌	1 (0.3)	350.1	0.3	0	348.7	0	0.3 (-0.8, 1.6)
口唇扁平上皮癌	1 (0.3)	350.0	0.3	0	348.7	0	0.3 (-0.8, 1.6)
扁平上皮癌	1 (0.3)	349.2	0.3	0	348.7	0	0.3 (-0.8, 1.6)
カルチノイド腫瘍	0	350.1	0	1 (0.3)	348.1	0.3	-0.3 (-1.6, 0.8)

表 31　　試験期間中の悪性疾患の種類別の要約（主要併合解析：安全性解析対象集団）

Type of malignancy Preferred term	Anifrolumab 300 mg (N = 360)			Placebo (N = 365)			Risk difference [a] (95% CI)
	n (%) patients	Exposure years	EAIR per 100 PY	n (%) patients	Exposure years	EAIR per 100 PY	
子宮頚部扁平上皮癌	0	350.1	0	1 (0.3)	348.4	0.3	-0.3 (-1.6, 0.8)
子宮癌	0	350.1	0	1 (0.3)	347.8	0.3	-0.3 (-1.6, 0.8)
Malignant lymphomas							
B細胞性リンパ腫	1 (0.3)	349.8	0.3	0	348.7	0	0.3 (-0.8, 1.6)
Skin malignant tumours							
皮膚有棘細胞癌	1 (0.3)	349.1	0.3	0	348.7	0	0.3 (-0.8, 1.6)

Derived from: Table 3.6.9.1.1, Appendix 2.7.4.7.1 in Module 5.3.5.3.

[a] Risk difference is the difference between the EAIRs per 100 PY (anifrolumab 300 mg group – placebo group).

The definition of each pool and details of treatment groups within each pool are described in SAP Section 2.2.1.

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

A malignancy during study is defined as a malignancy with a date of onset ≥ day of first dose of IP and ≤ end of study day.

Adverse events are coded using MedDRA version 22.1.

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

The EAIR per 100 PY is defined as the number of patients with the specific event divided by the total exposure time in years and then multiplied by 100. The exposure time is defined as from the date of first administration of IP to the date of first event, death, end of treatment + 28 days, or end of study, whichever comes first.

CI Confidence interval; EAIR Exposure-adjusted incidence rate; IP Investigational product; n Number of patients with an event; N Number of patients in treatment group; PY Patient-years; SAP Statistical analysis plan.

個々の患者の情報は、注目すべき有害事象の一覧表（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.6.4 参照）及び症例叙述（2.7.4.2.3 項参照）に示す。

<u>長期併合解析</u>

長期併合解析での悪性疾患は、アニフロルマブ 300 mg 群で 6 例（1.7%）及びプラセボ群で 5 例（1.4%）に発現した（第 5 部 3.5.3 項、4-Month Safety Update 表 21 参照）。主要併合解析での発現例に加え、長期併合解析ではアニフロルマブ 300 mg 群の基底細胞癌（1 例）、プラセボ群の扁平上皮癌及び乳管内増殖性病変（各 1 例）が新たに含まれた。

長期併合解析では、アニフロルマブの長期投与において悪性疾患の発現割合に変化は認められず、投与期間中に発現した悪性疾患の 1 年ごとの経時的な評価に傾向は認められなかった（表 32 参照）。

表 32　　期間別の投与期間中の悪性疾患及び EAIR（長期併合解析：安全性解析対象集団）

AESI Category Year	Anifrolumab 300 mg (N = 360)			Placebo (N = 365)		
	n/N' (%) patients	Exposure years	EAIR (per 100 PY)	n/N' (%) patients	Exposure years	EAIR (per 100 PY)
悪性疾患, Total	4/360 (1.1)	866.8	0.5	4/365 (1.1)	525.7	0.8
Year 1	3/360 (0.8)	323.5	0.9	3/365 (0.8)	317.6	0.9
Year 2	1/277 (0.4)	246.5	0.4	1/174 (0.6)	102.1	1.0
Year 3	0/237	209.2	0	0/90	73.5	0
Year 4+	0/157	91.3	0	0/51	32.5	0

Derived from: Table 3.6.3.2a in Appendix B, 4-Month Safety Update, Module 5.3.5.3.
The definition of each pool and details of treatment groups in each pool are described in SAP Section 2.2.1.
If not stated otherwise, percentages are based upon all patients in the safety analysis set within the respective pool and treatment group.
An AE during treatment is defined as an AE with a date of onset ≥ day of first ever dose of IP and ≤ minimum ((last dosing date + 28 days), end of study date, death date).
Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category. AEs in the same category onset in different time intervals are summarized in each of the time intervals.
N' is the number of patients staying in on-treatment period at the beginning of the interval.
The EAIR per 100 PY is defined as the number of patients with the specific event in each time interval divided by the total exposure time in years and then multiplied by 100. The exposure time in an interval is defined as from the start date of the interval to the date of first event, death, end of treatment + 28 days, end of the interval, or end of study, whichever comes first.
AE Adverse event; AESI Adverse event of special interest; EAIR Exposure-adjusted incidence rate; IP Investigational product; n Number of patients with an event; N Number of patients in treatment group; PY Patient-years; SAP Statistical analysis plan.

2.7.4.2.1.9　器官別又は症候群別有害事象の解析：主要心血管イベント

主要併合解析では、独立した心血管イベント判定委員会（CV-EAC）が主要心血管イベントを特定した。1013 試験では CV-EAC が設けられなかったため、副次併合解析に含めた 1013 試験の主要心血管イベントは、基本語グループ一覧（2.7.4.1.1.4.3 項参照）により特定した。

主要併合解析では、心血管系リスク因子の既往歴に傾向は認められなかった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 1.5 参照）。

主要併合解析で発現した主要心血管イベントは、1 件のみであった。当該事象はアニフロルマブ 300 mg 群の 1 例（0.3%）に発現した急性冠動脈症候群であり、EAIR は 0.3/100 人・年であった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.2.1.3.1 参照）。

副次併合解析では、主要併合解析での急性冠動脈症候群に加え、3 例の主要心血管イベントが新たに含まれた。当該事象はいずれも 1013 試験のプラセボ群での発現で、虚血性脳卒中が 2 例、脳梗塞が 1 例であった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.6.6.3 参照）。

主要心血管イベントに関して、Appendix 2.7.4.7.1 に示す安全性併合解析の表には、完了した 52 週投与試験（04 試験及び 05 試験）のデータのみを含めた。09 試験での CV-EAC による主要心血管イベントの判定結果は、試験完了時まで臨床データベースには含めないこととした。

2.7.4.2.1.10 器官別又は症候群別有害事象の解析：血管炎（非 SLE 性）

非臨床試験（2.7.4.1.1.3 項参照）において限局性動脈炎の所見が認められたことから、血管炎を評価した。しかし、主要併合解析、副次併合解析、及び長期併合解析でのアニフロルマブ投与患者で、非 SLE 性血管炎の発現はなかった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.2.1.1.1 及び 4-Month Safety Update の Appendix B 表 3.2.1.1.1a 参照）。

2.7.4.2.2 有害事象の解析：その他の投与の比較及び安全性併合解析に含まれないその他の第 I 相及び第 II 相試験

アニフロルマブの申請用量・用量は、IV 投与による 300 mg Q4W である。そのため本概要では、SLE 患者を対象とした第 II 相及び第 III 相プラセボ対照試験で、アニフロルマブ 300 mg とプラセボとの比較を中心に述べてきた。補助的な解析として、その他の投与（アニフロルマブ全用量［150 mg、300 mg、及び 1000 mg］vs プラセボ、アニフロルマブ 150 mg vs プラセボ、及びアニフロルマブ 1000 mg vs プラセボ）も比較し、結果を 2.7.4.2.2.1 項～2.7.4.2.2.3 項に要約した。

2.7.4.2.2.1 全用量（150 mg、300 mg、及び 1000 mg）併合解析

全用量併合解析での全般的な安全性プロファイルは、主要併合解析、副次併合解析、及び長期併合解析と概ね一致していた（表 33 参照）。アニフロルマブ 300 mg vs プラセボでの結果と同様に、全用量併合解析で発現したほとんどの有害事象は、いずれの群でも軽度又は中等度であり、重篤な有害事象の EAIR は、プラセボ群（19.9/100 人・年）と比較してアニフロルマブ全用量群（10.6/100 人・年）で低かった。主要併合解析及び長期併合解析と異なり、全用量併合解析の EAIR はプラセボ群（211.3/100 人・年）と比較しアニフロルマブ全用量群（172.6/100 人・年）で低かった。全用量併合解析での主な有害事象は、アニフロルマブ 300 mg vs プラセボの結果と類似していた（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.2.3.1.3 及び 4-Month Safety Update の Appendix B 表 3.2.6 参照）。

全用量併合解析では、死亡に至った有害事象が 5 例に発現した（表 33 参照）。アニフロルマブの臨床開発プログラムで報告された合計 9 例の死亡（投与期間外の死亡を含む）については、2.7.4.2.1.3 項を参照のこと。

全用量併合解析での注目すべき有害事象のプロファイルは、アニフロルマブ 300 mg vs プラセボの結果と概ね一致していた。帯状疱疹、潜伏結核、及びインフルエンザは、プラセボ群と比較しアニフロルマブ全用量群で多く発現したが、その他の注目すべき有害事象の EAIR はアニフロルマブ全用量群とプラセボ群で同程度であった。活動性結核の発現はなかった。

また、主要併合解析、副次併合解析、及び長期併合解析での発現はなかったが、アニフロルマブ全用量群では、アナフィラキシー1 例（05 試験のアニフロルマブ 150 mg 群、2.7.4.2.2.2 項参照）及び血管炎 3 例が認められた。アニフロルマブ全用量群で発現した血管炎 3 例はいずれも非重篤かつ次の治験薬投与の前までに消失し、治験薬との関連性ありと判断された有害事象はなかった（第 5 部 3.5.2 項、1145 試験の治験総括報告書 8.2.3.6 項、第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.6.4、及び第 5 部 3.5.3 項、4-Month Safety Update の Appendix B 表 3.6.4a 参照）。血管炎 3 例中 2 例の原因は、治験担当医師により感染及び SLE と特定された（第 5 部 3.5.2 項、1145 試験の治験総括報告書 8.2.3.6 項参照）。

なお、血管炎について、第 III 相試験では非 SLE 性のみを注目すべき有害事象としたが、第 II 相試験では注目すべき有害事象として非 SLE 性に限定する制限を設けていなかった。

表 33　投与期間中の有害事象及び EAIR（全用量併合解析：安全性解析対象集団）

AE category	All anifrolumab (N = 837)			Placebo (N = 286)			Risk difference [c] (95% CI)
	n (%) patients	Exposure years	EAIR (per 100 PY)	n (%) patients	Exposure years	EAIR (per 100 PY)	
Patients with any AE	746 (89.1)	432.1	172.6	246 (86.0)	116.4	211.3	NC
Any AE with outcome of death	5 (0.6)	2091.8	0.2	0	429.7	0	0.2 (-0.6, 0.6)
Any SAE (including events with outcome of death)	194 (23.2)	1827.0	10.6	76 (26.6)	381.4	19.9	-9.3 (-13.8, -5.3)
Any DAE	58 (6.9)	2085.0	2.8	28 (9.8)	425.9	6.6	-3.8 (-6.6, -1.7)
Any AE related to IP (investigator)	320 (38.2)	1489.7	21.5	82 (28.7)	328.0	25.0	NC
Any AE by maximum reported intensity:							
Mild	209 (25.0)	725.0	28.8	95 (33.2)	178.0	53.4	NC
Moderate	387 (46.2)	1159.6	33.4	119 (41.6)	281.8	42.2	NC
Severe	150 (17.9)	1868.8	8.0	32 (11.2)	411.2	7.8	NC
Any AESI	228 (27.2)	1747.9	13.0	52 (18.2)	387.6	13.4	-0.4 (-4.4, 3.1)
日和見感染以外の重篤な感染症	88 (10.5)	1968.0	4.5	27 (9.4)	409.1	6.6	-2.1 (-5.1, 0.1)
日和見感染	4 (0.5)	2089.0	0.2	1 (0.3)	428.7	0.2	-0.0 (-1.1, 0.3)
アナフィラキシー	1 (0.1)	2091.9	< 0.1	0	429.7	0	0.0 (-0.8, 0.3)
悪性疾患	8 (1.0)	2081.9	0.4	4 (1.4)	429.6	0.9	-0.5 (-2.0, 0.1)
帯状疱疹	94 (11.2)	1957.5	4.8	9 (3.1)	416.8	2.2	2.6 (0.6, 4.1)
結核（潜伏結核を含む）[a]	31 (3.7)	2050.9	1.5	3 (1.0)	426.5	0.7	0.8 (-0.6, 1.6)
結核 [b]	0	2091.9	0	0	429.7	0	0
インフルエンザ	57 (6.8)	1997.2	2.9	7 (2.4)	423.7	1.7	1.2 (-0.6, 2.4)
血管炎（非 SLE 性）*	3 (0.4)	2087.0	0.1	3 (1.0)	429.5	0.7	-0.6 (-1.9, -0.0)
主要心血管イベント	3 (0.4)	2089.3	0.1	2 (0.7)	428.8	0.5	-0.3 (-1.5, 0.1)

Derived from: Table 3.2.1.1.2a in Appendix B, 4-Month Safety Update, Module 5.3.5.3.

* SLE 性血管炎を含む血管炎を注目すべき有害事象とした第 II 相試験で報告された事象を含む。

[a] Includes the PTs "latent tuberculosis" and "mycobacterium tuberculosis complex test positive".

[b] Includes the PT "tuberculosis".

[c] Risk difference is the difference between the EAIRs per 100 PY (all anifrolumab group – placebo group)

Influenza and herpes zoster categories include serious and non-serious events. Patients with events classified in multiple AESI categories are counted once in each category.

The definition of each pool and details of treatment groups within each pool are described in SAP Section 2.2.2, 2.2.3, and 2.2.4.

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

An AE during treatment is defined as an AE with a date of onset ≥ day of first ever dose of IP and ≤ minimum ((last dosing date + 28 days), end of study date, death date).

Adverse events are coded using MedDRA version 22.1.

Patients with multiple events in the same category are counted only once in that category. Patients with events in more than one category are counted once in each of those categories. Any AE by intensity was counted once by maximum reported intensity. The patient's duration of exposure by intensity is the time from first dose of IP up to the start of the event with maximum reported intensity, and this duration of exposure is applied across all of the intensity categories.

The EAIR rate per 100 patient-years is defined as the number of patients with the specific event divided by the total exposure time in years and then multiplied by 100. The exposure time is defined as from the date of first administration of IP to the date of first event, death, end of treatment + 28 days, or end of study, whichever comes first.

AE Adverse event; AESI Adverse event of special interest; CI Confidence interval; DAE Adverse event leading to discontinuation of IP; EAIR Exposure-adjusted incidence rate; IP Investigational product; MACE major adverse cardiovascular events; n Number of patients with an event; N Number of patients in treatment group; PT Preferred term; PY Patient-years; SAE Serious adverse events; SAP Statistical analysis plan; SLE Systemic lupus erythematosus; TB Tuberculosis.

2.7.4.2.2.2　アニフロルマブ 150 mg vs プラセボ

投与期間中に 1 件以上の有害事象を発現した患者の割合は、プラセボ群（77.7%、143/184 例）と比較してアニフロルマブ 150 mg 群（84.9%、79/93 例）で高かった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.2.1.1.2 参照）。大部分の有害事象は非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止には至らなかった。アニフロルマブ 150 mg 群で主な有害事象（基本語、発現割合 5%以上）は、上気道感染（17.2%）、上咽頭炎（15.1%）、尿路感染（9.7%）、気管支炎（7.5%）、咽頭炎（6.5%）、胃腸炎、帯状疱疹、肺炎、及び副鼻腔炎（各 5.4%）であった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.2.2.1.2 参照）。

投与期間中に 1 件以上の重篤な有害事象を発現した患者の割合は、アニフロルマブ 150 mg 群で 10.8%及びプラセボ群で 16.3%であり、EAIR のリスク差は-6.8（95% CI：-16.0、3.7）であった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.4.1.2 参照）。投与期間中の主な重篤な有害事象は、器官別大分類別では「感染症および寄生虫症」（アニフロルマブ 150 mg 群 3 例［3.2%］、プラセボ群 10 例［5.4%］）、基本語別（発現割合 2%以上）では全身性エリテマトーデス（アニフロルマブ 150 mg 群 2 例［2.2%］、プラセボ群 3 例［1.6%］）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、アニフロルマブ 150 mg 群で 6.5%、プラセボ群で 2.7%であった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.5.1.2 参照）。05 試験では、投与期間中の死亡はアニフロルマブ 150 mg 群及びプラセボ群のいずれでも認められなかったが、追跡調査期間中にプラセボ群の 1 例が死亡（基本語：脳炎）した（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.2.1.3.2 及び表 3.3.1 及び 2.7.4.2.1.3 項参照）。

帯状疱疹の発現割合は、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（5 例［5.4%］vs 3 例［1.6%］）。その他の注目すべき有害事象の発現割合は、アニフロルマブ 150 mg 群及びプラセボ群で同程度であった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.6.1.2 参照）。

05 試験では、アニフロルマブ 150 mg 群の 1 例にアナフィラキシーが発現した。当該患者は治験薬の初回投与時に発疹及びそう痒症を発現し、2 回目の投与時に喘鳴、潮紅、及び呼吸困難が発現し、皮膚症状が再発した。患者はアナフィラキシーの治療を受け、1 日後に回復したと判断された。患者は重篤なアナフィラキシー反応のため、試験を中止した。当該患者の詳細は、第 5 部 3.5.1 項、05 試験の治験総括報告書の症例叙述を参照のこと。

悪性疾患は、アニフロルマブ 150 mg 群の 1 例（基本語：浸潤性乳癌）及びプラセボ群の 1 例（基本語：子宮頚部扁平上皮癌）に発現した。

本投与群の臨床検査値、バイタルサイン、及び身体所見を含むその他の安全性評価項目は、第5部3.5.1項、05試験の治験総括報告書 8項を参照のこと。

2.7.4.2.2.3 アニフロルマブ 1000 mg vs プラセボ

投与期間中に1件以上の有害事象を発現した患者の割合は、プラセボ群（74.3%、75/101例）と比較してアニフロルマブ1000 mg群（82.9%、87/105例）で高かった（第5部3.5.3項、Appendix 2.7.4.7.1 表3.2.1.1.2参照）。有害事象の大部分は非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止には至らなかった。アニフロルマブ1000 mg群の主な有害事象（基本語、発現割合5%以上）は、上咽頭炎（11.4%）、頭痛（11.4%）、上気道感染（9.5%）、帯状疱疹（8.6%）、インフルエンザ（7.6%）、咳嗽（7.6%）、下痢（6.7%）、及び気管支炎（6.7%）であった（第5部3.5.3項、Appendix 2.7.4.7.1 表3.2.3.1.2参照）。

投与期間中に1件以上の重篤な有害事象を発現した患者の割合は、アニフロルマブ1000 mg群で14.3%及びプラセボ群で17.8%であり、EAIRのリスク差は-5.9（95% CI：-18.4、6.3）であった（第5部3.5.3項、Appendix 2.7.4.7.1 表3.4.1.2参照）。投与期間中の重篤な有害事象は、器官別大分類別では「感染症および寄生虫症」（アニフロルマブ1000 mg群5例［4.8%］、プラセボ群4例［4.0%］）、基本語別（アニフロルマブ1000 mg群での発現割合2%以上）では全身性エリテマトーデス（アニフロルマブ1000 mg群3例［2.9%］、プラセボ群5例［5.0%］）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群（5.9%）と比較してアニフロルマブ1000 mg群（8.6%）で数値的に高かった（第5部3.5.3項、Appendix 2.7.4.7.1 表3.5.1.2参照）。1013試験では、投与期間中にアニフロルマブ1000 mg群の1例が死亡（基本語：大腸炎）した。プラセボ群での死亡例はなかった（第5部3.5.3項、Appendix 2.7.4.7.1 表3.2.1.3.2及び表3.3.1並びに2.7.4.2.1.3項参照）。

ほとんどの注目すべき有害事象の発現割合は、アニフロルマブ1000 mg群及びプラセボ群で同程度であった（第5部3.5.3項、Appendix 2.7.4.7.1 表3.6.1.2参照）。帯状疱疹及びインフルエンザ（いずれも基本語）の発現割合は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ1000 mg群で高かった。帯状疱疹は、アニフロルマブ1000 mg群で9例（8.6%）、プラセボ群で1例（1.0%）に発現した。インフルエンザは、アニフロルマブ1000 mg群で8例（7.6%）、プラセボ群で1例（1.0%）に発現した。

本投与群の臨床検査値、バイタルサイン、及び身体所見を含むその他の安全性評価項目は、第5部3.5.1項、1013試験の治験総括報告書 12項を参照のこと。

2.7.4.2.2.4 他の適応症に関する試験及び皮下投与試験

2.7.4.2.2.4.1 他の適応症のアニフロルマブ静脈内投与試験

中等症から重症の重症度を示すSLE患者を対象とした試験に加え、強皮症患者を対象としたアニフロルマブIV投与の試験（MI-CP180試験）を実施した。

<u>強皮症患者を対象とした第Ⅰ相試験：MI-CP180試験</u>

MI-CP180試験は、成人の強皮症患者（34例）を対象に、アニフロルマブを単回及び反復IV投与したときの安全性及び忍容性を検討する非盲検試験であった。6群に、6用量のアニフロルマブ（0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、1.0 mg/kg、3.0 mg/kg、10.0 mg/kg、又は20.0 mg/kg）のいずれか1用量を単回IV投与し、その後3群に3用量（0.3 mg/kg、1.0 mg/kg、又は5.0 mg/kg）のうちのいずれか1用量のアニフロルマブを1週間ごとに4回、反復IV投与した（20.0 mg/kgの単回投与は第9群として投与）。アニフロルマブの安全性及び忍容性は、有害事象及び重篤な有害事象に基

づき評価した。死亡例は認められなかった。1.0 mg/kg 反復投与群の 1 例に重篤な有害事象が発現し、治験担当医師によりアニフロルマブとの関連性ありと判断された。当該事象は慢性骨髄性白血病で、試験終了から 10 カ月後に発現した。このほかに 34 例中 2 例（5.9%）に 3 件の重篤な有害事象が発現したが、治験担当医師により治験薬と関連性なしと判断された。当該事象は 5.0 mg/kg 反復投与群の 1 例で発現した回転性めまい、及び 3.0 mg/kg 単回投与群の 1 例で発現した骨髄炎及び皮膚潰瘍であった。また、3 例に認められた臨床検査値異常が有害事象として報告された。そう痒症及び蕁麻疹を伴う軽度の注入に伴う反応が、5.0 mg/kg 反復投与群の 1 例で認められた。臨床検査項目やその他の安全性評価項目は、いずれもアニフロルマブの投与に関連した傾向は認められなかった。

以上より、アニフロルマブの 0.1～20.0 mg/kg の単回投与、及び 0.3～5.0 mg/kg の反復投与を 1 週間ごとに 4 回実施したときの安全性プロファイルは、概ね許容可能であった。詳細は、第 5 部 3.3.2 項、MI-CP180 試験の治験総括報告書 12 項を参照のこと。

2.7.4.2.2.4.2 アニフロルマブを皮下投与した第 I 相及び第 II 相試験

治験依頼者は、アニフロルマブの IV 投与に加え、患者、介護者、及び医療提供者にとってより利便性の高い投与経路の選択肢となる SC 投与を検討している。

健康被験者を対象としたアニフロルマブ皮下投与の第 I 相試験：D3461C00006 試験

06 試験は、健康被験者を対象に、アニフロルマブを単回 SC 及び IV 投与したときの安全性、忍容性、及び薬物動態を検討した無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験であった（合計 30 例、アニフロルマブ 300 mg SC 投与 6 例、600 mg SC 投与 6 例、300 mg IV 投与 6 例、及びプラセボ投与 12 例）。健康被験者を投与 1 日目から投与 85 日目まで追跡調査し、有害事象、薬物動態、ADA、及び臨床検査値について検討した。有害事象は、アニフロルマブを投与された 18 例中 9 例（50.0%）、プラセボを投与された 12 例中 4 例（33.3%）に発現した。アニフロルマブ投与例での有害事象の重症度は、軽度又は中等度であった。主な有害事象は上気道感染であった。試験期間中、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、及び死亡は認められなかった。

注射部位反応の多くは、軽度又は中等度かつ一過性であった。臨床検査値、バイタルサイン、心電図、身体所見に特記すべき傾向は認められなかった。アニフロルマブ 300 mg 群の 1 例は投与 85 日目に ADA 陽性となったが、その他の健康被験者は、すべての時点で ADA 陰性であった。

以上より、アニフロルマブを SC 及び IV 投与したときの忍容性は、検討したすべての用量で良好であり、本試験期間中に安全性の懸念は生じなかった。詳細は第 5 部 3.3.1 項、06 試験の治験総括報告書 12 項を参照のこと。

SLE 患者を対象としたアニフロルマブ皮下投与の第 II 相試験：D3461C00008 試験

08 試験は、I 型 IFNGS 検査スコアが高値で、標準治療中も活動性の皮膚症状を呈する成人 SLE 患者を対象に、アニフロルマブ 150 mg 及び 300 mg 2 週ごと 1 回投与（Q2W）で 52 週間 SC 投与したときの薬物動態、薬力学、及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。本試験は、初回解析のための最初のデータベースロック（全患者が投与 12 週目を完了後又は治験薬を中止後に実施）まで二重盲検を維持した。その後、アストラゼネカ社内は盲検解除したが、治験担当医師及び患者に対しては試験終了時（投与 60 週目）まで盲検性を維持した。

無作為割付けされた全 36 例が、治験薬を 1 回以上投与された。曝露期間は、ほとんどの患者（80.6%、29/36 例）で 351 日以上であった。08 試験でのアニフロルマブ SC 投与の総曝露量は 22.0 人・年であった。

52 週間の投与期間におけるアニフロルマブ 150 mg 及び 300 mg の Q2W SC 投与での安全性プロファイルは、SLE 患者を対象とした大規模試験のアニフロルマブ 150 mg 及び 300 mg IV 投与での結果と類似していた。1 件以上の有害事象を発現した患者の発現割合は、アニフロルマブ 150 mg 群で 85.7%（12/14 例）、アニフロルマブ 300 mg 群で 84.6%（11/13 例）、及びプラセボ群で 77.8%（7/9 例）であった。アニフロルマブ全用量群での主な有害事象（基本語）は、上気道感染、上咽頭炎、気管支炎、及び頭痛であった。発現した有害事象の重症度は、すべての投与群でほとんどが軽度又は中等度であった。

重篤な有害事象は 6 例に発現し、いずれもアニフロルマブ全用量群（22.2%、6/27 例）の患者であった。有害事象による投与中止例は 5 例で、いずれもアニフロルマブ全用量群であった。試験期間中の死亡はなかった。帯状疱疹が 4 例に発現し、その内訳はアニフロルマブ 150 mg 群で 3 例及びプラセボ群で 1 例であった。発現した帯状疱疹は、すべて局所性で皮膚症状を呈する軽度又は中等度の有害事象であり、患者は一般的な治療により回復した。

臨床検査値、バイタルサイン、身体所見、及び自殺念慮／自殺行為の評価では、臨床的に意義のある傾向又は異常値は特定されなかった。

詳細は第 5 部 3.5.1 項、08 試験の治験総括報告書を参照のこと。

2.7.4.2.3 個別有害事象の叙述

完了した試験でのすべての死亡、死亡以外の重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、及び注目すべき有害事象の症例叙述は、第 5 部の個々の試験の治験総括報告書に含める。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 血液学的検査

主要併合解析（52 週間投与）

ベースライン時及び投与 52 週目の血液学的検査値の平均値は、アニフロルマブ 300 mg 群及びプラセボ群で同程度であった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.9.1 参照）。投与 52 週目におけるベースラインからのシフトテーブルに、臨床的に意義のある群間差は認められなかった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.9.2 参照）。また、そのほかにも、投与 52 週目における臨床的に重要な可能性のあるベースラインからの血液学的検査値の変化の頻度又はパターンに群間差は認められなかった（表 34 参照）。臨床的に重要な可能性のある値の基準は、Integrated Safety Analysis Plan の Appendix A を参照のこと。

長期併合解析

長期併合解析では、アニフロルマブ 300 mg Q4W の長期投与（最長 4 年間）での血液学的検査値の平均変化量は、アニフロルマブ 300 mg 群及びプラセボ群で同程度であった（第 5 部 3.5.3 項、4-Month Safety Update の Appendix B 表 3.9.1a 参照）。長期併合解析では、アニフロルマブ 300 mg を投与した個々の患者で、臨床的に重要な変化は少なかった（表 34 参照）。

表 34　臨床的に重要な可能性のある血液学的検査値の変動（主要併合解析及び長期併合解析：安全性解析対象集団）

Laboratory variable	SI unit	Category	主要併合解析		長期併合解析	
			Anifrolumab 300 mg (N = 360)	Placebo (N = 365)	Anifrolumab 300 mg (N = 360)	Placebo (N = 365)
Hemoglobin	g/L	n	357	357	357	357
		≤ 60 [a]	0	0	0	0
		≥ 200 [a]	0	0	0	0
		TELVC (≤ 70 and decrease from BL ≥ 15) [b]	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
Hematocrit		n	357	357	357	357
		≤ 0.18 [a]	0	0	0	0
		≥ 0.64 [a]	0	0	0	0
		TELVC (≤ 0.21 and decrease from BL ≥ 15%) [b]	0	0	0	0
Leukocytes	GI/L	n	357	357	357	357
		< 1 [a]	0	0	0	0
		≤ 2 [a]	6 (1.7)	15 (4.2)	8 (2.2)	15 (4.2)
		≥ 20 [a]	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
Basophils	GI/L	n	357	357	357	357
		≥ 1.0 [a]	0	0	0	0
		≥ 2.0 [a]	0	0	0	0
Eosinophils	GI/L	n	357	357	357	357
		≥ 1.5 [a]	0	0	1 (0.3)	0
		≥ 5 [a]	0	0	0	0
Monocytes	GI/L	n	357	357	357	357
		≥ 1.4 [a]	3 (0.8)	0	3 (0.8)	0
		≥ 5 [a]	0	0	0	0
Lymphocytes	GI/L	n	357	357	357	357
		≤ 0.25 [a]	3 (0.8)	13 (3.6)	3 (0.8)	13 (3.6)
		≤ 0.5 [a]	37 (10.4)	80 (22.4)	39 (10.9)	85 (23.8)
		≥ 10 [a]	0	0	0	0
Neutrophils	GI/L	n	357	357	357	357
		< 0.5 [a]	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.8)	1 (0.3)
		≥ 20 [a]	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
		TELVC (< 1 and decrease from BL ≥ 0.5) [b]	7 (2.0)	8 (2.2)	9 (2.5)	8 (2.2)
Platelets	GI/L	n	357	357	357	357
		≤ 20 [a]	0	0	1 (0.3)	0
		≥ 600 [a]	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.8)	1 (0.3)
		TELVC (≤ 50 and decrease from BL ≥ 25) [b]	1 (0.3)	0	3 (0.8)	0

Derived from: Table 3.9.3 in Appendix 2.7.4.7.1 and Table 3.9.3a in Appendix B, 4-Month Safety Update, Module 5.3.5.3.

[a] Patients with baseline laboratory values within extended reference limits and any post-baseline laboratory value outside extended reference limits (increase and decrease, respectively).

[b] Patients with baseline laboratory values within extended reference limits and with any post-baseline laboratory value outside criteria for treatment-emergent change.

The definition of each pool and details of treatment groups within each pool are described in SAP Section 2.2.1.
Percentages are based upon patients with both baseline and at least one post-baseline assessment for each laboratory test within the respective pool and treatment group.
Baseline is defined as the last measurement prior to randomization and dose administration on Day 1. For LTE studies, baseline is based on the feeder study.
BL Baseline; LTE Long-term extension; n Number of patients with a measurement at baseline and at least one subsequent measurement; N Number of patients in treatment group; SAP Statistical analysis plan; SI International system of units; TELVC Treatment-emergent laboratory changes.

2.7.4.3.2 血液生化学検査

52 週間の第 III 相試験において、Hy's Law の基準（AST 又は ALT の基準値上限の 3 倍以上の増加及び総ビリルビンの基準値上限の 2 倍以上の増加）に該当した患者は認められなかった。

主要併合解析（52 週間投与）

主要併合解析では、血液生化学検査の平均値にアニフロルマブ 300 mg 群及びプラセボ群間の差はなく、ベースラインからの経時的な変化量に、臨床的に意義のある傾向は認められなかった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.9.1 参照）。また、血清クレアチニン値で評価した腎機能は、ベースライン時から投与 52 週目まで安定していた。

また、投与 52 週目の血液生化学検査項目でも、臨床的に重要な可能性のある変化の頻度及びパターン、又はベースラインからのシフトテーブルに、群間差は認められなかった（表 35、及び第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.9.2 参照）。

長期併合解析

長期併合解析では、アニフロルマブ 300 mg を Q4W の長期投与（最長 4 年間）したときの血液生化学検査値の平均変化量に、臨床的に意義のある傾向は認められなかった（第 5 部 3.5.3 項、4-Month Safety Update の Appendix B 表 3.9.1a 及び表 3.9.4a 参照）。また、血清クレアチニンで評価した腎機能は安定していた（第 5 部 3.5.3 項、4-Month Safety Update の Appendix B 表 3.9.1a 参照）。

最長 4 年間の血液生化学検査項目についても、臨床的に重要な可能性のある変化の頻度及びパターンに、群間差は認められなかった（表 35 参照）。しかし、アニフロルマブ 300 mg 群で血糖値が 7.0 mmol/L 以上であった患者の割合は、52 週投与と比較して長期併合解析で高かった（主要併合解析 4.9%、長期併合解析 7.7%）。プラセボ群では同様の傾向は認められなかった。長期併合解析では、血糖値が 11.1 mmol/L 以上の患者はいずれの群でも少なかった。

表 35 臨床的に重要な可能性のある血液生化学検査値の変動（主要併合解析及び長期併合解析：安全性解析対象集団）

Laboratory variable	SI unit	Category	主要併合解析		長期併合解析	
			Anifrolumab 300 mg (N = 360)	Placebo (N = 365)	Anifrolumab 300 mg (N = 360)	Placebo (N = 365)
Gamma Glutamyl Transferase	U/L	n	358	357	358	357
		≥ 5 × ULN [a]	10 (2.8)	4 (1.1)	11 (3.1)	5 (1.4)
Alanine Aminotransferase	U/L	n	358	357	358	357
		≥ 3 × ULN [a]	8 (2.2)	17 (4.8)	9 (2.5)	21 (5.9)
		≥ 5 × ULN [a]	1 (0.3)	3 (0.8)	1 (0.3)	4 (1.1)

表 35　臨床的に重要な可能性のある血液生化学検査値の変動（主要併合解析及び長期併合解析：安全性解析対象集団）

Laboratory variable	SI unit	Category	主要併合解析		長期併合解析	
			Anifrolumab 300 mg (N = 360)	Placebo (N = 365)	Anifrolumab 300 mg (N = 360)	Placebo (N = 365)
Aspartate Aminotransferase	U/L	n	358	357	358	357
		≥ 3 × ULN [a]	4 (1.1)	8 (2.2)	4 (1.1)	9 (2.5)
		≥ 5 × ULN [a]	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.6)
Alkaline Phosphatase	U/L	n	358	357	358	357
		≥ 3 × ULN [a]	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)
Albumin	g/L	n	358	357	358	357
		≤ 20 [a]	0	0	0	0
		≥ 100 [a]	0	0	0	0
		TELVC (≤ 25 and decrease from BL ≥ 10) [b]	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1(0.3)
		TELVC (≥ 70 and increase from BL ≥ 10) [b]	0	0	0	0
Bilirubin	µmol/L	n	358	357	358	357
		≥ 2 × ULN [a]	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0
Sodium	mmol/L	n	358	357	358	357
		≤ 132 [a]	16 (4.5)	22 (6.2)	19 (5.3)	23 (6.4)
		≥ 152 [a]	0	2 (0.6)	0	2 (0.6)
Potassium	mmol/L	n	358	357	358	357
		≤ 3 [a]	14 (3.9)	13 (3.6)	15 (4.2)	14 (3.9)
		≥ 5.5 [a]	1 (0.3)	4 (1.1)	2 (0.6)	7 (2.0)
Chloride	mmol/L	n	358	357	358	357
		≤ 90 [a]	2 (0.6)	6 (1.7)	2 (0.6)	6 (1.7)
		≥ 120 [a]	0	0	0	0
Glucose	mmol/L	n	287	271	297	274
		≤ 2.5 [a]	0	0	0	0
		≥ 7.0 [a]	14 (4.9)	11 (4.1)	23 (7.7)	15 (5.5)
		≥ 11.1 [a]	1 (0.3)	1 (0.4)	3 (1.0)	2 (0.7)
Urea Nitrogen	mmol/L	n	358	357	358	357
		≥ 18 [a]	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
Creatinine	µmol/L	n	358	357	358	357
		≥ 140 [a]	7 (2.0)	6 (1.7)	9 (2.5)	8 (2.2)
		≥ 190 [a]	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)
Cholesterol	mmol/L	n	279	269	289	273
		≥ 7.25 [a]	12 (4.3)	9 (3.3)	16 (5.5)	12 (4.4)
HDL Cholesterol	mmol/L	n	278	267	289	272
		≤ 0.8 [a]	10 (3.6)	18 (6.7)	14 (4.8)	20 (7.4)
LDL Cholesterol	mmol/L	n	272	263	284	268
		≥ 5.2 [a]	7 (2.6)	6 (2.3)	8 (2.8)	8 (3.0)
Triglycerides	mmol/L	n	277	268	289	273
		≥ 3.6 [a]	8 (2.9)	9 (3.4)	10 (3.5)	9 (3.3)
		≥ 5.4 [a]	1 (0.4)	4 (1.5)	3 (1.0)	4 (1.5)

Derived from: Table 3.9.3 in Appendix 2.7.4.7.1 and Table 3.9.3a in Appendix B, 4-Month Safety Update, Module 5.3.5.3.

[a] Patients with baseline laboratory values within extended reference limits and any post-baseline laboratory value outside extended reference limits (increase and decrease, respectively).

[b] Patients with baseline laboratory values within extended reference limits and with any post-baseline laboratory value outside criteria for treatment-emergent change.

The definition of each pool and details of treatment groups within each pool are described in SAP Section 2.2.1.

Percentages are based upon patients with both baseline and at least one post-baseline assessment for each laboratory test within the respective pool and treatment group.

Baseline is defined as the last measurement prior to randomization and dose administration on Day 1. For LTE studies, baseline is based on the feeder study.

BL Baseline; LTE Long-term extension; n Number of patients with a measurement at baseline and at least one subsequent measurement; N Number of patients in treatment group; SAP Statistical analysis plan; SI International system of units; TELVC Treatment-emergent laboratory changes.

2.7.4.3.3 尿検査

主要併合解析（52 週間投与）

主要併合解析では、投与 52 週目の尿比重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 群及びプラセボ群で同程度であった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.9.1 参照）。尿蛋白／クレアチニン比（UPCR）は、ベースライン時から投与 52 週目まで安定していた（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.9.4 参照）。

また、臨床的に重要な可能性のある UPCR の変化の頻度及びパターンについても、投与 52 週間にわたり投与群間で差は認められなかった（表 36 参照）。

長期併合解析

長期併合解析では、投与終了時の尿比重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 群及びプラセボ群で同程度であった（第 5 部 3.5.3 項、4-Month Safety Update の Appendix B 表 3.9.1a 参照）。投与終了時の UPCR の中央値のベースラインからの変化量は、アニフロルマブ 300 mg 群で-0.12 mg/mmol 及びプラセボ群で 0.46 mg/mmol であった（第 5 部 3.5.3 項、4-Month Safety Update の Appendix B 表 3.9.4a 参照）。臨床的に重要な可能性のある UPCR の変化を示した患者の割合は、アニフロルマブ 300 mg 群で 2.2%及びプラセボ群で 2.8%であった（表 36 参照）。

表 36 臨床的に重要な可能性のある尿蛋白／クレアチニン比の変動（主要併合解析及び長期併合解析：安全性解析対象集団）

Laboratory variable	SI unit	Category	主要併合解析		長期併合解析	
			Anifrolumab 300 mg (N = 360)	Placebo (N = 365)	Anifrolumab 300 mg (N = 360)	Placebo (N = 365)
Protein/creatinine	mg/mmol creatinine	n	356	357	356	357
		≥ 395 [a]	4 (1.1)	8 (2.2)	8 (2.2)	10 (2.8)

Derived from: Table 3.9.3 in Appendix 2.7.4.7.1 and Table 3.9.3a in Appendix B, 4-Month Safety Update, Module 5.3.5.3.

[a] Patients with baseline laboratory values within extended reference limits and any post-baseline laboratory value outside extended reference limits (increase and decrease, respectively).

The definition of each pool and details of treatment groups within each pool are described in SAP Section 2.2.1.

Percentages are based upon patients with both baseline and at least one post-baseline assessment for each laboratory test within the respective pool and treatment group.

Baseline is defined as the last measurement prior to randomization and dose administration on Day 1. For LTE studies, baseline is based on the feeder study.

LTE Long-term extension; n Number of patients with a measurement at baseline and at least one subsequent measurement; N Number of patients in treatment group; SAP Statistical analysis plan; SI International system of units.

2.7.4.4 バイタルサイン、身体所見、及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン：主要併合解析（52 週間投与）

主要併合解析では、血圧又は心拍数の平均値にアニフロルマブ 300 mg 群及びプラセボ群間の差は認められず、投与 52 週目のベースラインからの変化量に臨床的に意義のある傾向は認められなかった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.10.2.1 参照）。また、臨床的に重要な拡張期血圧、収縮期血圧、及び心拍数の変化が認められた患者はいなかった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.10.2.2 参照）。

2.7.4.4.2 心電図検査結果：主要併合解析（52 週間投与）

主要併合解析では、臨床的に重要な心電図所見の正常から異常への変化は認められなかった。臨床的に重要でない心電図所見の異常が認められた患者の割合は、アニフロルマブ 300 mg 群及びプラセボ群で同程度であった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.10.1.1 参照）。臨床的に重要な可能性のある基準を満たす心電図所見が認められた患者は、いずれの群でも少なかった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.10.1.2 参照）。

2.7.4.4.3 身体所見：主要併合解析（52 週間投与）

2.7.4.4.3.1 体重

04 試験及び 05 試験では、投与 52 週目の体重のベースラインからの平均変化量に、投与群間での臨床的に重要な差は認められなかった。いずれの試験でも、投与 52 週目にアニフロルマブ群の体重の平均値がベースラインからわずかに増加した。05 試験での投与 52 週目の体重のベースラインからの平均変化量（SD）は、アニフロルマブ 150 mg 群で 0.94 kg（4.125）、アニフロルマブ 300 mg 群で 1.43 kg（5.433）、プラセボ群で 0.71 kg（6.132）であった。04 試験での投与 52 週目の体重のベースラインからの平均変化量（SD）は、アニフロルマブ 300 mg 群で 1.54 kg（6.287）、プラセボ群で 0.35 kg（4.203）であった（第 5 部 3.5.1 項、04 試験の治験総括報告書 8.5.3 項及び 05 試験の治験総括報告書 8.5.3 項参照）。

2.7.4.4.3.2 クッシング様症状

04 試験及び 05 試験では、身体検査時にクッシング様症状を評価した。いずれの試験でも、ベースライン時にクッシング様症状を示した患者の割合は投与群間で同程度であった。全体として、投与 52 週目でクッシング様症状を示した患者の割合は、ベースラインと比較してすべての投与群で少なかった。

04 試験では、ベースラインと比較し投与 52 週目で最も顕著に減少した症状は、アニフロルマブ 300 mg 群で認められた満月様顔貌（ベースライン 13.9%、投与 52 週目 7.2%、以降同様）及び

男性型多毛症（5.6%、0.6%）であった。プラセボ群では、満月様顔貌が 17.6%及び 9.3%、男性型多毛症が 2.2%及び 1.1%であった。

05 試験では、ベースラインと比較し投与 52 週目で最も顕著に減少した症状は、アニフロルマブ 300 mg 群で認められた満月様顔貌（ベースライン 17.8%、投与 52 週目 9.4%、以降同様）、紫斑（21.1%、15.0%）、ざ瘡（7.2%、1.1%）であった。プラセボ群では、満月様顔貌が 18.5%及び 14.1%、紫斑が 19.0%及び 13.6%、ざ瘡が 4.9%及び 1.6%であった。

クッシング様症状の詳細及び発現割合は、投与 52 週目の OCS 減量維持の有無別に第 5 部 3.5.1 項、04 試験の治験総括報告書 表 11.3.8.10 及び 05 試験の治験総括報告書 表 11.3.8.10 に示す。各第 III 相試験の 52 週投与でのアニフロルマブ 300 mg のステロイド減量効果については、臨床的有効性 2.7.3.3.2.2 項を参照のこと。

2.7.4.4.4 安全性に関するその他の所見：主要併合解析（52 週間投与）

2.7.4.4.4.1 腎関連の影響

アニフロルマブの腎関連の影響は、腎関連の臨床検査値、腎関連の重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象に基づき評価した。SLE 患者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験では、血清クレアチニン値が 2.0 mg/dL 超（又は 181 µmol/L 超）又は UPCR が 2.0 mg/mg 超（又は 226.30 mg/mmol 超）の患者は除外した。また、活動性ループス腎炎患者も除外した。

腎関連の臨床検査

2.7.4.3.2 項を参照のこと。

腎関連の重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象

主要併合解析では、腎関連の重篤な有害事象の発現割合は低く、アニフロルマブ 300 mg 群及びプラセボ群の間で同程度であった（表 37 参照）。器官別大分類で「腎および尿路障害」に分類される重篤な有害事象は、アニフロルマブ 300 mg 群で 2 例（0.6%）、プラセボ群で 5 例（1.4%）に発現した。

同様に、治験薬の投与中止に至った腎関連の有害事象の発現割合は低く、アニフロルマブ 300 mg 群（1 例、基本語：腎炎）及びプラセボ群（1 例、基本語：ループス腎炎）の間で同程度であった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.5.1.1 参照）。

表 37　投与期間中の器官別大分類「腎および尿路障害」の重篤な有害事象（主要併合解析：安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Anifrolumab 300 mg (N = 360)			Placebo (N = 365)			Risk difference [a] (95% CI)
	n (%) patients	Exposure years	EAIR (per 100 PY)	n (%) patients	Exposure years	EAIR (per 100 PY)	
腎および尿路障害	**2 (0.6)**	**325.1**	**0.6**	**5 (1.4)**	**318.1**	**1.6**	**-1.0 (-3.1, 0.8)**
腎炎	1 (0.3)	325.9	0.3	0	318.8	0	0.3 (-0.9, 1.7)
腎結石症	1 (0.3)	325.2	0.3	0	318.8	0	0.3 (-0.9, 1.7)
急性腎障害	0	326.0	0	1 (0.3)	318.4	0.3	-0.3 (-1.8, 0.9)
慢性腎臓病	0	326.0	0	1 (0.3)	318.7	0.3	-0.3 (-1.8, 0.9)
排尿困難	0	326.0	0	1 (0.3)	318.8	0.3	-0.3 (-1.8, 0.9)

表 37　投与期間中の器官別大分類「腎および尿路障害」の重篤な有害事象（主要併合解析：安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Anifrolumab 300 mg (N = 360)			Placebo (N = 365)			Risk difference [a] (95% CI)
	n (%) patients	Exposure years	EAIR (per 100 PY)	n (%) patients	Exposure years	EAIR (per 100 PY)	
ループス腎炎	0	326.0	0	1 (0.3)	318.8	0.3	-0.3 (-1.8, 0.9)
腎不全	0	326.0	0	1 (0.3)	318.8	0.3	-0.3 (-1.8, 0.9)

Derived from: Table 3.4.1.1, Appendix 2.7.4.7.1 in Module 5.3.5.3.

[a] Risk difference is the difference between the EAIRs per 100 PY (anifrolumab 300 mg group – placebo group).

The definition of each pool and details of treatment groups within each pool are described in SAP Section 2.2.1.

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

An AE during treatment is defined as an AE with a date of onset ≥ day of first ever dose of IP and ≤ minimum ((last dosing date + 28 days), end of study date, death date).

Adverse events are coded using MedDRA version 22.1.

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

AEs are sorted by descending frequency of PT in the anifrolumab group.

The EAIR per 100 patient-years is defined as the number of patients with the specific event divided by the total exposure time in years and then multiplied by 100. The exposure time is defined as from the date of first administration of IP to the date of first event, death, end of treatment + 28 days, or end of study, whichever comes first.

AE Adverse event; CI Confidence interval; EAIR Exposure-adjusted incidence rate; IP Investigational product; n Number of patients with an event; N Number of patients in treatment group; PT Preferred term; PY Patient-years; SAP Statistical analysis plan; SOC System organ class.

2.7.4.4.4.2　自殺傾向及びうつ病

自殺傾向

主要併合解析では、プラセボ群と比較してアニフロルマブ群で C-SSRS に基づく自殺念慮又は自殺行為のリスク上昇を示す結果は認められなかった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.10.3.1 参照）。

同様に、副次併合解析では自殺傾向に関連する有害事象を発現した患者は少なく、アニフロルマブ 300 mg 群では発現例なし、プラセボ群では 2 例（基本語：自殺企図及び自殺念慮）であった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.7.1 参照）。

うつ病

04 試験及び 05 試験でのベースライン時の PHQ-8 スコアは、すべての投与群間で同程度であり、投与 52 週目の臨床的に意義のあるベースラインからの変化は、いずれの投与群でも認められなかった。投与 52 週目の PHQ-8 スコアのベースラインからのわずかな減少が、すべての投与群で認められ、その減少の程度はいずれの投与群でも同様であった（第 5 部 3.5.1 項、04 試験の治験総括報告書 8.5.3 項及び 05 試験の治験総括報告書 8.5.3 項参照）。

主要併合解析では、MedDRA SMQ「うつ病（自殺／自傷を除く）」の狭域用語検索で評価したうつ病に関連する有害事象の発現は少なく、発現例数の割合は投与群間で同程度であった（表 38 参照）。

表 38　SMQ「うつ病（自殺／自傷を除く）」（狭域）の発現割合（主要併合解析：安全性解析対象集団）

Preferred Term	Anifrolumab 300 mg (N = 360) n (adjusted cumulative proportion [%])	Placebo (N = 365) n (adjusted cumulative proportion [%])	Adjusted difference in cumulative proportion (%), anifrolumab 300 mg – placebo (95% CI)
うつ病	11 (3.1)	9 (2.5)	0.6 (-2.2, 3.4)
混合性不安抑うつ障害	1 (0.3)	0	0.3 (-1.3, 1.9)
抑うつ気分	0	1 (0.3)	-0.3 (-1.9, 1.3)
持続性抑うつ障害	0	1 (0.3)	-0.3 (-1.9, 1.3)

Source: Table 3.7.2, Appendix 2.7.4.7.1 in Module 5.3.5.3.

The definition of the pool and details of treatment groups within the pool are described in SAP Section 2.2.1.

AE proportions are adjusted based on the Cochran-Mantel-Haenszel weighting (Chuang-Stein and Beltangady 2011). More details refer to SAP Section 3.1.

Adverse events are coded using MedDRA version 22.1.

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

AEs are sorted by descending frequency of preferred term in the anifrolumab group.

AE Adverse event; CI Confidence interval; n Number of patients with an event; N Number of patients in treatment group and subgroup; SAP Statistical analysis plan; SMQ Standardised MedDRA Query.

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

本項では、主要併合解析での部分集団別の安全性に関する所見を示す。解析は、投与期間中に発現した有害事象に基づき実施した。

主要併合解析での全般的な有害事象プロファイルは、事前に定義したすべての部分集団で概ね一貫していた（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.2 図 3.8.11.1 から図 3.8.11.14、第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.8.1.1 から表 3.8.29.2 参照）。

2.7.4.5.1　内因性要因

2.7.4.5.1.1　性別の影響

男女別の有害事象の安全性プロファイルを、第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.8.4.1 に示す。SLE 患者は大多数が女性であり（Pons-Estel et al 2017）、主要併合解析でも患者の約 92.8%が女性であった。男性患者数が比較的少ないデータではあるが、投与 52 週目までのアニフロルマブの安全性プロファイルは、男性と女性で類似していた。有害事象の頻度又はパターンに、臨床的に意義のある差は認められなかった。

2.7.4.5.1.2　年齢の影響

年齢別（65 歳未満、65 歳以上）の安全性プロファイルとして、年齢別の有害事象の要約を第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.8.5.1 及び表 3.8.5.2 に示す。また、年齢別の主な有害事象及び

重篤な有害事象の要約を、第 5 部 3.5.3 項の Appendix 2.7.4.7.1 表 3.8.16、表 3.8.25.1、及び表 3.8.25.2 に示す。成人発症型 SLE の発生年齢のピークは 24～34 歳と推定され（Pons-Estel et al 2017）、女性の有病率のピークは 45～69 歳と推定されている（Rees et al 2017）。

アニフロルマブの臨床開発プログラムでは、65 歳以上の患者の割合は低かった（3.2%）。限定的なデータに基づく 52 週間のアニフロルマブの安全性プロファイルは、65 歳未満及び 65 歳以上の患者で類似していると考えられた。有害事象の頻度又はパターンに、臨床的に意義のある差は認められなかった。

18 歳未満の小児患者を対象としたアニフロルマブの試験は実施していない。

2.7.4.5.1.3 人種の影響

人種別（白人、黒人又はアフリカ系アメリカ人、アジア人、ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島出身者、アメリカインディアン、アラスカ先住民、その他）の安全性プロファイルとして、人種別の有害事象の要約を第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.8.6.1 及び表 3.8.6.2 に示す。また、人種別の主な有害事象及び重篤な有害事象の要約を、第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.8.17、表 3.8.26.1、及び表 3.8.26.2 に示す。黒人又はアフリカ系アメリカ人、及びアジア人の SLE の発現割合及び有病率は、白人と比較して 2～3 倍高い（Pons-Estel et al 2010）。また、非白人では重度の臨床症状を呈することが多い（Pons-Estel et al 2017、Feldman et al 2013）。

主要併合解析の対象集団は主に白人（65.9%）が占めていたが、投与 52 週目までのアニフロルマブの有害事象プロファイルは、各人種間で同様であった。有害事象の頻度又はパターンに、臨床的に意義のある差は認められなかった。

2.7.4.5.1.4 腎機能及び肝機能の影響

52 週間投与した第 III 相試験では、軽度及び中等度の腎機能障害患者を組み入れたが、重度の患者は除外した（2.7.4.4.4.1 項参照）。主要併合解析でのベースライン時の推定糸球体濾過量（eGFR）は、ほとんどの患者が腎機能正常（90 mL/min/1.73 m^2 以上）であり、その割合はアニフロルマブ 300 mg 群 65.8%及びプラセボ群 67.9%であった（第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.3 表 150.1 参照。eGFR 値は Modification of Diet in Renal Disease Study［MDRD］式より算出）。患者の約 3 分の 1（アニフロルマブ 300 mg 群の 29.7%、プラセボ群の 28.2%）が軽度に分類される eGFR 値（60～89 mL/min/1.73 m^2）を示し、中等度（30～59 mL/min/1.73 m^2）は少数（4.4%及び 3.8%）であり、重度（29 mL/min/1.73 m^2 以下）の患者はいなかった。

アニフロルマブの消失は標的介在性であり、肝臓又は腎臓を介する消失は主な消失経路ではない。アニフロルマブは IFNAR1 に結合し、内在化され消失する。母集団薬物動態（PPK）解析の結果では、eGFR 値の軽度又は中等度の減少が認められた患者でのアニフロルマブのクリアランスは、eGFR 値が正常な患者と同程度であった（第 5 部 3.3.5 項、Population PK Report 6.9.2.4 項参照）。同じく PPK 解析の結果では、ベースライン時の肝機能検査値（AST、ALT、及び総ビリルビン）は、アニフロルマブのクリアランスに臨床的に重要な影響を及ぼさなかった（第 5 部 3.5.3 項、Population PK Report 6.9.2.5 項参照）。

2.7.4.5.1.5 BMI の影響

主要併合解析でのベースライン時のボディ・マス・インデックス（BMI）別（28 kg/m^2 未満、28 kg/m^2 以上）の安全性プロファイルとして、BMI 別の有害事象の要約を第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.8.7.1 及び表 3.8.7.2 に示す。また、BMI 別の主な有害事象及び重篤な有害事象の要約を、第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.8.18、表 3.8.27.1、及び表 3.8.27.2 に示

す。投与 52 週目までのアニフロルマブの安全性プロファイルは、BMI が 28 kg/m^2 未満及び 28 kg/m^2 以上の患者で同様であった。有害事象の頻度又はパターンに、臨床的に意義のある差は認められなかった。

2.7.4.5.1.6 ベースラインにおける疾患関連因子に基づく部分集団

疾患重症度別の安全性プロファイルとして、ベースライン時の SLEDAI-2K スコア（10 点未満、10 点以上）別の有害事象の要約を第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.8.1.1 及び表 3.8.1.2 に示す。また、SLEDAI-2K スコア別の主な有害事象及び重篤な有害事象の要約を、第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.8.12、表 3.8.21.1、及び表 3.8.21.2 に示す。主要併合解析では、患者の 71.6%が、ベースライン時の SLEDAI-2K スコアが 10 点以上であった。最長 52 週間のアニフロルマブ投与の安全性プロファイルは、SLEDAI-2K スコアが 10 点以上及び 10 点未満の患者で概ね同様であった。有害事象の頻度又はパターンに、臨床的に意義のある差は認められなかった。

IFNGS 検査スコア（高値／低値）別の安全性プロファイルとして、IFNGS 検査スコア別の有害事象の要約を第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.8.3.1 及び表 3.8.3.2 に示す。IFNGS 検査スコア別の主な有害事象及び重篤な有害事象の要約を、第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.8.14、表 3.8.23.1、及び表 3.8.23.2 に示す。主要併合解析では、患者の約 82.6%がスクリーニング時の IFNGS 検査スコアが高値であった。最長 52 週間のアニフロルマブ投与での安全性プロファイルは、IFNGS 検査スコアが高値及び低値の患者で概ね同様であった。有害事象の頻度又はパターンに、臨床的に意義のある差は認められなかった。

2.7.4.5.1.7 抗薬物抗体有無別の有害事象

中等症から重症の重症度を示す SLE 患者に対するアニフロルマブ 300 mg の IV 投与では、免疫原性はほとんど示されず、薬物動態及び薬力学に及ぼす影響は、ごくわずかであった（第 5 部 3.5.3 項、Integrated Summary of Immunogenicity 7 項参照）。

主要併合解析での ADA 有無別の有害事象を、第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.8.10.1 に示す。アニフロルマブに対する ADA 有無と、有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、又は注目すべき有害事象（過敏症又はアナフィラキシーの有害事象を含む）の発現との関連性を示唆する明らかな傾向やパターンは認められなかった。しかし、主要併合解析では ADA 陽性の患者（アニフロルマブ 300 mg 群 25 例、プラセボ群 35 例）が少数であったことから、確定的な結論には至らなかった。

2.7.4.5.2 外因性要因

2.7.4.5.2.1 地理的条件に関連する影響

主要併合解析での地域別（アジア太平洋地域、欧州、ラテンアメリカ、北米）の安全性プロファイルとして、地域別の有害事象の要約を第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.8.9.1 及び表 3.8.9.2 に示す。また、地域別の主な有害事象及び重篤な有害事象の要約を、第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.8.20、表 3.8.29.1、及び表 3.8.29.2 に示す。

投与 52 週目までのアニフロルマブの安全性プロファイルは、地理的地域によらず全般的に類似していた。有害事象の頻度又はパターンに、臨床的に意義のある差は認められなかった。

2.7.4.5.2.2 ベースラインにおける併用薬の使用に基づく部分集団

主要併合解析でのベースライン時の OCS、抗マラリア薬、及び免疫抑制薬の使用状況は、2.7.4.1.3.1 項を参照のこと。

ベースライン時の OCS 用量別（Prednisone［日本ではプレドニゾロンを使用］換算量 10 mg/日未満 vs 10 mg/日以上）の安全性プロファイルとして、OCS 用量別の有害事象の要約を第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.8.2.1 及び表 3.8.2.2 に示す。また、ベースライン時の OCS 用量別の主な有害事象及び重篤な有害事象の要約を、第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.8.13、表 3.8.22.1、及び表 3.8.22.2 に示す。主要併合解析では、患者の 51.7%がベースライン時に 10 mg/日以上の OCS を使用していた。投与 52 週目までのアニフロルマブの安全性プロファイルは、ベースライン時の OCS 用量を問わず、概ね類似していた。有害事象の頻度又はパターンに、臨床的に意義のある差は認められなかった。

主要併合解析でのベースライン時の免疫抑制薬の使用有無別の安全性プロファイルとして、使用有無別の有害事象の要約を第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 表 3.8.8.1 及び表 3.8.8.2 に示す。また、ベースライン時の免疫抑制薬の使用別の主な有害事象及び重篤な有害事象の要約を第 5 部 3.5.3 項の Appendix 2.7.4.7.1 表 3.8.19、表 3.8.28.1、及び表 3.8.28.2 に示す。主要併合解析では、ベースライン時に 48.1%の患者が免疫抑制薬を使用していた。投与 52 週目までのアニフロルマブの安全性プロファイルは、免疫抑制薬の使用の有無を問わず、概ね類似していた。有害事象の頻度又はパターンに、臨床的に意義のある差は認められなかった。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

アニフロルマブの薬物相互作用試験は実施していない。詳細は「臨床薬理試験」2.7.2.3.1.5.6 項を参照のこと。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

SLE 患者では、SLE の罹患がない女性と比較して妊娠及び分娩時のリスクが高い（Mehta et al 2019）。近年は治療成績の改善がみられるものの、妊娠 SLE 患者は分娩中の子癇前症又は子癇の発現割合が高い（Mehta et al 2019）。

アニフロルマブの臨床開発プログラムでは、妊娠可能な女性に対して試験参加期間中に 2 つの有効な避妊法を使用するよう指導した。また、治験薬の投与開始前に、スクリーニング検査時の血清妊娠検査が陰性かつ試験期間中の尿妊娠検査が陰性であることを確認した。

妊娠：非臨床及び臨床試験データ

アニフロルマブの非臨床試験では、60 mg/kg（検討された最高用量）までの曝露で妊娠、胚・胎児発生、分娩、出生後発生への影響は認められなかった（毒性試験の概要文 2.6.6.6 項参照）。動物の受胎能に対するアニフロルマブの影響は認められなかった。

妊婦又は授乳婦を対象としたアニフロルマブの臨床試験は実施されておらず、妊婦への使用に関するデータは限定的である。臨床試験で得られた妊娠中の曝露に関するデータは、薬剤投与に関連したリスクの情報提供には十分でない。

アニフロルマブの SLE 臨床開発プログラム全体では、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のカットオフ時点で、1 件以上の妊娠が 31 例から報告され、このうち 20 例がアニフロルマブに無作為割付けされた患者であった。アニフロルマブを投与された妊娠女性で、治験薬に関連した先天異常又は有害事象は認められなかった。

授乳

授乳時のアニフロルマブへの曝露に関するデータはない。アニフロルマブのヒト乳汁中への移行は不明である（非臨床概要 2.6 項参照）。カニクイザルにアニフロルマブ 30 mg/kg 又は 60 mg/kg Q2W の IV 投与で、乳汁中にアニフロルマブが検出された（薬物動態試験の概要文 2.6.4.8.6 項参照）。

2.7.4.5.5 過量投与

SLE 患者を対象とした臨床試験における最大 1000 mg のアニフロルマブ IV 投与での安全性プロファイルは許容可能であった。アニフロルマブの臨床開発プログラムでは、過量投与の報告はなかった。また、IV 投与での過量投与の可能性は低い。アニフロルマブの過量投与に対する特定の治療法はない。過量投与が発生した場合は、適切なモニタリング及び必要に応じた対症療法により治療することが奨められる。

2.7.4.5.6 薬物乱用

アニフロルマブが薬物乱用又は依存を誘発することを示唆する所見は認められていない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

1013 試験では、治験薬の最終投与時（投与 48 週目）から安全性追跡調査期間の終了時（投与 60 週目）まで、すべての患者を追跡調査した。この結果に基づく解析では、アニフロルマブの休薬による離脱症状の有害事象は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項、1013 試験の治験総括報告書 Addendum 参照）。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

アニフロルマブはその作用機序から、自動車運転能力や機械の使用能力には影響を及ぼさないか、影響を及ぼすとしても無視できる程度であると予想される。主要併合解析では、鎮静又は錯乱に関連する有害事象の発現割合は、アニフロルマブ群及びプラセボ群間で同程度であった。

2.7.4.6 市販後データ（該当なし）

2.7.4.7 安全性併合解析

安全性併合解析の図表は、第 5 部 3.5.3 項、Appendix 2.7.4.7.1 及び 4-Month Safety Update Appendix B 及び Appendix C に示す。

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]

2.7.4　臨床的安全性　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

標題ページ 1
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 5
本概要の位置づけ 5
2.7.4.1 医薬品への曝露 6
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 6
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 6
2.7.4.1.2.1 患者の内訳 6
2.7.4.1.2.2 全般的な曝露状況 6
2.7.4.1.3 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 7
2.7.4.2 有害事象 7
2.7.4.2.1 全般的な有害事象 7
2.7.4.2.2 比較的よくみられる有害事象 8
2.7.4.2.3 死亡 10
2.7.4.2.4 重篤な有害事象（死亡を含む） 10
2.7.4.2.5 治験薬の投与中止に至った有害事象 11
2.7.4.2.6 器官別又は症候群別有害事象の解析：感染症 11
2.7.4.2.6.1 日和見感染以外の重篤な感染症 11
2.7.4.2.6.2 日和見感染 11
2.7.4.2.6.3 帯状疱疹 12
2.7.4.2.6.4 結核（潜伏結核を含む） 12
2.7.4.2.6.5 インフルエンザ 12
2.7.4.2.7 器官別又は症候群別有害事象の解析：アナフィラキシー、過敏症、注入に伴う反応 12
2.7.4.2.7.1 アナフィラキシー 12
2.7.4.2.7.2 過敏症 12
2.7.4.2.7.3 注入に伴う反応 12
2.7.4.2.8 器官別又は症候群別有害事象の解析：悪性疾患 12
2.7.4.2.9 器官別又は症候群別有害事象の解析：主要心血管イベント 12
2.7.4.2.10 器官別又は症候群別有害事象の解析：血管炎（非 SLE 性） 13
2.7.4.3 臨床検査値の評価 13
2.7.4.3.1 血液学的検査 13
2.7.4.3.2 血液生化学検査 14
2.7.4.3.3 尿検査 15
2.7.4.4 バイタルサイン、身体所見、及び安全性に関連する他の観察項目 16
2.7.4.4.1 バイタルサイン 16

2.7.4.4.2 心電図検査結果 16
2.7.4.4.3 体重 17
2.7.4.4.4 クッシング様症状 17
2.7.4.4.5 自殺傾向及びうつ病 18
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 18
2.7.4.5.1 内因性要因 18
2.7.4.5.1.1 性別の影響 18
2.7.4.5.1.2 年齢の影響 18
2.7.4.5.1.3 人種の影響 18
2.7.4.5.1.4 腎機能及び肝機能の影響 18
2.7.4.5.1.5 BMI の影響 18
2.7.4.5.1.6 ベースラインにおける疾患関連因子に基づく部分集団 18
2.7.4.5.1.7 抗薬物抗体有無別の有害事象 18
2.7.4.5.2 外因性要因 19
2.7.4.5.3 薬物相互作用 19
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 19
2.7.4.5.5 過量投与 19
2.7.4.5.6 薬物乱用 19
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 19
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 19
2.7.4.6 市販後データ（該当なし） 19
2.7.4.7 安全性併合解析 19

表目次

表 1 曝露状況及び投与回数（04 試験日本人集団：FAS） 6
表 2 投与期間中及び追跡期間中の有害事象の発現状況（04 試験日本人集団：FAS） 7
表 3 いずれかの投与群で 2 例以上に認められた投与期間中の有害事象（基本語）（04 試験日本人集団：FAS） 9
表 4 投与期間中の重篤な有害事象（器官別大分類及び基本語）（04 試験日本人集団：FAS） 10
表 5 治験薬の投与中止に至った有害事象（基本語）（04 試験日本人集団：FAS） . 11
表 6 臨床的に重要な可能性のある血液学的検査値の変動（04 試験日本人集団：FAS） 13
表 7 臨床的に重要な可能性のある血液生化学検査値の変動（04 試験日本人集団：FAS） 14
表 8 臨床的に重要な可能性のある尿検査値の変動（04 試験日本人集団：FAS） 15

表 9 臨床的に重要な可能性のあるバイタルサインの変動（04 試験日本人集団：FAS） 16
表 10 臨床的に重要な可能性のある心電図検査結果の変動（04 試験日本人集団：FAS） 17

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
ADA	Anti-drug antibody(ies)：抗薬物抗体

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」を参照されたい。

本概要の位置づけ

本書（臨床的安全性 補遺）は D3461C00004 試験（以下、04 試験）の日本人集団における臨床的安全性の概要を記載し、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。

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

本概要の補遺は、04 試験の日本人集団における安全性及び忍容性に関するデータについて記載する。なお、04 試験の全体集団での安全性及び忍容性に関するデータについては、第 5 部 3.5.1 項、04 試験の治験総括報告書に示す。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 患者の内訳

04 試験の日本人集団では、合計 49 例が登録され、そのうち 43 例が無作為割付けされた（臨床的有効性 補遺 表 2 参照）。最大解析対象集団（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、日本人集団の 43 例が含まれた。

2.7.4.1.2.2 全般的な曝露状況

04 試験の日本人集団では、治験薬を 48 週間以上投与された患者の割合は、アニフロルマブ 300 mg 群で 95.8%（23/24 例）及びプラセボ群で 73.7%（14/19 例）であった。静脈内（IV）投与を 13 回受けた患者の割合は、アニフロルマブ 300 mg 群で 87.5%（21/24 例）及びプラセボ群で 57.9%（11/19 例）であった。総曝露期間は、アニフロルマブ 300 mg 群で 23.4 人・年、プラセボ群で 16.2 人・年であった。日本人集団での治験薬の曝露状況は、04 試験の全体集団と一致していた（表 1 及び第 5 部 3.5.1 項、04 試験の治験総括報告書 8.1 項参照）。

表 1 曝露状況及び投与回数（04 試験日本人集団：FAS）

		Number (%) of subjects	
Timepoint		Anifrolumab 300 mg (N=24)	Placebo (N=19)
Week 12	Exposure ≥12 weeks	24 (100)	18 (94.7)
Week 24	Exposure ≥24 weeks	23 (95.8)	16 (84.2)
Week 36	Exposure ≥36 weeks	23 (95.8)	16 (84.2)
Week 48	Exposure ≥48 weeks	23 (95.8)	14 (73.7)
Week 52	Exposure ≥52 weeks	17 (70.8)	9 (47.4)
Total number of infusions	1 infusion	0	0
	2 infusions	0	1 (5.3)
	3 infusions	0	1 (5.3)
	4 infusions	0	1 (5.3)
	5 infusions	1 (4.2)	0
	6 infusions	0	0
	7 infusions	0	0
	8 infusions	0	0
	9 infusions	0	2 (10.5)
	10 infusions	0	0
	11 infusions	0	2 (10.5)
	12 infusions	2 (8.3)	1 (5.3)
	13 infusions	21 (87.5)	11 (57.9)
Total subject-years of exposure		23.4	16.2

Data derived from: Japanese sub-population results Table 11.3.1.1
Percentages are based upon all subjects in the full analysis set.
Duration of exposure (days) = (Last dosing date + 28 days) – first dosing date + 1.
N number of subjects in treatment group.

2.7.4.1.3 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

人口統計学的特性

臨床的有効性 補遺の 2.7.3.3.1.3 項を参照されたい。

ベースラインの SLE 疾患特性

臨床的有効性 補遺の 2.7.3.3.1.4 項を参照されたい。

ベースラインの SLE 関連併用薬

臨床的有効性 補遺の 2.7.3.3.1.5 項を参照されたい。

既往歴

臨床的有効性 補遺の 2.7.3.3.1.6 項を参照されたい。

併用薬

臨床的有効性 補遺の 2.7.3.3.1.9 項を参照されたい。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 全般的な有害事象

04 試験の日本人集団での有害事象の発現状況を表 2 に示す。日本人集団では、すべての患者（43 例）で 1 件以上の有害事象が発現した。重篤な有害事象は、アニフロルマブ 300 mg 群の 2 例（8.3%）及びプラセボ群の 3 例（15.8%）に発現した。日本人患者での死亡は報告されなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群の 3 例（15.8%）に発現し、アニフロルマブ 300 mg 群での発現はなかった。治験薬との関連性ありと判断された有害事象は、アニフロルマブ 300 mg 群の 13 例（54.2%）及びプラセボ群の 7 例（36.8%）に発現した。注目すべき有害事象は、アニフロルマブ 300 mg 群の 3 例（12.5%）及びプラセボ群の 3 例（15.8%）に発現した。発現した注目すべき有害事象は、日和見感染以外の重篤な感染症（プラセボ群 2 例［10.5%］）、帯状疱疹（アニフロルマブ 300 mg 群 3 例［12.5%］）、及びインフルエンザ（プラセボ群 1 例［5.3%］）であった。

表 2 投与期間中及び追跡期間中の有害事象の発現状況（04 試験日本人集団：FAS）

	Number (%) of subjects	
AE category	Anifrolumab 300 mg (N=24)	Placebo (N=19)
Any AE	24 (100)	19 (100)
Any AE with outcome of death	0	0
Any SAE (including events with outcome of death)	2 (8.3)	3 (15.8)
Any AE leading to discontinuation of investigational product	0	3 (15.8)

表 2　　投与期間中及び追跡期間中の有害事象の発現状況（04 試験日本人集団：FAS）

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

Data derived from: Japanese sub-population results Table 11.3.2.1.3

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

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

Adverse events are coded using MedDRA version 21.0.

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

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

2.7.4.2.2　　比較的よくみられる有害事象

04 試験の日本人集団で、いずれかの投与群で 2 例以上に認められた投与期間中の有害事象（基本語）を表 3 に示す。基本語別の主な有害事象（アニフロマブ群で発現割合 10%以上）は、上咽頭炎（アニフロルマブ 300 mg 群 17/24 例［70.8%］vs プラセボ群 7/19 例［36.8%］）、上気道感染（6/24 例［25.0%］vs 1/19 例［5.3%］）、鉄欠乏性貧血（3/24 例［12.5%］vs 2/19 例［10.5%］）、及び帯状疱疹（3/24 例［12.5%］vs 0 例）であった。

治験担当医師により治験薬との関連性ありと判断された投与期間中の有害事象の発現割合は、アニフロルマブ 300 mg 群で 54.2%（13/24 例）、プラセボ群で 36.8%（7/19 例）であった（Japanese sub-population results 表 11.3.2.1.8 参照）。治験薬との関連性ありと判断された追跡調査期間中の有害事象の発現はなかった（Japanese sub-population results 表 11.3.2.1.9 参照）。

投与期間中に発現した有害事象の重症度は、プラセボ群の 1 例で発現した重度の有害事象（橈骨骨折）を除き、すべて軽度又は中等度であった。アニフロルマブ 300 mg 群での重度の有害事象の発現はなかった（Japanese sub-population results 表 11.3.2.1.10 参照）。追跡調査期間中に発現した有害事象は、すべて軽度であった（Japanese sub-population results 表 11.3.2.1.11 参照）。

表 3　いずれかの投与群で 2 例以上に認められた投与期間中の有害事象（基本語）（04 試験日本人集団：FAS）

	Anifrolumab 300 mg (N=24)		Placebo (N=19)	
Preferred Term	Number (%) of subjects	Event rate (per 100 subject years)	Number (%) of subjects	Event rate (per 100 subject years)
上咽頭炎	17 (70.8)	72.7	7 (36.8)	43.3
上気道感染	6 (25.0)	25.7	1 (5.3)	6.2
鉄欠乏性貧血	3 (12.5)	12.8	2 (10.5)	12.4
帯状疱疹	3 (12.5)	12.8	0	0.0
咳嗽	2 (8.3)	8.6	2 (10.5)	12.4
頭痛	2 (8.3)	8.6	2 (10.5)	12.4
胃腸炎	2 (8.3)	8.6	1 (5.3)	6.2
関節痛	2 (8.3)	8.6	0	0.0
頚腕症候群	2 (8.3)	8.6	0	0.0
非心臓性胸痛	2 (8.3)	8.6	0	0.0
咽頭炎	2 (8.3)	8.6	1 (5.3)	6.2
便秘	1 (4.2)	4.3	3 (15.8)	18.6
注入に伴う反応	1 (4.2)	4.3	2 (10.5)	12.4
脱水	0	0.0	2 (10.5)	12.4
不眠症	0	0.0	2 (10.5)	12.4
関節腫脹	0	0.0	2 (10.5)	12.4
汗疹	0	0.0	2 (10.5)	12.4
悪心	0	0.0	2 (10.5)	12.4
歯周炎	0	0.0	2 (10.5)	12.4
蕁麻疹	0	0.0	2 (10.5)	12.4
嘔吐	0	0.0	2 (10.5)	12.4

Data derived from: Japanese sub-population results Table 11.3.2.1.7

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

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

Adverse events are coded using MedDRA version 21.0.

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

Multiple occurrences of an AE in 1 subject in a preferred term will only be counted once.

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

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

2.7.4.2.3 死亡

04 試験の日本人集団では死亡例の報告はなかった（Japanese sub-population results 表 11.3.3.1 参照）。

2.7.4.2.4 重篤な有害事象（死亡を含む）

04 試験の日本人集団で、投与期間中に重篤な有害事象を 1 件以上発現した患者の割合は、アニフロルマブ 300 mg 群で 8.3%（2/24 例）、プラセボ群で 15.8%（3/19 例）であった（表 4 参照）。追跡調査期間中の重篤な有害事象の発現はなかった（Japanese sub-population results 表 11.3.4.2 参照）。発現した重篤な有害事象（基本語）は、すべて 1 例のみの発現であり、2 例以上で発現した事象はなかった。治験担当医師により治験薬との関連性ありと判断された重篤な有害事象は、合計 4 例（各群 2 例）に発現した（アニフロルマブ 300 mg 群：子宮頚部上皮異形成、帯状疱疹、プラセボ群：唾液腺炎、歯周炎）（Japanese sub-population results 表 11.3.4.3 参照）。治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象は、プラセボ群の 1 例（全身性エリテマトーデス）に発現した。

表 4 投与期間中の重篤な有害事象（器官別大分類及び基本語）（04 試験日本人集団：FAS）

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

Data derived from: Japanese sub-population results Table 11.3.4.4

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

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

Adverse events are coded using MedDRA version 21.0.

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

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

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

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

2.7.4.2.5 治験薬の投与中止に至った有害事象

04 試験の日本人集団では、治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した患者は、プラセボ群の 3 例（15.8%）で報告され、アニフロルマブ 300 mg 群では認められなかった（表 5 参照）。

表 5 治験薬の投与中止に至った有害事象（基本語）（04 試験日本人集団：FAS）

	Anifrolumab 300 mg (N=24)		Placebo (N=19)	
Preferred Term	Number (%) of subjects	Event rate (per 100 subject years)	Number (%) of subjects	Event rate (per 100 subject years)
Any AE leading to discontinuation of investigational product	0	0.0	3 (15.8)	18.6
子宮頚部上皮異形成	0	0.0	1 (5.3)	6.2
過敏症	0	0.0	1 (5.3)	6.2
全身性エリテマトーデス	0	0.0	1 (5.3)	6.2

Data derived from: Japanese sub-population results Table 11.3.5.3

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

All AEs leading to discontinuation of investigational product are included in the summary, irrespective of the study period (during treatment or during follow-up).

Adverse events are coded using MedDRA version 21.0.

AEs are sorted by system organ class in international order following by descending frequency of preferred term in the Anifrolumab column.

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

The event rate per 100 subject years is defined as the number of subjects with an event divided by the sum of total exposure time in days multiplied by 36525. Exposure time is defined as date of first administration of investigational product up to date of last administration of investigational product + 28 days or date of adverse event, whatever occurs later.

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

2.7.4.2.6 器官別又は症候群別有害事象の解析：感染症

2.7.4.2.6.1 日和見感染以外の重篤な感染症

04 試験の日本人集団では、投与期間中に発現した日和見感染以外の重篤な感染症はプラセボ群の 2 例（10.5%）で報告され、アニフロルマブ 300 mg 群での発現はなかった。発現した事象は、基本語で肺炎及び唾液腺炎（各 1 例［5.3%］）であった（Japanese sub-population results 表 11.3.2.2.1 参照）。

2.7.4.2.6.2 日和見感染

04 試験の日本人集団では、投与期間中の日和見感染の発現はなかった（Japanese sub-population results 表 11.3.2.2.1 参照）。

2.7.4.2.6.3 帯状疱疹

04 試験の日本人集団では、投与期間中にアニフロルマブ 300 mg 群の 3 例（12.5%）に帯状疱疹が発現した。プラセボ群での発現はなかった（Japanese sub-population results 表 11.3.2.2.1 参照）。このうち 1 例で発現した皮膚播種性帯状疱疹は、患者の入院により重篤な有害事象とされた（Japanese sub-population results 表 11.3.2.2.5 及び表 11.3.4.3 参照、第 5 部 3.5.1 項、04 試験の治験総括報告書 11.4.2 項参照）。

2.7.4.2.6.4 結核（潜伏結核を含む）

04 試験の日本人集団では、投与期間中の潜伏結核を含む結核の発現はなかった（Japanese sub-population results 表 11.3.2.2.1 参照）。

2.7.4.2.6.5 インフルエンザ

04 試験の日本人集団では、投与期間中のインフルエンザの発現はなかった（Japanese sub-population results 表 11.3.2.2.1 参照）。なお、追跡調査期間中にプラセボ群の 1 例（5.3%）にインフルエンザが発現した（Japanese sub-population results 表 11.3.2.2.2 参照）。

2.7.4.2.7 器官別又は症候群別有害事象の解析：アナフィラキシー、過敏症、注入に伴う反応

2.7.4.2.7.1 アナフィラキシー

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

2.7.4.2.7.2 過敏症

04 試験の日本人集団では、プラセボ群の 1 例（5.3%）で投与期間中に軽度の過敏症が発現した。アニフロルマブ 300 mg 群での発現はなかった（Japanese sub-population results 表 11.3.2.2.6 参照）。プラセボ群の 1 例は、過敏症により治験薬投与を中止したが、治験は継続した。

2.7.4.2.7.3 注入に伴う反応

04 試験の日本人集団では、投与期間中にアニフロルマブ 300 mg 群の 1 例（4.2%）及びプラセボ群の 2 例（10.5%）に注入に伴う反応が発現した（Japanese sub-population results 表 11.3.2.2.6 参照）。

2.7.4.2.8 器官別又は症候群別有害事象の解析：悪性疾患

04 試験の日本人集団では、投与期間中の悪性疾患の発現はなかった（Japanese sub-population results 表 11.3.2.2.1 参照）。

2.7.4.2.9 器官別又は症候群別有害事象の解析：主要心血管イベント

04 試験の日本人集団では、投与期間中の主要心血管イベントの発現はなかった（Japanese sub-population results 表 11.3.2.2.1 参照）。

2.7.4.2.10 器官別又は症候群別有害事象の解析：血管炎（非 SLE 性）

04 試験の日本人集団では、投与期間中の血管炎（非全身性エリテマトーデス［SLE］性）の発現はなかった（Japanese sub-population results 表 11.3.2.2.1 参照）。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 血液学的検査

04 試験の日本人集団では、血液学的検査値のベースラインからの平均変化量に、臨床的に意義のある傾向が認められた検査項目はなかった。投与 52 週目のリンパ球数のベースラインからの平均変化量は、アニフロルマブ 300 mg 群で 0.489 GI/L、プラセボ群で 0.032 GI/L であった。血液学的検査値の平均変化量は、全体集団と同程度であった（Japanese sub-population results 表 11.3.7.1.1 及び第 5 部 3.5.1 項、04 試験の治験総括報告書 8.4.1.1 項参照）。

ベースラインのリンパ球数の、正常から低値（extended reference range 未満）への推移が 5 例（アニフロルマブ 300 mg 群 2 例、プラセボ群 3 例）に認められた（Japanese sub-population results 表 11.3.7.1.3 参照）。その他の血液学的検査項目では、いずれの群でも推移は認められなかった。

臨床的に重要な可能性のある血液学的検査値変動の基準に該当した項目は、SLE 患者集団でよくみられるリンパ球数のみであった。Extended reference range を下回る 0.5 GI/L 以下のリンパ球数が認められた患者の割合は、アニフロルマブ 300 mg 群で 16.7%（4/24 例）、プラセボ群で 36.8%（7/19 例）であった（表 6 参照）。0.25 GI/L 以下のリンパ球数を示した患者は認められなかった。

表 6 臨床的に重要な可能性のある血液学的検査値の変動（04 試験日本人集団：FAS）

	x/n[a] Number (%) of patients	
Parameter/criteria	Anifrolumab 300 mg (N=24)	Placebo (N=19)
Leukocytes (GI/L) (≤2 GI/L)	0	0
Leukocytes (GI/L) (≥20 GI/L)	0	0
Monocytes (GI/L) (≥1.4 GI/L)	0	0
Lymphocytes (GI/L) (≤0.25 GI/L)	0	0
Lymphocytes (GI/L) (≤0.5 GI/L)	4/24 (16.7)	7/19 (36.8)
Neutrophils (GI/L) (≥20 GI/L)	0	0
Neutrophils (GI/L) (<0.5 GI/L)	0	0
Neutrophils (GI/L) (<1 and decrease from BL ≥0.5)	0	0
Platelets (GI/L) (≥600 GI/L)	0	0
Platelets (GI/L) (≤50 and decrease from BL ≥25)	0	0

Data derived from: Japanese sub-population results Table 11.3.7.1.2

[a] x Number of subjects with any post-baseline laboratory value outside extended reference limits or outside criteria for treatment emergent change. n Subjects with a measurement at baseline and at least 1 subsequent measurement of the variable.

Percentages are based upon all subjects with a measurement at baseline and at least 1 subsequent measurement of the variable (at the respective timepoint).

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

Data are derived from the ‘Overall’ visit which refers to the number of subjects with at least 1 TELVC that fell outside predetermined limits at any post-baseline timepoint.
BL baseline; N number of subjects in treatment group; TELVC treatment emergent laboratory/vital sign changes.

2.7.4.3.2 血液生化学検査

04 試験の日本人集団では、血液生化学検査値のベースラインからの平均変化量に、臨床的に意義のある傾向が認められた検査項目はなかった。血液生化学検査値のベースラインからの平均変化量は、全体集団と同程度であった（Japanese sub-population results 表 11.3.7.1.1 及び第 5 部 3.5.1 項、04 試験の治験総括報告書 8.4.2.1 項参照）。

投与 52 週目の血液生化学検査値のベースラインからの変化量の解析では、臨床的に意義のある傾向が認められた検査項目はなかった。投与 52 週目の血液生化学検査値の変化量の解析結果は、全体集団と同様であった（Japanese sub-population results 表 11.3.7.1.2 及び第 5 部 3.5.1 項、04 試験の治験総括報告書 8.4.2.2 項参照）。

日本人集団で認められた臨床的に重要と考えられる異常の大部分は偶発的な事象と考えられ、投与群間及び全体集団との顕著な差は認められなかった（表 7 及び第 5 部 3.5.1 項、04 試験の治験総括報告書 8.4.2.3 項参照）。

表 7 臨床的に重要な可能性のある血液生化学検査値の変動（04 試験日本人集団：FAS）

	x/n[a] Number (%) of patients	
Parameter/criteria	Anifrolumab 300 mg (N=24)	Placebo (N=19)
Gamma glutamyl transferase (U/L) (≥5 × ULN)	0	0
Alanine aminotransferase (U/L) (≥3 × ULN)	0	0
Alanine aminotransferase (U/L) (≥5 × ULN)	0	0
Aspartate aminotransferase (U/L) (≥3 × ULN)	0	2/19 (10.5)
Aspartate aminotransferase (U/L) (≥5 × ULN)	0	0
Alkaline phosphatase (U/L) (≥3 × ULN)	0	0
Albumin (g/L) (≤25 and decrease from BL ≥10)	0	0
Bilirubin (µmol/L) (≥2 × ULN)	0	0
Sodium (mmol/L) (≤132 mmol/L)	1/24 (4.2)	0
Sodium (mmol/L) (≥152 mmol/L)	0	0
Potassium (mmol/L) (≤3 mmol/L)	0	2/19 (10.5)
Chloride (mmol/L) (≤90 mmol/L)	0	0
Glucose, serum, fasted (mmol/L) (≥7.0 mmol/L)	1/24 (5.0)	0
Creatinine (µmol/L) (≥140 µmol/L)	0	0
Creatine kinase (U/L) (≥500 U/L)	1/24 (4.2)	1/19 (5.3)
Creatine kinase (U/L) (≥2000 U/L)	0	0
Cholesterol (mmol/L) (≥7.25 mmol/L)	0	1/18 (5.6)
HDL Cholesterol (mmol/L) (≤0.8 mmol/L)	0	0
LDL Cholesterol (mmol/L) (≥5.2 mmol/L)	0	0
Triglycerides (mmol/L) (≥3.6 mmol/L)	1/21 (4.8)	1/18 (5.6)
Triglycerides (mmol/L) (≥5.4 mmol/L)	0	0

Data derived from: Table 11.3.7.1.2

[a] x Number of subjects with any post-baseline laboratory value outside extended reference limits or outside criteria for treatment emergent change. n Subjects with a measurement at baseline and at least 1 subsequent measurement of the variable.

Percentages are based upon all subjects with a measurement at baseline and at least 1 subsequent measurement of the variable (at the respective timepoint).

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

Data are derived from the 'Overall' visit which refers to the number of subjects with at least 1 TELVC that fell outside predetermined limits at any post-baseline timepoint.

BL baseline; HDL high-density lipoprotein; LDL low-density lipoprotein; N number of subjects in treatment group; TELVC treatment emergent laboratory/vital sign changes; ULN upper limit of normal.

2.7.4.3.3 尿検査

04 試験の日本人集団では、ベースラインの尿検査結果が陰性で、最終評価時に陽性へ変化した患者はいなかった（Japanese sub-population results 表 11.3.7.1.5 参照）。事前に設定した基準範囲外の変化が認められた尿検査項目は、アニフロルマブ 300 mg 群では尿中蛋白及び赤血球数のみであった（表 8 参照）。事前に設定した基準範囲外の尿中蛋白及び赤血球数の変化が認められた患者の割合は、全体集団と比較して日本人集団のアニフロルマブ 300 mg 群で高かったが（第 5 部 3.5.1 項、04 試験の治験総括報告書 8.4.3 項及び表 8 参照）、日本人集団におけるアニフロルマブ 300 mg 群とプラセボ群の割合は同程度であった（表 8 参照）。

表 8 臨床的に重要な可能性のある尿検査値の変動（04 試験日本人集団：FAS）

	x/n[a] Number (%) of patients	
Parameter/criteria	Anifrolumab 300 mg (N=24)	Placebo (N=19)
Protein/Creatinine (mg/mmol creatinine) (≥395 mg/mmol creatinine)	0	0
Protein, urine, qualitative (≥++ with BL negative, TRACE, or +)	5/24 (20.8)	4/19 (21.1)
Protein, urine, qualitative (Increase ≥++)	0	1/19 (5.3)
Glucose, urine (≥++ with BL negative, TRACE, or +)	0	1/19 (5.3)
Glucose, urine (Increase ≥++)	0	1/19 (5.3)
Ketone bodies (≥++ with BL negative, TRACE, or +)	0	0
Ketone bodies (Increase ≥++)	0	0
Erythrocytes, qualitative (≥++ with BL negative, TRACE, or +)	10/24 (41.7)	7/19 (36.8)
Erythrocytes, qualitative (Increase ≥++)	9/24 (37.5)	7/19 (36.8)

Data derived from: Table 11.3.7.1.6

[a] x Number of subjects with any post-baseline laboratory value outside extended reference limits or outside criteria for treatment emergent change. n Subjects with a measurement at baseline and at least 1 subsequent measurement of the variable.

Percentages are based upon all subjects with a measurement at baseline and at least 1 subsequent measurement of the variable (at the respective timepoint).

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

Data are derived from the 'Overall' visit which refers to the number of subjects with at least 1 TELVC that fell outside predetermined limits at any post-baseline timepoint.

BL baseline; N number of subjects in treatment group; TELVC treatment emergent laboratory/vital sign changes.

2.7.4.4 バイタルサイン、身体所見、及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

04 試験の日本人集団では、臨床的に重要な可能性のある拡張期血圧の変化（≤50 mmHg、及び≤50 mmHg かつベースラインから≥10 mmHg の低下）及び収縮期血圧の変化（≤90 mmHg）を示した患者の割合は、全体集団と比較して日本人集団のアニフロルマブ 300 mg 群で高かったが（第 5 部 3.5.1 項、04 試験の治験総括報告書 8.5.1 項及び表 9 参照）、日本人集団におけるアニフロルマブ 300 mg 群とプラセボ群の割合は同程度であった（表 9 参照）。低血圧に関連する有害事象は認められなかった（Japanese sub-population results 表 11.3.2.1.4 参照）。

表 9 臨床的に重要な可能性のあるバイタルサインの変動（04 試験日本人集団：FAS）

	x/n[a] Number (%) of patients	
Parameter/criteria	Anifrolumab 300 mg (N=24)	Placebo (N=19)
Diastolic blood pressure, sitting (mmHg) (≤50 mmHg)	7/24 (29.2)	7/19 (36.8)
Diastolic blood pressure, sitting (mmHg) (≥100 mmHg)	1/24 (4.2)	1/19 (5.3)
Diastolic blood pressure, sitting (mmHg) (≤50 and decrease from BL ≥10)	5/24 (20.8)	5/19 (26.3)
Diastolic blood pressure, sitting (mmHg) (≥100 and increase from BL ≥10)	1/24 (4.2)	0
Systolic blood pressure, sitting (mmHg) (≤90 mmHg)	5/24 (20.8)	5/19 (26.3)
Systolic blood pressure, sitting (mmHg) (≥160 mmHg)	0	0
Systolic blood pressure, sitting (mmHg) (≤90 and decrease from BL ≥20)	0	1/19 (5.3)
Systolic blood pressure, sitting (mmHg) (≥160 and increase from BL ≥20)	0	0
Heart rate, sitting (beats/min) (≤50 beats/min)	0	0
Heart rate, sitting (beats/min) (≥120 beats/min)	0	0
Heart rate, sitting (beats/min) (≥120 and decrease from BL ≥20)	0	0

Data derived from: Japanese sub-population results Table 11.3.8.2

[a] x Number of subjects with any post-baseline vital sign value outside extended reference limits or outside criteria for treatment emergent change. n Subjects with a measurement at baseline and at least 1 subsequent measurement of the variable.

Percentages are based upon all subjects with a measurement at baseline and at least 1 subsequent measurement of the variable (at the respective timepoint).

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

Data are derived from the 'Overall' visit which refers to the number of subjects with at least 1 TELVC that fell outside predetermined limits at any post-baseline timepoint.

Vital sign measurements during and after infusion are not considered in this summary.

BL baseline; min minutes; N number of subjects in treatment group; TELVC treatment emergent laboratory/vital sign changes.

2.7.4.4.2 心電図検査結果

04 試験の日本人集団では、ベースラインの心電図所見が正常で、投与 52 週目に異常（臨床的に重要でない）へ変化した患者は、各群 1 例であった（Japanese sub-population results 表 11.3.8.5

参照）。また、臨床的に重要と考えられる心電図所見の変化が認められた患者は少数であり、投与群間の差は認められなかった（表 10 参照）。

表 10　　臨床的に重要な可能性のある心電図検査結果の変動（04 試験日本人集団：FAS）

	Number (%) of patients	
Parameter/criteria	Anifrolumab 300 mg (N=24)	Placebo (N=19)
RR interval (ms) <500	0	0
RR interval (ms) >1500	0	0
PR interval (ms) ≥240	0	0
QRS duration (ms) (≤60)	0	0
QRS duration (ms) (≥140)	0	0
QT (ms) (≤300)	0	0
QT (ms) (≥500)	0	0
QT (ms) (Increase from BL ≥60)	0	0
QTcF (ms) (≤300)	0	0
QTcF (ms) (≥500)	0	0
QTcF (ms) (Increase from BL ≥30)	1 (4.2)	1 (5.3)
QTcF (ms) (Increase from BL ≥60)	0	0
QTcF (ms) (≥500 and increase from BL ≥30)	0	0
QTcF (ms) (≥500 and increase from BL ≥60)	0	0
QTcB (ms) (≤300)	0	0
QTcB (ms) (≥500)	0	0
QTcB (ms) (Increase from BL ≥30)	1 (4.2)	1 (5.3)
QTcB (ms) (Increase from BL ≥60)	0	0
QTcB (ms) (≥500 and increase from BL ≥30)	0	0
QTcB (ms) (≥500 and increase from BL ≥60)	0	0

Data derived from: Japanese sub-population results Table 11.3.8.7
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.
A subject is counted for a parameter and criterion if the respective criterion is fulfilled post-baseline at least once.
Measurements are central readings.
BL baseline; N number of subjects in treatment group.

2.7.4.4.3　　体重

04 試験の日本人集団では、ベースラインの平均体重はアニフロルマブ 300 mg 群で 57.13 kg、プラセボ群で 58.23 kg であった（Japanese sub-population results 表 11.3.8.9 参照）。投与 52 週目での体重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 群で 0.10 kg、プラセボ群で 0.69 kg と、わずかに増加した。

2.7.4.4.4　　クッシング様症状

04 試験の日本人集団では、ベースライン時にクッシング様症状が認められた患者の割合に、全体集団との特記すべき違いや、投与群間の差は認められなかった（Japanese sub-population results 表 11.3.8.10 及び第 5 部 3.5.1 項、04 試験の治験総括報告書 8.5.3 項参照）。日本人集団では、い

ずれの投与群でも、ベースラインと比較し投与 52 週目で明らかな悪化傾向が認められたクッシング様症状はなかった。

2.7.4.4.5 自殺傾向及びうつ病

自殺傾向

04 試験の日本人集団では、投与期間中にプラセボ群の 2 例で自殺念慮が認められたが、自殺行為は認められなかった。アニフロルマブ 300 mg 群では、投与期間中の自殺念慮又は自殺行為は認められなかった（Japanese sub-population results 表 11.3.8.11 及び表 11.3.8.12 参照）。

うつ病

ベースラインの Personal Health Questionnaire Depression Scale-8（PHQ-8）スコアは、全体集団（アニフロルマブ 300 mg 群 9.2 点、プラセボ群 9.9 点）と比較して、04 試験の日本人集団ではいずれの投与群でも低かった（アニフロルマブ 300 mg 群 5.0 点、プラセボ群 5.4 点）（第 5 部 3.5.1 項、04 試験の治験総括報告書 8.5.3 項参照）。投与 52 週目のベースラインからの変化量は、アニフロルマブ 300 mg 群で 0.3 点、プラセボ群で 2.6 点であった（Japanese sub-population results 表 11.3.8.13 参照）。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

本概要の本体の 2.7.4.5 項を参照されたい。

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 性別の影響

本概要の本体の 2.7.4.5.1.1 項を参照されたい。

2.7.4.5.1.2 年齢の影響

本概要の本体の 2.7.4.5.1.2 項を参照されたい。

2.7.4.5.1.3 人種の影響

本概要の本体の 2.7.4.5.1.3 項を参照されたい。

2.7.4.5.1.4 腎機能及び肝機能の影響

本概要の本体の 2.7.4.5.1.4 項を参照されたい。

2.7.4.5.1.5 BMI の影響

本概要の本体の 2.7.4.5.1.5 項を参照されたい。

2.7.4.5.1.6 ベースラインにおける疾患関連因子に基づく部分集団

本概要の本体の 2.7.4.5.1.6 項を参照されたい。

2.7.4.5.1.7 抗薬物抗体有無別の有害事象

04 試験の日本人集団では、投与期間中に 4 例（アニフロルマブ 300 mg 群 1 例、プラセボ群 3 例）が抗薬物抗体（ADA）陽性となった。ADA 陽性例での重篤な有害事象又は治験薬の投与中

止に至った有害事象は、プラセボ群のみに発現した（Japanese sub-population results 表 11.3.2.1.13 参照）。アニフロルマブに対する ADA 反応の有無と有害事象の発現との関係性に、明らかな傾向やパターンは認められなかった。しかしながら、ADA 陽性例が少数であったことから、明確な結論は導き出せない。

2.7.4.5.2 外因性要因

本概要の本体の 2.7.4.5.2 項を参照されたい。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

本概要の本体の 2.7.4.5.3 項を参照されたい。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

04 試験の日本人集団では妊娠例の報告はなかった。

2.7.4.5.5 過量投与

本概要の本体の 2.7.4.5.5 項を参照されたい。

2.7.4.5.6 薬物乱用

本概要の本体の 2.7.4.5.6 項を参照されたい。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

本概要の本体の 2.7.4.5.7 項を参照されたい。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本概要の本体の 2.7.4.5.8 項を参照されたい。

2.7.4.6 市販後データ（該当なし）

本概要の本体の 2.7.4.6 項を参照されたい。

2.7.4.7 安全性併合解析

本概要の本体の 2.7.4.7 項を参照されたい。

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]

2.7.4.8　臨床的安全性　付録
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

表目次

表 1.1　発現時期別有害事象（D3461C00004 試験：Full analysis set）：アニフロルマブ 300 mg 群 4
表 1.2　発現時期別有害事象（D3461C00004 試験：Full analysis set）：プラセボ群 17
表 1.3　発現時期別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set）：アニフロルマブ 300 mg 群 30
表 1.4　発現時期別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set）：プラセボ群 33
表 2.1　発現時期別因果関係が否定できない有害事象（D3461C00004 試験：Full analysis set）：アニフロルマブ 300 mg 群 38
表 2.2　発現時期別因果関係が否定できない有害事象（D3461C00004 試験：Full analysis set）：プラセボ群 42
表 2.3　発現時期別因果関係が否定できない有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set）：アニフロルマブ 300 mg 群 45
表 2.4　発現時期別因果関係が否定できない有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set）：プラセボ群 46
表 3.1.1　SOC/PT 別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set、男性） 47
表 3.1.2　SOC/PT 別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set、女性） 48
表 3.2.1　SOC/PT 別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set、BMI <= 28 kg/m^2） 54
表 3.2.2　SOC/PT 別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set、BMI > 28 kg/m^2） 59
表 3.3.1　SOC/PT 別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set、Baseline SLEDAI-2K score < 10） 61
表 3.3.2　SOC/PT 別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set、Baseline SLEDAI-2K score >= 10） 64
表 3.4.1　SOC/PT 別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set、IFNGS High） 69
表 3.4.2　SOC/PT 別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set、IFNGS Low） 75

表 3.5.1 SOC/PT 別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set、ADA negative） 76
表 3.5.2 SOC/PT 別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set、ADA positive） 82
表 3.6.1 SOC/PT 別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set、Baseline OCS < 10 mg/day） 84
表 3.6.2 SOC/PT 別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set、Baseline OCS >= 10 mg/day） 88
表 3.7.1 SOC/PT 別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set、免疫抑制剤 Yes） 92
表 3.7.2 SOC/PT 別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set、免疫抑制剤 No） 93

表 1.1　　発現時期別有害事象（D3461C00004 試験：Full analysis set）：アニフロルマブ 300 mg 群

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	First onset period					
		Total	0 -< 3 months	3 -< 6 months	6 -< 9 months	9 -< 12 months	12 months -<
		(N=180)	(N=180)	(N=175)	(N=164)	(N=157)	(N=68)
Patients with any AE	Patients with any AE	159 (88.3)	112 (62.2)	21 (12.0)	12 (7.3)	14 (8.9)	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症						
Upper respiratory tract infection	上気道感染	39 (21.7)	16 (8.9)	8 (4.6)	9 (5.5)	6 (3.8)	0
Nasopharyngitis	上咽頭炎	28 (15.6)	7 (3.9)	9 (5.1)	7 (4.3)	5 (3.2)	0
Bronchitis	気管支炎	22 (12.2)	6 (3.3)	7 (4.0)	7 (4.3)	2 (1.3)	0
Urinary tract infection	尿路感染	20 (11.1)	6 (3.3)	8 (4.6)	4 (2.4)	2 (1.3)	0
Herpes zoster	帯状疱疹	13 (7.2)	9 (5.0)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.3)	0
Sinusitis	副鼻腔炎	12 (6.7)	4 (2.2)	3 (1.7)	2 (1.2)	3 (1.9)	0
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	9 (5.0)	6 (3.3)	1 (0.6)	0	2 (1.3)	0
Respiratory tract infection	気道感染	8 (4.4)	3 (1.7)	1 (0.6)	4 (2.4)	0	0
Oral herpes	口腔ヘルペス	7 (3.9)	3 (1.7)	0	1 (0.6)	3 (1.9)	0
Pneumonia	肺炎	6 (3.3)	2 (1.1)	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.6)	0
Gastroenteritis	胃腸炎	4 (2.2)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	0
Influenza	インフルエンザ	4 (2.2)	0	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.6)	0
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	4 (2.2)	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Cystitis	膀胱炎	3 (1.7)	0	2 (1.1)	0	1 (0.6)	0
Fungal skin infection	皮膚真菌感染	3 (1.7)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
Latent tuberculosis	潜伏結核	3 (1.7)	1 (0.6)	0	0	2 (1.3)	0
Rhinitis	鼻炎	3 (1.7)	2 (1.1)	0	1 (0.6)	0	0
Tooth abscess	歯膿瘍	3 (1.7)	3 (1.7)	0	0	0	0
Vulvovaginal mycotic infection	外陰腟真菌感染	3 (1.7)	1 (0.6)	2 (1.1)	0	0	0
Acute sinusitis	急性副鼻腔炎	2 (1.1)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0
Bacterial vulvovaginitis	細菌性外陰腟炎	2 (1.1)	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0

表 1.1　　発現時期別有害事象（D3461C00004 試験：Full analysis set）：アニフロルマブ 300 mg 群

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	First onset period					
		Total	0 -< 3 months	3 -< 6 months	6 -< 9 months	9 -< 12 months	12 months -<
		(N=180)	(N=180)	(N=175)	(N=164)	(N=157)	(N=68)
Conjunctivitis	結膜炎	2 (1.1)	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0
Laryngitis	喉頭炎	2 (1.1)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0
Otitis externa	外耳炎	2 (1.1)	0	2 (1.1)	0	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0
Pharyngotonsillitis	咽頭扁桃炎	2 (1.1)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0
Tooth infection	歯感染	2 (1.1)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0
Vaginal infection	膣感染	2 (1.1)	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0
Acarodermatitis	ダニ皮膚炎	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0
Appendicitis	虫垂炎	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Asymptomatic bacteriuria	無症候性細菌尿	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Bacterial vaginosis	細菌性膣症	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Body tinea	体部白癬	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Cervicitis	子宮頚管炎	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Cystitis bacterial	細菌性膀胱炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Dengue fever	デング熱	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Diverticulitis	憩室炎	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Ear infection	耳感染	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Escherichia infection	大腸菌感染	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Folliculitis	毛包炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Fungal infection	真菌感染	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0
Furuncle	せつ	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0
Herpes simplex	単純ヘルペス	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Laryngitis viral	ウイルス性喉頭炎	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0

表 1.1 発現時期別有害事象（D3461C00004 試験：Full analysis set）：アニフロルマブ 300 mg 群

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	First onset period					
		Total	0 -< 3 months	3 -< 6 months	6 -< 9 months	9 -< 12 months	12 months -<
		(N=180)	(N=180)	(N=175)	(N=164)	(N=157)	(N=68)
Localised infection	限局性感染	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0
Lower respiratory tract infection	下気道感染	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0
Onychomycosis	爪真菌症	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0
Otitis media	中耳炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Otitis media acute	急性中耳炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Pyuria	膿尿	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0
Rotavirus infection	ロタウイルス感染	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0
Skin infection	皮膚感染	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Tinea pedis	足部白癬	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Tinea versicolour	癜風	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0
Tonsillitis	扁桃炎	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Viral infection	ウイルス感染	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0
Viral pharyngitis	ウイルス性咽頭炎	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）						
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0
Uterine leiomyoma	子宮平滑筋腫	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害						
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	4 (2.2)	1 (0.6)	0	2 (1.2)	1 (0.6)	0
Anaemia	貧血	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Lymphadenopathy	リンパ節症	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0

表 1.1　　発現時期別有害事象（D3461C00004 試験：Full analysis set）：アニフロルマブ 300 mg 群

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	First onset period					
		Total	0 -< 3 months	3 -< 6 months	6 -< 9 months	9 -< 12 months	12 months -<
		(N=180)	(N=180)	(N=175)	(N=164)	(N=157)	(N=68)
Neutropenia	好中球減少症	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Immune system disorders	免疫系障害						
Seasonal allergy	季節性アレルギー	5 (2.8)	0	1 (0.6)	3 (1.8)	1 (0.6)	0
Hypersensitivity	過敏症	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0	0	0
Contrast media reaction	造影剤反応	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0
Reaction to preservatives	保存剤に対する反応	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Endocrine disorders	内分泌障害						
Steroid withdrawal syndrome	ステロイド離脱症候群	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害						
Diabetes mellitus	糖尿病	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0	0	0
Vitamin B12 deficiency	ビタミンＢ１２欠乏	2 (1.1)	0	0	2 (1.2)	0	0
Glucose tolerance impaired	耐糖能障害	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0
Hypercholesterolaemia	高コレステロール血症	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Hypophosphataemia	低リン酸血症	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Increased appetite	食欲亢進	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Iron deficiency	鉄欠乏	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0
Overweight	過体重	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0
Type 2 diabetes mellitus	２型糖尿病	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Vitamin D deficiency	ビタミンＤ欠乏	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0
Psychiatric disorders	精神障害						
Anxiety	不安	5 (2.8)	3 (1.7)	0	0	2 (1.3)	0
Depression	うつ病	5 (2.8)	3 (1.7)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0

表 1.1 発現時期別有害事象（D3461C00004 試験：Full analysis set）：アニフロルマブ 300 mg 群

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	First onset period					
		Total	0 -< 3 months	3 -< 6 months	6 -< 9 months	9 -< 12 months	12 months -<
		(N=180)	(N=180)	(N=175)	(N=164)	(N=157)	(N=68)
Insomnia	不眠症	2 (1.1)	0	0	2 (1.2)	0	0
Mental disorder	精神障害	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害						
Headache	頭痛	9 (5.0)	2 (1.1)	3 (1.7)	3 (1.8)	1 (0.6)	0
Dizziness	浮動性めまい	3 (1.7)	0	2 (1.1)	0	1 (0.6)	0
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	3 (1.7)	2 (1.1)	0	0	1 (0.6)	0
Paraesthesia	錯感覚	3 (1.7)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
Cervicobrachial syndrome	頚腕症候群	2 (1.1)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Restless legs syndrome	下肢静止不能症候群	2 (1.1)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0
Sciatica	坐骨神経痛	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0
Syncope	失神	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0
Carpal tunnel syndrome	手根管症候群	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0
Neuralgia	神経痛	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Post herpetic neuralgia	ヘルペス後神経痛	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0
Somnolence	傾眠	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Tremor	振戦	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Visual field defect	視野欠損	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Eye disorders	眼障害						
Cataract	白内障	4 (2.2)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	0
Blepharitis	眼瞼炎	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0	0	0
Dry eye	眼乾燥	2 (1.1)	0	2 (1.1)	0	0	0
Vision blurred	霧視	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0

表 1.1 発現時期別有害事象（D3461C00004 試験：Full analysis set）：アニフロルマブ 300 mg 群

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	First onset period					
		Total	0 -< 3 months	3 -< 6 months	6 -< 9 months	9 -< 12 months	12 months -<
		(N=180)	(N=180)	(N=175)	(N=164)	(N=157)	(N=68)
Accommodation disorder	調節障害	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0
Asthenopia	眼精疲労	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Chorioretinopathy	網脈絡膜症	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Eczema eyelids	眼瞼湿疹	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Episcleritis	上強膜炎	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0
Erythema of eyelid	眼瞼紅斑	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Eye discharge	眼脂	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Eye pruritus	眼そう痒症	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Meibomian gland dysfunction	マイボーム腺機能不全	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害						
Vertigo	回転性めまい	4 (2.2)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	0
Cerumen impaction	耳垢栓塞	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Ear pain	耳痛	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Hyperacusis	聴覚過敏	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Tympanic membrane hyperaemia	鼓膜充血	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0
Cardiac disorders	心臓障害						
Acute coronary syndrome	急性冠動脈症候群	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Bundle branch block right	右脚ブロック	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Tachycardia	頻脈	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0
Vascular disorders	血管障害						
Haematoma	血腫	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0	0	0
Hypertension	高血圧	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0	0	0

表 1.1 発現時期別有害事象（D3461C00004 試験：Full analysis set）：アニフロルマブ 300 mg 群

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	First onset period					
		Total	0 -< 3 months	3 -< 6 months	6 -< 9 months	9 -< 12 months	12 months -<
		(N=180)	(N=180)	(N=175)	(N=164)	(N=157)	(N=68)
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Phlebitis	静脈炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Thrombophlebitis superficial	表在性血栓性静脈炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害						
Cough	咳嗽	10 (5.6)	4 (2.2)	4 (2.3)	2 (1.2)	0	0
Epistaxis	鼻出血	3 (1.7)	0	1 (0.6)	2 (1.2)	0	0
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	3 (1.7)	2 (1.1)	0	0	1 (0.6)	0
Rhinorrhoea	鼻漏	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0	0	0
Asthma	喘息	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Nasal congestion	鼻閉	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0
Productive cough	湿性咳嗽	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0
Throat irritation	咽喉刺激感	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Tracheal stenosis	気管狭窄	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害						
Vomiting	嘔吐	9 (5.0)	3 (1.7)	2 (1.1)	2 (1.2)	2 (1.3)	0
Diarrhoea	下痢	7 (3.9)	2 (1.1)	4 (2.3)	0	1 (0.6)	0
Nausea	悪心	7 (3.9)	4 (2.2)	2 (1.1)	1 (0.6)	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	3 (1.7)	2 (1.1)	1 (0.6)	0	0	0
Constipation	便秘	3 (1.7)	3 (1.7)	0	0	0	0
Gastritis	胃炎	2 (1.1)	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0

表 1.1　　発現時期別有害事象（D3461C00004 試験：Full analysis set）：アニフロルマブ 300 mg 群

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	First onset period					
		Total	0 -< 3 months	3 -< 6 months	6 -< 9 months	9 -< 12 months	12 months -<
		(N=180)	(N=180)	(N=175)	(N=164)	(N=157)	(N=68)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0	0	0
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Abdominal distension	腹部膨満	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0
Abdominal pain	腹痛	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Abdominal pain lower	下腹部痛	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Chilaiditi's syndrome	キライディティ症候群	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0
Dental caries	齲歯	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Dysphagia	嚥下障害	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0
Flatulence	鼓腸	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Food poisoning	食中毒	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Gastric ulcer	胃潰瘍	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Gastritis erosive	びらん性胃炎	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0
Gingival bleeding	歯肉出血	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Haemorrhoids	痔核	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Irritable bowel syndrome	過敏性腸症候群	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0
Loose tooth	弛緩歯	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0
Toothache	歯痛	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害						
Cholelithiasis	胆石症	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Hepatic mass	肝腫瘤	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Hypertransaminasaemia	高トランスアミナーゼ血症	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害						

表 1.1　　発現時期別有害事象（D3461C00004 試験：Full analysis set）：アニフロルマブ 300 mg 群

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	First onset period					
		Total	0 -< 3 months	3 -< 6 months	6 -< 9 months	9 -< 12 months	12 months -<
		(N=180)	(N=180)	(N=175)	(N=164)	(N=157)	(N=68)
Pruritus	そう痒症	4 (2.2)	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Ecchymosis	斑状出血	3 (1.7)	2 (1.1)	0	0	1 (0.6)	0
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	2 (1.1)	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0
Dermatitis contact	接触皮膚炎	2 (1.1)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Eczema	湿疹	2 (1.1)	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0
Ingrowing nail	嵌入爪	2 (1.1)	0	0	2 (1.2)	0	0
Rash pruritic	そう痒性皮疹	2 (1.1)	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0
Acne	ざ瘡	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0
Angioedema	血管浮腫	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0
Blister	水疱	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0
Erythema	紅斑	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0
Intertrigo	間擦疹	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0
Nail discolouration	爪変色	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Night sweats	寝汗	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0
Papule	丘疹	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Perioral dermatitis	口囲皮膚炎	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0
Pruritus generalised	全身性そう痒症	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Purpura	紫斑	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Rash	発疹	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Rash follicular	毛孔性皮疹	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Rosacea	酒さ	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0
Skin ulcer	皮膚潰瘍	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Urticaria	蕁麻疹	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0

表 1.1　　発現時期別有害事象（D3461C00004 試験：Full analysis set）：アニフロルマブ 300 mg 群

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	First onset period					
		Total	0 -< 3 months	3 -< 6 months	6 -< 9 months	9 -< 12 months	12 months -<
		(N=180)	(N=180)	(N=175)	(N=164)	(N=157)	(N=68)
Vasculitic ulcer	血管炎性潰瘍	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害						
Arthralgia	関節痛	10 (5.6)	4 (2.2)	4 (2.3)	2 (1.2)	0	0
Back pain	背部痛	10 (5.6)	3 (1.7)	3 (1.7)	2 (1.2)	2 (1.3)	0
Pain in extremity	四肢痛	7 (3.9)	1 (0.6)	4 (2.3)	0	1 (0.6)	1 (1.5)
Osteoarthritis	変形性関節症	4 (2.2)	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Bursitis	滑液包炎	3 (1.7)	0	2 (1.1)	0	1 (0.6)	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	3 (1.7)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0
Systemic lupus erythematosus	全身性エリテマトーデス	3 (1.7)	0	2 (1.1)	0	1 (0.6)	0
Muscle spasms	筋痙縮	2 (1.1)	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0
Neck pain	頚部痛	2 (1.1)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0
Arthritis	関節炎	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Chondritis	軟骨炎	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Exostosis	外骨腫	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0
Flank pain	側腹部痛	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Muscular weakness	筋力低下	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0
Myalgia	筋肉痛	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0
Osteochondrosis	骨端症	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0
Osteonecrosis	骨壊死	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0
Osteopenia	骨減少症	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0

表 1.1　　発現時期別有害事象（D3461C00004 試験：Full analysis set）：アニフロルマブ 300 mg 群

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	First onset period					
		Total	0 -< 3 months	3 -< 6 months	6 -< 9 months	9 -< 12 months	12 months -<
		(N=180)	(N=180)	(N=175)	(N=164)	(N=157)	(N=68)
Rotator cuff syndrome	肩回旋筋腱板症候群	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Spinal pain	脊椎痛	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0
Tendonitis	腱炎	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0
Tenosynovitis stenosans	狭窄性腱鞘炎	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害						
Nephrolithiasis	腎結石症	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0	0	0
Haematuria	血尿	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Leukocyturia	白血球尿	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Polyuria	多尿	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Urinary tract discomfort	尿路不快感	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害						
Menorrhagia	月経過多	3 (1.7)	0	2 (1.1)	0	1 (0.6)	0
Cervical dysplasia	子宮頚部上皮異形成	2 (1.1)	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0
Amenorrhoea	無月経	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Balanoposthitis	亀頭包皮炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Breast pain	乳房痛	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Dysmenorrhoea	月経困難症	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Menometrorrhagia	過長過多不規則月経	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Metrorrhagia	不正子宮出血	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0
Ovarian cyst	卵巣嚢胞	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Uterine polyp	子宮ポリープ	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態						

表 1.1 発現時期別有害事象（D3461C00004 試験：Full analysis set）：アニフロルマブ 300 mg 群

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	First onset period					
		Total	0 -< 3 months	3 -< 6 months	6 -< 9 months	9 -< 12 months	12 months -<
		(N=180)	(N=180)	(N=175)	(N=164)	(N=157)	(N=68)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	6 (3.3)	3 (1.7)	1 (0.6)	2 (1.2)	0	0
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	4 (2.2)	3 (1.7)	0	1 (0.6)	0	0
Fatigue	疲労	3 (1.7)	3 (1.7)	0	0	0	0
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	3 (1.7)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Drug intolerance	薬物不耐性	2 (1.1)	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
Pyrexia	発熱	2 (1.1)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Asthenia	無力症	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Chest discomfort	胸部不快感	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Chest pain	胸痛	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0
Face oedema	顔面浮腫	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Malaise	倦怠感	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0
Peripheral swelling	末梢腫脹	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0
Investigations	臨床検査						
Weight increased	体重増加	3 (1.7)	2 (1.1)	0	1 (0.6)	0	0
Blood potassium decreased	血中カリウム減少	2 (1.1)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0
Cortisol decreased	コルチゾール減少	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0
Urine protein/creatinine ratio increased	尿中蛋白／クレアチニン比増加	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症						
Infusion related reaction	注入に伴う反応	25 (13.9)	20 (11.1)	3 (1.7)	2 (1.2)	0	0
Arthropod bite	節足動物咬傷	4 (2.2)	1 (0.6)	0	2 (1.2)	1 (0.6)	0

表 1.1 発現時期別有害事象（D3461C00004 試験：Full analysis set）：アニフロルマブ 300 mg 群

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	First onset period					
		Total	0 -< 3 months	3 -< 6 months	6 -< 9 months	9 -< 12 months	12 months -<
		(N=180)	(N=180)	(N=175)	(N=164)	(N=157)	(N=68)
Contusion	挫傷	3 (1.7)	0	1 (0.6)	0	2 (1.3)	0
Fall	転倒	3 (1.7)	0	0	1 (0.6)	2 (1.3)	0
Ligament sprain	靭帯捻挫	3 (1.7)	2 (1.1)	0	1 (0.6)	0	0
Animal bite	動物咬傷	2 (1.1)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0
Foot fracture	足骨折	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0	0	0
Ankle fracture	足関節部骨折	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Arthropod sting	節足動物刺傷	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Bone contusion	骨挫傷	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Injury	損傷	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Joint capsule rupture	関節包断裂	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0
Joint injury	関節損傷	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Ligament rupture	靭帯断裂	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Meniscus injury	半月板損傷	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0
Mouth injury	口腔内損傷	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0
Muscle contusion	筋挫傷	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Radius fracture	橈骨骨折	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Stress fracture	ストレス骨折	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0
Sunburn	サンバーン	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Tendon rupture	腱断裂	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0
Thermal burn	熱傷	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0
Tooth fracture	歯牙破折	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Traumatic fracture	外傷性骨折	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0

MedDRA ver 21.0

表 1.2　　発現時期別有害事象（D3461C00004 試験：Full analysis set）：プラセボ群

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	First onset period					
		Total	0 -< 3 months	3 -< 6 months	6 -< 9 months	9 -< 12 months	12 months -<
		(N=182)	(N=182)	(N=170)	(N=155)	(N=139)	(N=50)
Patients with any AE	Patients with any AE	153 (84.1)	97 (53.3)	33 (19.4)	15 (9.7)	8 (5.8)	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症						
Urinary tract infection	尿路感染	25 (13.7)	8 (4.4)	11 (6.5)	5 (3.2)	1 (0.7)	0
Nasopharyngitis	上咽頭炎	20 (11.0)	5 (2.7)	9 (5.3)	4 (2.6)	2 (1.4)	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	18 (9.9)	9 (4.9)	3 (1.8)	4 (2.6)	2 (1.4)	0
Pneumonia	肺炎	9 (4.9)	3 (1.6)	1 (0.6)	3 (1.9)	2 (1.4)	0
Sinusitis	副鼻腔炎	9 (4.9)	4 (2.2)	2 (1.2)	0	3 (2.2)	0
Bronchitis	気管支炎	7 (3.8)	3 (1.6)	2 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.7)	0
Gastroenteritis	胃腸炎	7 (3.8)	2 (1.1)	1 (0.6)	3 (1.9)	1 (0.7)	0
Influenza	インフルエンザ	6 (3.3)	3 (1.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	0
Oral herpes	口腔ヘルペス	6 (3.3)	2 (1.1)	2 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.7)	0
Cystitis	膀胱炎	4 (2.2)	2 (1.1)	0	1 (0.6)	1 (0.7)	0
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	4 (2.2)	2 (1.1)	1 (0.6)	0	1 (0.7)	0
Vaginal infection	膣感染	4 (2.2)	2 (1.1)	1 (0.6)	0	1 (0.7)	0
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	3 (1.6)	1 (0.5)	0	2 (1.3)	0	0
Hordeolum	麦粒腫	3 (1.6)	2 (1.1)	0	1 (0.6)	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	3 (1.6)	1 (0.5)	0	2 (1.3)	0	0
Pharyngotonsillitis	咽頭扁桃炎	3 (1.6)	0	2 (1.2)	0	1 (0.7)	0
Tooth infection	歯感染	3 (1.6)	2 (1.1)	0	1 (0.6)	0	0
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	3 (1.6)	1 (0.5)	1 (0.6)	0	1 (0.7)	0
Vulvovaginal candidiasis	外陰部膣カンジダ症	3 (1.6)	1 (0.5)	1 (0.6)	0	1 (0.7)	0
Bacterial vaginosis	細菌性膣症	2 (1.1)	0	0	2 (1.3)	0	0
Cellulitis	蜂巣炎	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0	0	0

表 1.2　　発現時期別有害事象（D3461C00004 試験：Full analysis set）：プラセボ群

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	First onset period					
		Total	0 -< 3 months	3 -< 6 months	6 -< 9 months	9 -< 12 months	12 months -<
		(N=182)	(N=182)	(N=170)	(N=155)	(N=139)	(N=50)
Conjunctivitis	結膜炎	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0	0	0
Fungal infection	真菌感染	2 (1.1)	0	2 (1.2)	0	0	0
Herpes zoster	帯状疱疹	2 (1.1)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Laryngitis	喉頭炎	2 (1.1)	1 (0.5)	1 (0.6)	0	0	0
Onychomycosis	爪真菌症	2 (1.1)	1 (0.5)	1 (0.6)	0	0	0
Paronychia	爪囲炎	2 (1.1)	1 (0.5)	1 (0.6)	0	0	0
Periodontitis	歯周炎	2 (1.1)	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0
Vulvovaginal mycotic infection	外陰腟真菌感染	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0	0	0
Abscess	膿瘍	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Acarodermatitis	ダニ皮膚炎	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0	0
Acute sinusitis	急性副鼻腔炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Conjunctivitis viral	ウイルス性結膜炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Cystitis escherichia	大腸菌性膀胱炎	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)	0	0
Ear infection	耳感染	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)	0	0
Folliculitis	毛包炎	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.7)	0
Gastroenteritis bacterial	細菌性胃腸炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Genital herpes simplex	陰部単純ヘルペス	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0	0
Gingivitis	歯肉炎	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0	0
Groin abscess	鼠径部膿瘍	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Herpes simplex	単純ヘルペス	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Molluscum contagiosum	伝染性軟属腫	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0	0
Otitis externa	外耳炎	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0	0
Pharyngitis bacterial	細菌性咽頭炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0

表 1.2　　発現時期別有害事象（D3461C00004 試験：Full analysis set）：プラセボ群

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	First onset period					
		Total	0 -< 3 months	3 -< 6 months	6 -< 9 months	9 -< 12 months	12 months -<
		(N=182)	(N=182)	(N=170)	(N=155)	(N=139)	(N=50)
Pharyngitis streptococcal	レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)	0	0
Pulpitis dental	歯髄炎	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)	0	0
Rash pustular	膿疱性皮疹	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Respiratory tract infection viral	ウイルス性気道感染	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.7)	0
Rhinitis	鼻炎	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)	0	0
Root canal infection	根管感染	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0	0
Sepsis	敗血症	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Sialoadenitis	唾液腺炎	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)	0	0
Skin candida	皮膚カンジダ	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0	0
Subcutaneous abscess	皮下組織膿瘍	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.7)	0
Superinfection	重複感染	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)	0	0
Tinea infection	白癬感染	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.7)	0
Tinea pedis	足部白癬	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Tinea versicolour	癜風	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0	0
Tonsillitis	扁桃炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Tonsillitis bacterial	細菌性扁桃炎	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.7)	0
Tooth abscess	歯膿瘍	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Trichomoniasis	トリコモナス症	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Viral infection	ウイルス感染	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)	0	0
Vulval abscess	外陰部膿瘍	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）						

表 1.2　　発現時期別有害事象（D3461C00004 試験：Full analysis set）：プラセボ群

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	First onset period					
		Total	0 -< 3 months	3 -< 6 months	6 -< 9 months	9 -< 12 months	12 months -<
		(N=182)	(N=182)	(N=170)	(N=155)	(N=139)	(N=50)
Carcinoid tumour	カルチノイド腫瘍	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0	0
Seborrhoeic keratosis	脂漏性角化症	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.7)	0
Uterine cancer	子宮癌	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Uterine leiomyoma	子宮平滑筋腫	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害						
Anaemia	貧血	4 (2.2)	0	0	1 (0.6)	3 (2.2)	0
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	3 (1.6)	0	1 (0.6)	2 (1.3)	0	0
Leukopenia	白血球減少症	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0	0
Lymphadenopathy	リンパ節症	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0	0
Microcytic anaemia	小球性貧血	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0	0
Immune system disorders	免疫系障害						
Seasonal allergy	季節性アレルギー	3 (1.6)	1 (0.5)	1 (0.6)	0	1 (0.7)	0
Allergy to animal	動物アレルギー	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Hypersensitivity	過敏症	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Endocrine disorders	内分泌障害						
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Oestrogen deficiency	エストロゲン欠乏症	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害						
Dehydration	脱水	5 (2.7)	1 (0.5)	1 (0.6)	3 (1.9)	0	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	4 (2.2)	0	2 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.7)	0
Decreased appetite	食欲減退	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)	0	0
Dyslipidaemia	脂質異常症	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0	0
Glucose tolerance impaired	耐糖能障害	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0

表 1.2　　発現時期別有害事象（D3461C00004 試験：Full analysis set）：プラセボ群

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	First onset period					
		Total	0 -< 3 months	3 -< 6 months	6 -< 9 months	9 -< 12 months	12 months -<
		(N=182)	(N=182)	(N=170)	(N=155)	(N=139)	(N=50)
Hyperlipidaemia	高脂血症	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)	0	0
Lipoedema	脂肪性浮腫	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)	0	0
Type 2 diabetes mellitus	２型糖尿病	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)	0	0
Vitamin D deficiency	ビタミンＤ欠乏	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害						
Insomnia	不眠症	9 (4.9)	3 (1.6)	3 (1.8)	2 (1.3)	1 (0.7)	0
Anxiety	不安	3 (1.6)	1 (0.5)	0	2 (1.3)	0	0
Depression	うつ病	3 (1.6)	0	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0
Adjustment disorder	適応障害	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Psychotic disorder	精神病性障害	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)	0	0
Substance-induced psychotic disorder	物質誘発性精神病性障害	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Suicidal ideation	自殺念慮	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害						
Headache	頭痛	16 (8.8)	7 (3.8)	2 (1.2)	3 (1.9)	4 (2.9)	0
Dizziness	浮動性めまい	3 (1.6)	2 (1.1)	0	0	1 (0.7)	0
Migraine	片頭痛	3 (1.6)	1 (0.5)	0	2 (1.3)	0	0
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	2 (1.1)	1 (0.5)	1 (0.6)	0	0	0
Amnesia	健忘	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)	0	0
Cervicobrachial syndrome	頚腕症候群	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0	0
Facial paralysis	顔面麻痺	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Neuralgia	神経痛	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Presyncope	失神寸前の状態	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0

表 1.2 発現時期別有害事象（D3461C00004 試験：Full analysis set）：プラセボ群

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	First onset period					
		Total	0 -< 3 months	3 -< 6 months	6 -< 9 months	9 -< 12 months	12 months -<
		(N=182)	(N=182)	(N=170)	(N=155)	(N=139)	(N=50)
Tension headache	緊張性頭痛	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)	0	0
Tunnel vision	トンネル状視野	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.7)	0
Eye disorders	眼障害						
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	3 (1.6)	0	1 (0.6)	2 (1.3)	0	0
Dry eye	眼乾燥	3 (1.6)	1 (0.5)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Cataract	白内障	2 (1.1)	0	0	1 (0.6)	1 (0.7)	0
Blepharitis	眼瞼炎	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.7)	0
Chalazion	霰粒腫	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.7)	0
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)	0	0
Maculopathy	黄斑症	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.7)	0
Trichiasis	睫毛乱生	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.7)	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害						
Vertigo	回転性めまい	3 (1.6)	0	1 (0.6)	0	2 (1.4)	0
Ear pain	耳痛	2 (1.1)	1 (0.5)	1 (0.6)	0	0	0
Motion sickness	乗物酔い	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Otorrhoea	耳漏	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.7)	0
Tinnitus	耳鳴	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Vertigo positional	頭位性回転性めまい	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0	0
Cardiac disorders	心臓障害						
Palpitations	動悸	2 (1.1)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Atrial fibrillation	心房細動	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.7)	0
Pericarditis	心膜炎	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.7)	0
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0	0

表 1.2 発現時期別有害事象（D3461C00004 試験：Full analysis set）：プラセボ群

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	First onset period					
		Total	0 -< 3 months	3 -< 6 months	6 -< 9 months	9 -< 12 months	12 months -<
		(N=182)	(N=182)	(N=170)	(N=155)	(N=139)	(N=50)
Tachycardia	頻脈	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Vascular disorders	血管障害						
Hypertension	高血圧	3 (1.6)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	0
Hypotension	低血圧	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害						
Cough	咳嗽	6 (3.3)	2 (1.1)	0	2 (1.3)	2 (1.4)	0
Dyspnoea	呼吸困難	4 (2.2)	3 (1.6)	1 (0.6)	0	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	3 (1.6)	2 (1.1)	0	1 (0.6)	0	0
Asthma	喘息	2 (1.1)	1 (0.5)	0	0	0	1 (2.0)
Epistaxis	鼻出血	2 (1.1)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Nasal congestion	鼻閉	2 (1.1)	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0
Alveolitis allergic	アレルギー性胞隔炎	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0	0
Nasal obstruction	鼻閉塞	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0	0
Paranasal sinus discomfort	副鼻腔不快感	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0	0
Pulmonary alveolar haemorrhage	肺胞出血	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0	0
Pulmonary mass	肺腫瘤	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)	0	0
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0	0
Rhinorrhoea	鼻漏	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害						
Nausea	悪心	9 (4.9)	3 (1.6)	2 (1.2)	3 (1.9)	1 (0.7)	0
Diarrhoea	下痢	8 (4.4)	3 (1.6)	1 (0.6)	2 (1.3)	2 (1.4)	0
Abdominal pain	腹痛	6 (3.3)	0	2 (1.2)	4 (2.6)	0	0

表 1.2　　発現時期別有害事象（D3461C00004 試験：Full analysis set）：プラセボ群

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	First onset period					
		Total	0 -< 3 months	3 -< 6 months	6 -< 9 months	9 -< 12 months	12 months -<
		(N=182)	(N=182)	(N=170)	(N=155)	(N=139)	(N=50)
Vomiting	嘔吐	6 (3.3)	3 (1.6)	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	5 (2.7)	3 (1.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Constipation	便秘	4 (2.2)	2 (1.1)	0	1 (0.6)	1 (0.7)	0
Gastritis	胃炎	4 (2.2)	0	0	0	4 (2.9)	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	3 (1.6)	1 (0.5)	0	0	2 (1.4)	0
Dental caries	齲歯	2 (1.1)	0	0	2 (1.3)	0	0
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	2 (1.1)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Irritable bowel syndrome	過敏性腸症候群	2 (1.1)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Toothache	歯痛	2 (1.1)	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0
Abdominal distension	腹部膨満	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.7)	0
Cheilitis	口唇炎	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.7)	0
Colitis	大腸炎	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0	0
Dry mouth	口内乾燥	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)	0	0
Dyspepsia	消化不良	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0	0
Enteritis	小腸炎	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0	0
Enterocolitis	腸炎	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0	0
Flatulence	鼓腸	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)	0	0
Food poisoning	食中毒	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Glossitis	舌炎	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.7)	0
Haematemesis	吐血	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)	0	0
Intra-abdominal haematoma	腹腔内血腫	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.7)	0
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Odynophagia	嚥下痛	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0	0

表 1.2　　発現時期別有害事象（D3461C00004 試験：Full analysis set）：プラセボ群

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	First onset period					
		Total	0 -< 3 months	3 -< 6 months	6 -< 9 months	9 -< 12 months	12 months -<
		(N=182)	(N=182)	(N=170)	(N=155)	(N=139)	(N=50)
Oesophageal stenosis	食道狭窄	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Oral pain	口腔内痛	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Salivary hypersecretion	流涎過多	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Tongue blistering	舌水疱形成	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害						
Cholelithiasis	胆石症	2 (1.1)	1 (0.5)	1 (0.6)	0	0	0
Hypertransaminasaemia	高トランスアミナーゼ血症	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害						
Urticaria	蕁麻疹	4 (2.2)	1 (0.5)	2 (1.2)	0	1 (0.7)	0
Dermatitis	皮膚炎	3 (1.6)	1 (0.5)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Miliaria	汗疹	2 (1.1)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Rash	発疹	2 (1.1)	1 (0.5)	0	0	1 (0.7)	0
Angioedema	血管浮腫	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0	0
Cold urticaria	寒冷蕁麻疹	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0	0
Dermal cyst	皮膚嚢腫	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)	0	0
Dermatitis contact	接触皮膚炎	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.7)	0
Drug eruption	薬疹	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Ecchymosis	斑状出血	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0	0
Eczema	湿疹	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0	0
Erythema	紅斑	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Hyperhidrosis	多汗症	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0	0
Hyperkeratosis	過角化	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0

表 1.2　　発現時期別有害事象（D3461C00004 試験：Full analysis set）：プラセボ群

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	First onset period					
		Total	0 -< 3 months	3 -< 6 months	6 -< 9 months	9 -< 12 months	12 months -<
		(N=182)	(N=182)	(N=170)	(N=155)	(N=139)	(N=50)
Livedo reticularis	網状皮斑	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0	0
Pruritus	そう痒症	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0	0
Pruritus generalised	全身性そう痒症	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.7)	0
Psoriasis	乾癬	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)	0	0
Rash papular	丘疹性皮疹	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0	0
Skin ulcer	皮膚潰瘍	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)	0	0
Swelling face	顔面腫脹	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Venous ulcer pain	静脈性潰瘍痛	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)	0	0
Vitiligo	尋常性白斑	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)	0	0
Xanthelasma	黄色板腫	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害						
Arthralgia	関節痛	6 (3.3)	0	2 (1.2)	3 (1.9)	1 (0.7)	0
Systemic lupus erythematosus	全身性エリテマトーデス	6 (3.3)	4 (2.2)	0	1 (0.6)	0	1 (2.0)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	4 (2.2)	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Back pain	背部痛	3 (1.6)	2 (1.1)	0	1 (0.6)	0	0
Flank pain	側腹部痛	3 (1.6)	0	1 (0.6)	2 (1.3)	0	0
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	3 (1.6)	0	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0
Osteonecrosis	骨壊死	3 (1.6)	1 (0.5)	1 (0.6)	0	1 (0.7)	0
Joint swelling	関節腫脹	2 (1.1)	1 (0.5)	1 (0.6)	0	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	2 (1.1)	0	2 (1.2)	0	0	0
Rotator cuff syndrome	肩回旋筋腱板症候群	2 (1.1)	0	0	1 (0.6)	1 (0.7)	0
Costochondritis	肋軟骨炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0

表 1.2　　発現時期別有害事象（D3461C00004 試験：Full analysis set）：プラセボ群

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	First onset period					
		Total	0 -< 3 months	3 -< 6 months	6 -< 9 months	9 -< 12 months	12 months -<
		(N=182)	(N=182)	(N=170)	(N=155)	(N=139)	(N=50)
Fibromyalgia	線維筋痛	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Foot deformity	足変形	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.7)	0
Myalgia	筋肉痛	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Neck pain	頚部痛	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)	0	0
Pain in extremity	四肢痛	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.7)	0
Plantar fasciitis	足底筋膜炎	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)	0	0
Sjogren's syndrome	シェーグレン症候群	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0	0
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)	0	0
Temporomandibular joint syndrome	顎関節症候群	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0	0
Tenosynovitis	腱鞘炎	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害						
Dysuria	排尿困難	3 (1.6)	1 (0.5)	0	2 (1.3)	0	0
Acute kidney injury	急性腎障害	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Renal colic	腎仙痛	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0	0
Renal impairment	腎機能障害	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.7)	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害						
Adenomyosis	腺筋症	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0	0
Cervical dysplasia	子宮頚部上皮異形成	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Endometrial hyperplasia	子宮内膜増殖症	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Endometriosis	子宮内膜症	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0	0
Pelvic pain	骨盤痛	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)	0	0
Vaginal haemorrhage	膣出血	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Vaginal ulceration	膣潰瘍	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0

表 1.2　　発現時期別有害事象（D3461C00004 試験：Full analysis set）：プラセボ群

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	First onset period					
		Total	0 -< 3 months	3 -< 6 months	6 -< 9 months	9 -< 12 months	12 months -<
		(N=182)	(N=182)	(N=170)	(N=155)	(N=139)	(N=50)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態						
Pyrexia	発熱	4 (2.2)	2 (1.1)	1 (0.6)	0	1 (0.7)	0
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	3 (1.6)	1 (0.5)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Fatigue	疲労	2 (1.1)	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0	0	0
Adverse drug reaction	医薬品副作用	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Chills	悪寒	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)	0	0
Injection site bruising	注射部位内出血	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Injection site rash	注射部位発疹	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Thirst	口渇	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)	0	0
Investigations	臨床検査						
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	4 (2.2)	3 (1.6)	0	1 (0.6)	0	0
Weight increased	体重増加	2 (1.1)	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0	0
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)	0	0
International normalised ratio increased	国際標準比増加	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.7)	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症						
Infusion related reaction	注入に伴う反応	14 (7.7)	12 (6.6)	2 (1.2)	0	0	0
Contusion	挫傷	3 (1.6)	1 (0.5)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0

表 1.2　　発現時期別有害事象（D3461C00004 試験：Full analysis set）：プラセボ群

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	First onset period					
		Total	0 -< 3 months	3 -< 6 months	6 -< 9 months	9 -< 12 months	12 months -<
		(N=182)	(N=182)	(N=170)	(N=155)	(N=139)	(N=50)
Ligament sprain	靭帯捻挫	3 (1.6)	1 (0.5)	0	1 (0.6)	1 (0.7)	0
Ankle fracture	足関節部骨折	2 (1.1)	0	2 (1.2)	0	0	0
Fall	転倒	2 (1.1)	1 (0.5)	0	0	1 (0.7)	0
Foot fracture	足骨折	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0	0	0
Muscle strain	肉離れ	2 (1.1)	1 (0.5)	1 (0.6)	0	0	0
Post-traumatic neck syndrome	外傷後頚部症候群	2 (1.1)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Radius fracture	橈骨骨折	2 (1.1)	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0
Skin abrasion	皮膚擦過傷	2 (1.1)	1 (0.5)	0	0	1 (0.7)	0
Arthropod bite	節足動物咬傷	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0	0
Arthropod sting	節足動物刺傷	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Chest injury	胸部損傷	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)	0	0
Epicondylitis	上顆炎	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)	0	0
Limb injury	四肢損傷	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)	0	0
Meniscus injury	半月板損傷	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Rib fracture	肋骨骨折	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0	0
Road traffic accident	交通事故	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.7)	0
Tendon injury	腱損傷	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Wound	創傷	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0	0

MedDRA ver 21.0

表 1.3　　発現時期別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set）：アニフロルマブ 300 mg 群

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	First onset period					
		Total	0 -< 3 months	3 -< 6 months	6 -< 9 months	9 -< 12 months	12 months -<
		(N=24)	(N=24)	(N=24)	(N=23)	(N=23)	(N=8)
Patients with any AE	Patients with any AE	24 (100.0)	14 (58.3)	7 (29.2)	1 (4.3)	2 (8.7)	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症						
Nasopharyngitis	上咽頭炎	17 (70.8)	5 (20.8)	6 (25.0)	3 (13.0)	3 (13.0)	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	6 (25.0)	3 (12.5)	1 (4.2)	1 (4.3)	1 (4.3)	0
Herpes zoster	帯状疱疹	3 (12.5)	2 (8.3)	0	1 (4.3)	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	2 (8.3)	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0
Pharyngitis	咽頭炎	2 (8.3)	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0
Body tinea	体部白癬	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
Cystitis	膀胱炎	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0
Cystitis bacterial	細菌性膀胱炎	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
Herpes simplex	単純ヘルペス	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
Tinea pedis	足部白癬	1 (4.2)	0	0	0	1 (4.3)	0
Urinary tract infection	尿路感染	1 (4.2)	0	0	1 (4.3)	0	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害						
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	3 (12.5)	1 (4.2)	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0
Immune system disorders	免疫系障害						
Contrast media reaction	造影剤反応	1 (4.2)	0	0	1 (4.3)	0	0
Nervous system disorders	神経系障害						
Cervicobrachial syndrome	頚腕症候群	2 (8.3)	0	1 (4.2)	1 (4.3)	0	0
Headache	頭痛	2 (8.3)	0	1 (4.2)	1 (4.3)	0	0
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
Post herpetic neuralgia	ヘルペス後神経痛	1 (4.2)	0	0	1 (4.3)	0	0

表 1.3　　発現時期別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set）：アニフロルマブ 300 mg 群

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	First onset period					
		Total	0 -< 3 months	3 -< 6 months	6 -< 9 months	9 -< 12 months	12 months -<
		(N=24)	(N=24)	(N=24)	(N=23)	(N=23)	(N=8)
Eye disorders	眼障害						
Asthenopia	眼精疲労	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
Cataract	白内障	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0
Chorioretinopathy	網脈絡膜症	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
Dry eye	眼乾燥	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害						
Cough	咳嗽	2 (8.3)	0	1 (4.2)	1 (4.3)	0	0
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	1 (4.2)	0	0	1 (4.3)	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害						
Constipation	便秘	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
Dental caries	齲歯	1 (4.2)	0	0	0	1 (4.3)	0
Diarrhoea	下痢	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0
Gastric ulcer	胃潰瘍	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害						
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	1 (4.2)	0	0	0	1 (4.3)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害						
Ecchymosis	斑状出血	1 (4.2)	0	0	0	1 (4.3)	0
Intertrigo	間擦疹	1 (4.2)	0	0	1 (4.3)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害						
Arthralgia	関節痛	2 (8.3)	1 (4.2)	0	1 (4.3)	0	0
Arthritis	関節炎	1 (4.2)	0	0	0	1 (4.3)	0
Back pain	背部痛	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0

表 1.3　　発現時期別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set）：アニフロルマブ 300 mg 群

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	First onset period					
		Total	0 -< 3 months	3 -< 6 months	6 -< 9 months	9 -< 12 months	12 months -<
		(N=24)	(N=24)	(N=24)	(N=23)	(N=23)	(N=8)
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害						
Amenorrhoea	無月経	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
Cervical dysplasia	子宮頚部上皮異形成	1 (4.2)	0	0	0	1 (4.3)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態						
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	2 (8.3)	1 (4.2)	0	1 (4.3)	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症						
Animal bite	動物咬傷	1 (4.2)	0	0	1 (4.3)	0	0
Arthropod sting	節足動物刺傷	1 (4.2)	0	0	0	1 (4.3)	0
Contusion	挫傷	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0
Infusion related reaction	注入に伴う反応	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
Meniscus injury	半月板損傷	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	0
Thermal burn	熱傷	1 (4.2)	0	0	1 (4.3)	0	0

MedDRA ver 21.0

表 1.4　　発現時期別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set）：プラセボ群

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	First onset period					
		Total	0 -< 3 months	3 -< 6 months	6 -< 9 months	9 -< 12 months	12 months -<
		(N=19)	(N=19)	(N=17)	(N=16)	(N=15)	(N=4)
Patients with any AE	Patients with any AE	19 (100.0)	13 (68.4)	5 (29.4)	0	1 (6.7)	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症						
Nasopharyngitis	上咽頭炎	7 (36.8)	0	5 (29.4)	1 (6.3)	1 (6.7)	0
Periodontitis	歯周炎	2 (10.5)	1 (5.3)	0	1 (6.3)	0	0
Bronchitis	気管支炎	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
Conjunctivitis viral	ウイルス性結膜炎	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
Cystitis	膀胱炎	1 (5.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (5.3)	0	0	1 (6.3)	0	0
Hordeolum	麦粒腫	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
Molluscum contagiosum	伝染性軟属腫	1 (5.3)	0	1 (5.9)	0	0	0
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	1 (5.3)	0	1 (5.9)	0	0	0
Oral herpes	口腔ヘルペス	1 (5.3)	0	0	1 (6.3)	0	0
Paronychia	爪囲炎	1 (5.3)	0	1 (5.9)	0	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	1 (5.3)	0	0	1 (6.3)	0	0
Rash pustular	膿疱性皮疹	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
Sialoadenitis	唾液腺炎	1 (5.3)	0	0	1 (6.3)	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害						
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	2 (10.5)	0	0	2 (12.5)	0	0
Anaemia	貧血	1 (5.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
Immune system disorders	免疫系障害						
Hypersensitivity	過敏症	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0

表 1.4 発現時期別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set）：プラセボ群

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	First onset period					
		Total	0 -< 3 months	3 -< 6 months	6 -< 9 months	9 -< 12 months	12 months -<
		(N=19)	(N=19)	(N=17)	(N=16)	(N=15)	(N=4)
Endocrine disorders	内分泌障害						
Oestrogen deficiency	エストロゲン欠乏症	1 (5.3)	0	0	1 (6.3)	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害						
Dehydration	脱水	2 (10.5)	0	1 (5.9)	1 (6.3)	0	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (5.3)	0	0	1 (6.3)	0	0
Psychiatric disorders	精神障害						
Insomnia	不眠症	2 (10.5)	0	2 (11.8)	0	0	0
Psychotic disorder	精神病性障害	1 (5.3)	0	0	1 (6.3)	0	0
Substance-induced psychotic disorder	物質誘発性精神病性障害	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
Suicidal ideation	自殺念慮	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害						
Headache	頭痛	2 (10.5)	1 (5.3)	0	1 (6.3)	0	0
Dizziness	浮動性めまい	1 (5.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1 (5.3)	0	1 (5.9)	0	0	0
Eye disorders	眼障害						
Chalazion	霰粒腫	1 (5.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	1 (5.3)	0	0	1 (6.3)	0	0
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	1 (5.3)	0	0	1 (6.3)	0	0
Trichiasis	睫毛乱生	1 (5.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害						
Otorrhoea	耳漏	1 (5.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
Vertigo	回転性めまい	1 (5.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
Cardiac disorders	心臓障害						

表 1.4　　発現時期別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set）：プラセボ群

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	First onset period					
		Total	0 -< 3 months	3 -< 6 months	6 -< 9 months	9 -< 12 months	12 months -<
		(N=19)	(N=19)	(N=17)	(N=16)	(N=15)	(N=4)
Palpitations	動悸	1 (5.3)	0	1 (5.9)	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害						
Cough	咳嗽	2 (10.5)	1 (5.3)	0	1 (6.3)	0	0
Alveolitis allergic	アレルギー性胞隔炎	1 (5.3)	0	1 (5.9)	0	0	0
Nasal congestion	鼻閉	1 (5.3)	0	0	1 (6.3)	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害						
Constipation	便秘	3 (15.8)	1 (5.3)	0	1 (6.3)	1 (6.7)	0
Nausea	悪心	2 (10.5)	1 (5.3)	0	1 (6.3)	0	0
Vomiting	嘔吐	2 (10.5)	1 (5.3)	0	1 (6.3)	0	0
Abdominal pain	腹痛	1 (5.3)	0	1 (5.9)	0	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (5.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
Cheilitis	口唇炎	1 (5.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
Diarrhoea	下痢	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
Enteritis	小腸炎	1 (5.3)	0	1 (5.9)	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害						
Miliaria	汗疹	2 (10.5)	0	1 (5.9)	1 (6.3)	0	0
Urticaria	蕁麻疹	2 (10.5)	1 (5.3)	0	0	1 (6.7)	0
Dermatitis	皮膚炎	1 (5.3)	0	0	1 (6.3)	0	0
Dermatitis contact	接触皮膚炎	1 (5.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
Drug eruption	薬疹	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
Hyperkeratosis	過角化	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0

表 1.4 発現時期別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set）：プラセボ群

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	First onset period					
		Total	0 -< 3 months	3 -< 6 months	6 -< 9 months	9 -< 12 months	12 months -<
		(N=19)	(N=19)	(N=17)	(N=16)	(N=15)	(N=4)
Rash	発疹	1 (5.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害						
Joint swelling	関節腫脹	2 (10.5)	1 (5.3)	1 (5.9)	0	0	0
Back pain	背部痛	1 (5.3)	0	0	1 (6.3)	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	1 (5.3)	0	1 (5.9)	0	0	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1 (5.3)	0	1 (5.9)	0	0	0
Myalgia	筋肉痛	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	1 (5.3)	0	0	1 (6.3)	0	0
Systemic lupus erythematosus	全身性エリテマトーデス	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害						
Renal impairment	腎機能障害	1 (5.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害						
Cervical dysplasia	子宮頚部上皮異形成	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
Endometriosis	子宮内膜症	1 (5.3)	0	1 (5.9)	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態						
Injection site bruising	注射部位内出血	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
Pyrexia	発熱	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
Thirst	口渇	1 (5.3)	0	0	1 (6.3)	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症						
Infusion related reaction	注入に伴う反応	2 (10.5)	1 (5.3)	1 (5.9)	0	0	0
Arthropod bite	節足動物咬傷	1 (5.3)	0	1 (5.9)	0	0	0

表 1.4　　発現時期別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set）：プラセボ群

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	First onset period					
		Total	0 -< 3 months	3 -< 6 months	6 -< 9 months	9 -< 12 months	12 months -<
		(N=19)	(N=19)	(N=17)	(N=16)	(N=15)	(N=4)
Contusion	挫傷	1 (5.3)	0	0	1 (6.3)	0	0
Muscle strain	肉離れ	1 (5.3)	0	1 (5.9)	0	0	0
Radius fracture	橈骨骨折	1 (5.3)	0	0	1 (6.3)	0	0
Tendon injury	腱損傷	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0

MedDRA ver 21.0

表 2.1　　発現時期別因果関係が否定できない有害事象（D3461C00004 試験：Full analysis set）：アニフロルマブ 300 mg 群

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	First onset period					
		Total	0 -< 3 months	3 -< 6 months	6 -< 9 months	9 -< 12 months	12 months -<
		(N=180)	(N=180)	(N=175)	(N=164)	(N=157)	(N=68)
Patients with any AE	Patients with any AE	79 (43.9)	50 (27.8)	11 (6.3)	9 (5.5)	9 (5.7)	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症						
Upper respiratory tract infection	上気道感染	15 (8.3)	6 (3.3)	4 (2.3)	3 (1.8)	2 (1.3)	0
Nasopharyngitis	上咽頭炎	12 (6.7)	2 (1.1)	2 (1.1)	6 (3.7)	2 (1.3)	0
Herpes zoster	帯状疱疹	11 (6.1)	7 (3.9)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.3)	0
Bronchitis	気管支炎	7 (3.9)	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.2)	1 (0.6)	0
Urinary tract infection	尿路感染	6 (3.3)	3 (1.7)	1 (0.6)	0	2 (1.3)	0
Pneumonia	肺炎	5 (2.8)	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	0
Respiratory tract infection	気道感染	3 (1.7)	1 (0.6)	0	2 (1.2)	0	0
Rhinitis	鼻炎	3 (1.7)	2 (1.1)	0	1 (0.6)	0	0
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	3 (1.7)	2 (1.1)	1 (0.6)	0	0	0
Acute sinusitis	急性副鼻腔炎	2 (1.1)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0	0	0
Oral herpes	口腔ヘルペス	2 (1.1)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0
Sinusitis	副鼻腔炎	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0
Bacterial vulvovaginitis	細菌性外陰腟炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Body tinea	体部白癬	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Conjunctivitis	結膜炎	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Cystitis	膀胱炎	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0
Fungal infection	真菌感染	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0
Fungal skin infection	皮膚真菌感染	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0
Herpes simplex	単純ヘルペス	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0

表 2.1　　発現時期別因果関係が否定できない有害事象（D3461C00004 試験：Full analysis set）：アニフロルマブ 300 mg 群

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	First onset period					
		Total	0 -< 3 months	3 -< 6 months	6 -< 9 months	9 -< 12 months	12 months -<
		(N=180)	(N=180)	(N=175)	(N=164)	(N=157)	(N=68)
Laryngitis	喉頭炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Latent tuberculosis	潜伏結核	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Pharyngitis	咽頭炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Skin infection	皮膚感染	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Tinea pedis	足部白癬	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Tonsillitis	扁桃炎	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Tooth abscess	歯膿瘍	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Vaginal infection	腟感染	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Viral infection	ウイルス感染	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0
Vulvovaginal mycotic infection	外陰腟真菌感染	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Immune system disorders	免疫系障害						
Hypersensitivity	過敏症	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0	0	0
Contrast media reaction	造影剤反応	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0
Seasonal allergy	季節性アレルギー	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害						
Hypercholesterolaemia	高コレステロール血症	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Increased appetite	食欲亢進	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害						
Headache	頭痛	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0
Paraesthesia	錯感覚	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0
Somnolence	傾眠	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害						

表 2.1　　発現時期別因果関係が否定できない有害事象（D3461C00004 試験：Full analysis set）：アニフロルマブ 300 mg 群

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	First onset period					
		Total	0 -< 3 months	3 -< 6 months	6 -< 9 months	9 -< 12 months	12 months -<
		(N=180)	(N=180)	(N=175)	(N=164)	(N=157)	(N=68)
Hyperacusis	聴覚過敏	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Vertigo	回転性めまい	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Cardiac disorders	心臓障害						
Bundle branch block right	右脚ブロック	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
Vascular disorders	血管障害						
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Haematoma	血腫	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Phlebitis	静脈炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害						
Cough	咳嗽	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0	0	0
Rhinorrhoea	鼻漏	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0	0	0
Epistaxis	鼻出血	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0
Productive cough	湿性咳嗽	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害						
Abdominal pain	腹痛	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0
Gastritis	胃炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Nausea	悪心	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害						
Ecchymosis	斑状出血	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0

表 2.1　　発現時期別因果関係が否定できない有害事象（D3461C00004 試験：Full analysis set）：アニフロルマブ 300 mg 群

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	First onset period					
		Total	0 -< 3 months	3 -< 6 months	6 -< 9 months	9 -< 12 months	12 months -<
		(N=180)	(N=180)	(N=175)	(N=164)	(N=157)	(N=68)
Urticaria	蕁麻疹	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害						
Arthralgia	関節痛	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0
Pain in extremity	四肢痛	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害						
Nephrolithiasis	腎結石症	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害						
Amenorrhoea	無月経	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Breast pain	乳房痛	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Cervical dysplasia	子宮頚部上皮異形成	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態						
Fatigue	疲労	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0	0	0
Face oedema	顔面浮腫	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0
Pyrexia	発熱	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症						
Infusion related reaction	注入に伴う反応	22 (12.2)	18 (10.0)	2 (1.1)	2 (1.2)	0	0

MedDRA ver 21.0

表 2.2　　発現時期別因果関係が否定できない有害事象（D3461C00004 試験：Full analysis set）：プラセボ群

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	First onset period					
		Total	0 -< 3 months	3 -< 6 months	6 -< 9 months	9 -< 12 months	12 months -<
		(N=182)	(N=182)	(N=170)	(N=155)	(N=139)	(N=50)
Patients with any AE	Patients with any AE	53 (29.1)	32 (17.6)	12 (7.1)	7 (4.5)	2 (1.4)	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症						
Pneumonia	肺炎	7 (3.8)	2 (1.1)	1 (0.6)	2 (1.3)	2 (1.4)	0
Urinary tract infection	尿路感染	7 (3.8)	2 (1.1)	4 (2.4)	1 (0.6)	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	5 (2.7)	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	0
Nasopharyngitis	上咽頭炎	4 (2.2)	1 (0.5)	3 (1.8)	0	0	0
Sinusitis	副鼻腔炎	4 (2.2)	1 (0.5)	1 (0.6)	0	2 (1.4)	0
Gastroenteritis	胃腸炎	3 (1.6)	1 (0.5)	0	1 (0.6)	1 (0.7)	0
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	3 (1.6)	1 (0.5)	1 (0.6)	0	1 (0.7)	0
Oral herpes	口腔ヘルペス	3 (1.6)	1 (0.5)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
Bacterial vaginosis	細菌性膣症	2 (1.1)	0	0	2 (1.3)	0	0
Bronchitis	気管支炎	2 (1.1)	1 (0.5)	1 (0.6)	0	0	0
Acute sinusitis	急性副鼻腔炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Cystitis	膀胱炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Fungal infection	真菌感染	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0	0
Genital herpes simplex	陰部単純ヘルペス	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Periodontitis	歯周炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Pharyngitis bacterial	細菌性咽頭炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Rash pustular	膿疱性皮疹	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Sepsis	敗血症	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Sialoadenitis	唾液腺炎	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)	0	0
Superinfection	重複感染	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)	0	0

表 2.2 発現時期別因果関係が否定できない有害事象（D3461C00004 試験：Full analysis set）：プラセボ群

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	First onset period					
		Total	0 -< 3 months	3 -< 6 months	6 -< 9 months	9 -< 12 months	12 months -<
		(N=182)	(N=182)	(N=170)	(N=155)	(N=139)	(N=50)
Vulval abscess	外陰部膿瘍	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0	0
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0	0
Vulvovaginal mycotic infection	外陰腟真菌感染	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）						
Uterine leiomyoma	子宮平滑筋腫	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0	0
Immune system disorders	免疫系障害						
Hypersensitivity	過敏症	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害						
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害						
Insomnia	不眠症	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害						
Headache	頭痛	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Presyncope	失神寸前の状態	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害						
Cough	咳嗽	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.7)	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害						
Constipation	便秘	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Gastritis	胃炎	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.7)	0
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0

表 2.2　　発現時期別因果関係が否定できない有害事象（D3461C00004 試験：Full analysis set）：プラセボ群

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	First onset period					
		Total	0 -< 3 months	3 -< 6 months	6 -< 9 months	9 -< 12 months	12 months -<
		(N=182)	(N=182)	(N=170)	(N=155)	(N=139)	(N=50)
Nausea	悪心	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Vomiting	嘔吐	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害						
Skin ulcer	皮膚潰瘍	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)	0	0
Venous ulcer pain	静脈性潰瘍痛	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害						
Myalgia	筋肉痛	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Osteonecrosis	骨壊死	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.7)	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害						
Dysuria	排尿困難	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害						
Adenomyosis	腺筋症	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態						
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Investigations	臨床検査						
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Weight increased	体重増加	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症						
Infusion related reaction	注入に伴う反応	13 (7.1)	11 (6.0)	2 (1.2)	0	0	0

MedDRA ver 21.0

表 2.3　発現時期別因果関係が否定できない有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set）：アニフロルマブ 300 mg 群

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	First onset period					
		Total	0 -< 3 months	3 -< 6 months	6 -< 9 months	9 -< 12 months	12 months -<
		(N=24)	(N=24)	(N=24)	(N=23)	(N=23)	(N=8)
Patients with any AE	Patients with any AE	13 (54.2)	6 (25.0)	2 (8.3)	2 (8.7)	3 (13.0)	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症						
Nasopharyngitis	上咽頭炎	6 (25.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	2 (8.7)	2 (8.7)	0
Herpes zoster	帯状疱疹	3 (12.5)	2 (8.3)	0	1 (4.3)	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	3 (12.5)	2 (8.3)	1 (4.2)	0	0	0
Body tinea	体部白癬	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (4.2)	0	0	1 (4.3)	0	0
Herpes simplex	単純ヘルペス	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
Tinea pedis	足部白癬	1 (4.2)	0	0	0	1 (4.3)	0
Immune system disorders	免疫系障害						
Contrast media reaction	造影剤反応	1 (4.2)	0	0	1 (4.3)	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害						
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	1 (4.2)	0	0	1 (4.3)	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害						
Amenorrhoea	無月経	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
Cervical dysplasia	子宮頚部上皮異形成	1 (4.2)	0	0	0	1 (4.3)	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症						
Infusion related reaction	注入に伴う反応	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0

MedDRA ver 21.0

表 2.4　　発現時期別因果関係が否定できない有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set）：プラセボ群

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	First onset period					
		Total	0 -< 3 months	3 -< 6 months	6 -< 9 months	9 -< 12 months	12 months -<
		(N=19)	(N=19)	(N=17)	(N=16)	(N=15)	(N=4)
Patients with any AE	Patients with any AE	7 (36.8)	4 (21.1)	1 (5.9)	2 (12.5)	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症						
Bronchitis	気管支炎	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	1 (5.3)	0	1 (5.9)	0	0	0
Oral herpes	口腔ヘルペス	1 (5.3)	0	0	1 (6.3)	0	0
Periodontitis	歯周炎	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
Rash pustular	膿疱性皮疹	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
Sialoadenitis	唾液腺炎	1 (5.3)	0	0	1 (6.3)	0	0
Immune system disorders	免疫系障害						
Hypersensitivity	過敏症	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害						
Myalgia	筋肉痛	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症						
Infusion related reaction	注入に伴う反応	2 (10.5)	1 (5.3)	1 (5.9)	0	0	0

MedDRA ver 21.0

表 3.1.1　SOC/PT 別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set、男性）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Any AE		Causality related AE	
		Anifrolumab 300mg (N=1)	Placebo (N=1)	Anifrolumab 300mg (N=1)	Placebo (N=1)
Patients with any AE	Patients with any AE	1 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	0
Nasopharyngitis	上咽頭炎	1 (100.0)	1 (100.0)	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (100.0)	0	1 (100.0)	0
Urinary tract infection	尿路感染	1 (100.0)	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (100.0)	0	0	0
Animal bite	動物咬傷	1 (100.0)	0	0	0
Arthropod sting	節足動物刺傷	1 (100.0)	0	0	0

MedDRA ver 21.0

表 3.1.2 SOC/PT 別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set、女性）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Any AE		Causality related AE	
		Anifrolumab 300mg (N=23)	Placebo (N=18)	Anifrolumab 300mg (N=23)	Placebo (N=18)
Patients with any AE	Patients with any AE	23 (100.0)	18 (100.0)	12 (52.2)	7 (38.9)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	21 (91.3)	13 (72.2)	10 (43.5)	4 (22.2)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	16 (69.6)	6 (33.3)	6 (26.1)	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	5 (21.7)	1 (5.6)	2 (8.7)	0
Herpes zoster	帯状疱疹	3 (13.0)	0	3 (13.0)	0
Gastroenteritis	胃腸炎	2 (8.7)	1 (5.6)	1 (4.3)	0
Pharyngitis	咽頭炎	2 (8.7)	1 (5.6)	1 (4.3)	0
Body tinea	体部白癬	1 (4.3)	0	1 (4.3)	0
Cystitis	膀胱炎	1 (4.3)	1 (5.6)	0	0
Cystitis bacterial	細菌性膀胱炎	1 (4.3)	0	0	0
Herpes simplex	単純ヘルペス	1 (4.3)	0	1 (4.3)	0
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (4.3)	0	0	0
Tinea pedis	足部白癬	1 (4.3)	0	1 (4.3)	0
Bronchitis	気管支炎	0	1 (5.6)	0	1 (5.6)
Conjunctivitis viral	ウイルス性結膜炎	0	1 (5.6)	0	0
Hordeolum	麦粒腫	0	1 (5.6)	0	0
Molluscum contagiosum	伝染性軟属腫	0	1 (5.6)	0	0
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	0	1 (5.6)	0	1 (5.6)
Oral herpes	口腔ヘルペス	0	1 (5.6)	0	1 (5.6)
Paronychia	爪囲炎	0	1 (5.6)	0	0
Periodontitis	歯周炎	0	2 (11.1)	0	1 (5.6)
Rash pustular	膿疱性皮疹	0	1 (5.6)	0	1 (5.6)
Sialoadenitis	唾液腺炎	0	1 (5.6)	0	1 (5.6)

表 3.1.2　　SOC/PT 別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set、女性）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Any AE		Causality related AE	
		Anifrolumab 300mg (N=23)	Placebo (N=18)	Anifrolumab 300mg (N=23)	Placebo (N=18)
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	0	1 (5.6)	0	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	3 (13.0)	3 (16.7)	0	0
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	3 (13.0)	2 (11.1)	0	0
Anaemia	貧血	0	1 (5.6)	0	0
Immune system disorders	免疫系障害	1 (4.3)	1 (5.6)	1 (4.3)	1 (5.6)
Contrast media reaction	造影剤反応	1 (4.3)	0	1 (4.3)	0
Hypersensitivity	過敏症	0	1 (5.6)	0	1 (5.6)
Endocrine disorders	内分泌障害	0	1 (5.6)	0	0
Oestrogen deficiency	エストロゲン欠乏症	0	1 (5.6)	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	3 (16.7)	0	0
Dehydration	脱水	0	2 (11.1)	0	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	0	1 (5.6)	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	0	2 (11.1)	0	0
Insomnia	不眠症	0	2 (11.1)	0	0
Psychotic disorder	精神病性障害	0	1 (5.6)	0	0
Substance-induced psychotic disorder	物質誘発性精神病性障害	0	1 (5.6)	0	0
Suicidal ideation	自殺念慮	0	1 (5.6)	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	6 (26.1)	3 (16.7)	0	0
Cervicobrachial syndrome	頚腕症候群	2 (8.7)	0	0	0
Headache	頭痛	2 (8.7)	2 (11.1)	0	0
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	1 (4.3)	0	0	0
Post herpetic neuralgia	ヘルペス後神経痛	1 (4.3)	0	0	0

表 3.1.2 SOC/PT 別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set、女性）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Any AE		Causality related AE	
		Anifrolumab 300mg (N=23)	Placebo (N=18)	Anifrolumab 300mg (N=23)	Placebo (N=18)
Dizziness	浮動性めまい	0	1 (5.6)	0	0
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	1 (5.6)	0	0
Eye disorders	眼障害	2 (8.7)	4 (22.2)	0	0
Asthenopia	眼精疲労	1 (4.3)	0	0	0
Cataract	白内障	1 (4.3)	0	0	0
Chorioretinopathy	網脈絡膜症	1 (4.3)	0	0	0
Dry eye	眼乾燥	1 (4.3)	0	0	0
Chalazion	霰粒腫	0	1 (5.6)	0	0
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	0	1 (5.6)	0	0
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	0	1 (5.6)	0	0
Trichiasis	睫毛乱生	0	1 (5.6)	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	2 (11.1)	0	0
Otorrhoea	耳漏	0	1 (5.6)	0	0
Vertigo	回転性めまい	0	1 (5.6)	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	0	1 (5.6)	0	0
Palpitations	動悸	0	1 (5.6)	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (13.0)	4 (22.2)	1 (4.3)	0
Cough	咳嗽	2 (8.7)	2 (11.1)	0	0
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	1 (4.3)	0	1 (4.3)	0
Alveolitis allergic	アレルギー性胞隔炎	0	1 (5.6)	0	0
Nasal congestion	鼻閉	0	1 (5.6)	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3 (13.0)	8 (44.4)	0	0

表 3.1.2　SOC/PT 別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set、女性）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Any AE		Causality related AE	
		Anifrolumab 300mg (N=23)	Placebo (N=18)	Anifrolumab 300mg (N=23)	Placebo (N=18)
Constipation	便秘	1 (4.3)	3 (16.7)	0	0
Dental caries	齲歯	1 (4.3)	0	0	0
Diarrhoea	下痢	1 (4.3)	1 (5.6)	0	0
Gastric ulcer	胃潰瘍	1 (4.3)	0	0	0
Abdominal pain	腹痛	0	1 (5.6)	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	1 (5.6)	0	0
Cheilitis	口唇炎	0	1 (5.6)	0	0
Enteritis	小腸炎	0	1 (5.6)	0	0
Nausea	悪心	0	2 (11.1)	0	0
Vomiting	嘔吐	0	2 (11.1)	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (4.3)	0	0	0
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	1 (4.3)	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (8.7)	6 (33.3)	0	0
Ecchymosis	斑状出血	1 (4.3)	0	0	0
Intertrigo	間擦疹	1 (4.3)	0	0	0
Dermatitis	皮膚炎	0	1 (5.6)	0	0
Dermatitis contact	接触皮膚炎	0	1 (5.6)	0	0
Drug eruption	薬疹	0	1 (5.6)	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	0	1 (5.6)	0	0
Hyperkeratosis	過角化	0	1 (5.6)	0	0
Miliaria	汗疹	0	2 (11.1)	0	0
Rash	発疹	0	1 (5.6)	0	0

表 3.1.2　SOC/PT 別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set、女性）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Any AE		Causality related AE	
		Anifrolumab 300mg (N=23)	Placebo (N=18)	Anifrolumab 300mg (N=23)	Placebo (N=18)
Urticaria	蕁麻疹	0	2 (11.1)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	5 (21.7)	7 (38.9)	0	1 (5.6)
Arthralgia	関節痛	2 (8.7)	0	0	0
Arthritis	関節炎	1 (4.3)	0	0	0
Back pain	背部痛	1 (4.3)	1 (5.6)	0	0
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	1 (4.3)	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	1 (4.3)	0	0	0
Joint swelling	関節腫脹	0	2 (11.1)	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	0	1 (5.6)	0	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	1 (5.6)	0	0
Myalgia	筋肉痛	0	1 (5.6)	0	1 (5.6)
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	0	1 (5.6)	0	0
Systemic lupus erythematosus	全身性エリテマトーデス	0	1 (5.6)	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	1 (5.6)	0	0
Renal impairment	腎機能障害	0	1 (5.6)	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	2 (8.7)	2 (11.1)	2 (8.7)	0
Amenorrhoea	無月経	1 (4.3)	0	1 (4.3)	0
Cervical dysplasia	子宮頚部上皮異形成	1 (4.3)	1 (5.6)	1 (4.3)	0
Endometriosis	子宮内膜症	0	1 (5.6)	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (8.7)	3 (16.7)	0	0
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	2 (8.7)	0	0	0

表 3.1.2　　SOC/PT 別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set、女性）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Any AE		Causality related AE	
		Anifrolumab 300mg (N=23)	Placebo (N=18)	Anifrolumab 300mg (N=23)	Placebo (N=18)
Injection site bruising	注射部位内出血	0	1 (5.6)	0	0
Pyrexia	発熱	0	1 (5.6)	0	0
Thirst	口渇	0	1 (5.6)	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	3 (13.0)	4 (22.2)	1 (4.3)	2 (11.1)
Contusion	挫傷	1 (4.3)	1 (5.6)	0	0
Infusion related reaction	注入に伴う反応	1 (4.3)	2 (11.1)	1 (4.3)	2 (11.1)
Meniscus injury	半月板損傷	1 (4.3)	0	0	0
Thermal burn	熱傷	1 (4.3)	0	0	0
Arthropod bite	節足動物咬傷	0	1 (5.6)	0	0
Muscle strain	肉離れ	0	1 (5.6)	0	0
Radius fracture	橈骨骨折	0	1 (5.6)	0	0
Tendon injury	腱損傷	0	1 (5.6)	0	0

MedDRA ver 21.0

表 3.2.1 SOC/PT 別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set、BMI <= 28 kg/m^2）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Any AE		Causality related AE	
		Anifrolumab 300mg (N=21)	Placebo (N=16)	Anifrolumab 300mg (N=21)	Placebo (N=16)
Patients with any AE	Patients with any AE	21 (100.0)	16 (100.0)	10 (47.6)	6 (37.5)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	20 (95.2)	12 (75.0)	9 (42.9)	3 (18.8)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	15 (71.4)	5 (31.3)	4 (19.0)	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	5 (23.8)	1 (6.3)	2 (9.5)	0
Herpes zoster	帯状疱疹	3 (14.3)	0	3 (14.3)	0
Gastroenteritis	胃腸炎	2 (9.5)	0	1 (4.8)	0
Pharyngitis	咽頭炎	2 (9.5)	1 (6.3)	1 (4.8)	0
Body tinea	体部白癬	1 (4.8)	0	1 (4.8)	0
Cystitis	膀胱炎	1 (4.8)	1 (6.3)	0	0
Cystitis bacterial	細菌性膀胱炎	1 (4.8)	0	0	0
Herpes simplex	単純ヘルペス	1 (4.8)	0	1 (4.8)	0
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (4.8)	0	0	0
Tinea pedis	足部白癬	1 (4.8)	0	1 (4.8)	0
Urinary tract infection	尿路感染	1 (4.8)	0	0	0
Bronchitis	気管支炎	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)
Hordeolum	麦粒腫	0	1 (6.3)	0	0
Molluscum contagiosum	伝染性軟属腫	0	1 (6.3)	0	0
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)
Paronychia	爪囲炎	0	1 (6.3)	0	0
Periodontitis	歯周炎	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)
Rash pustular	膿疱性皮疹	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)
Sialoadenitis	唾液腺炎	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	0	1 (6.3)	0	0

表 3.2.1　SOC/PT 別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set、BMI <= 28 kg/m^2）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Any AE		Causality related AE	
		Anifrolumab 300mg (N=21)	Placebo (N=16)	Anifrolumab 300mg (N=21)	Placebo (N=16)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	3 (14.3)	3 (18.8)	0	0
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	3 (14.3)	2 (12.5)	0	0
Anaemia	貧血	0	1 (6.3)	0	0
Immune system disorders	免疫系障害	1 (4.8)	1 (6.3)	1 (4.8)	1 (6.3)
Contrast media reaction	造影剤反応	1 (4.8)	0	1 (4.8)	0
Hypersensitivity	過敏症	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	3 (18.8)	0	0
Dehydration	脱水	0	2 (12.5)	0	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	0	1 (6.3)	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	0	2 (12.5)	0	0
Insomnia	不眠症	0	2 (12.5)	0	0
Psychotic disorder	精神病性障害	0	1 (6.3)	0	0
Substance-induced psychotic disorder	物質誘発性精神病性障害	0	1 (6.3)	0	0
Suicidal ideation	自殺念慮	0	1 (6.3)	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	6 (28.6)	2 (12.5)	0	0
Cervicobrachial syndrome	頚腕症候群	2 (9.5)	0	0	0
Headache	頭痛	2 (9.5)	2 (12.5)	0	0
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	1 (4.8)	0	0	0
Post herpetic neuralgia	ヘルペス後神経痛	1 (4.8)	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	0	1 (6.3)	0	0
Eye disorders	眼障害	2 (9.5)	4 (25.0)	0	0
Asthenopia	眼精疲労	1 (4.8)	0	0	0

表 3.2.1 SOC/PT 別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set、BMI <= 28 kg/m^2）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Any AE		Causality related AE	
		Anifrolumab 300mg (N=21)	Placebo (N=16)	Anifrolumab 300mg (N=21)	Placebo (N=16)
Cataract	白内障	1 (4.8)	0	0	0
Chorioretinopathy	網脈絡膜症	1 (4.8)	0	0	0
Dry eye	眼乾燥	1 (4.8)	0	0	0
Chalazion	霰粒腫	0	1 (6.3)	0	0
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	0	1 (6.3)	0	0
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	0	1 (6.3)	0	0
Trichiasis	睫毛乱生	0	1 (6.3)	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	2 (12.5)	0	0
Otorrhoea	耳漏	0	1 (6.3)	0	0
Vertigo	回転性めまい	0	1 (6.3)	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	0	1 (6.3)	0	0
Palpitations	動悸	0	1 (6.3)	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (14.3)	2 (12.5)	1 (4.8)	0
Cough	咳嗽	2 (9.5)	2 (12.5)	0	0
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	1 (4.8)	0	1 (4.8)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (9.5)	6 (37.5)	0	0
Diarrhoea	下痢	1 (4.8)	0	0	0
Gastric ulcer	胃潰瘍	1 (4.8)	0	0	0
Abdominal pain	腹痛	0	1 (6.3)	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	1 (6.3)	0	0
Cheilitis	口唇炎	0	1 (6.3)	0	0
Constipation	便秘	0	2 (12.5)	0	0

表 3.2.1 SOC/PT 別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set、BMI <= 28 kg/m^2）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Any AE		Causality related AE	
		Anifrolumab 300mg (N=21)	Placebo (N=16)	Anifrolumab 300mg (N=21)	Placebo (N=16)
Enteritis	小腸炎	0	1 (6.3)	0	0
Nausea	悪心	0	2 (12.5)	0	0
Vomiting	嘔吐	0	2 (12.5)	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (4.8)	0	0	0
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	1 (4.8)	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (9.5)	4 (25.0)	0	0
Ecchymosis	斑状出血	1 (4.8)	0	0	0
Intertrigo	間擦疹	1 (4.8)	0	0	0
Dermatitis	皮膚炎	0	1 (6.3)	0	0
Dermatitis contact	接触皮膚炎	0	1 (6.3)	0	0
Drug eruption	薬疹	0	1 (6.3)	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	0	1 (6.3)	0	0
Hyperkeratosis	過角化	0	1 (6.3)	0	0
Rash	発疹	0	1 (6.3)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	5 (23.8)	5 (31.3)	0	1 (6.3)
Arthralgia	関節痛	2 (9.5)	0	0	0
Arthritis	関節炎	1 (4.8)	0	0	0
Back pain	背部痛	1 (4.8)	0	0	0
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	1 (4.8)	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	1 (4.8)	0	0	0
Joint swelling	関節腫脹	0	2 (12.5)	0	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	1 (6.3)	0	0

表 3.2.1 SOC/PT 別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set、BMI <= 28 kg/m^2）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Any AE		Causality related AE	
		Anifrolumab 300mg (N=21)	Placebo (N=16)	Anifrolumab 300mg (N=21)	Placebo (N=16)
Myalgia	筋肉痛	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	0	1 (6.3)	0	0
Systemic lupus erythematosus	全身性エリテマトーデス	0	1 (6.3)	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	1 (6.3)	0	0
Renal impairment	腎機能障害	0	1 (6.3)	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0	1 (6.3)	0	0
Cervical dysplasia	子宮頚部上皮異形成	0	1 (6.3)	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (9.5)	1 (6.3)	0	0
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	2 (9.5)	0	0	0
Pyrexia	発熱	0	1 (6.3)	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	4 (19.0)	3 (18.8)	1 (4.8)	2 (12.5)
Animal bite	動物咬傷	1 (4.8)	0	0	0
Arthropod sting	節足動物刺傷	1 (4.8)	0	0	0
Contusion	挫傷	1 (4.8)	1 (6.3)	0	0
Infusion related reaction	注入に伴う反応	1 (4.8)	2 (12.5)	1 (4.8)	2 (12.5)
Meniscus injury	半月板損傷	1 (4.8)	0	0	0
Thermal burn	熱傷	1 (4.8)	0	0	0
Muscle strain	肉離れ	0	1 (6.3)	0	0
Radius fracture	橈骨骨折	0	1 (6.3)	0	0
Tendon injury	腱損傷	0	1 (6.3)	0	0

MedDRA ver 21.0

表 3.2.2 SOC/PT 別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set、BMI > 28 kg/m^2）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Any AE		Causality related AE	
		Anifrolumab 300mg (N=3)	Placebo (N=3)	Anifrolumab 300mg (N=3)	Placebo (N=3)
Patients with any AE	Patients with any AE	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	1 (33.3)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	2 (66.7)	2 (66.7)	2 (66.7)	1 (33.3)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	2 (66.7)	2 (66.7)	2 (66.7)	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0
Conjunctivitis viral	ウイルス性結膜炎	0	1 (33.3)	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	0	1 (33.3)	0	0
Oral herpes	口腔ヘルペス	0	1 (33.3)	0	1 (33.3)
Periodontitis	歯周炎	0	1 (33.3)	0	0
Endocrine disorders	内分泌障害	0	1 (33.3)	0	0
Oestrogen deficiency	エストロゲン欠乏症	0	1 (33.3)	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	0	1 (33.3)	0	0
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	1 (33.3)	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (66.7)	0	0
Alveolitis allergic	アレルギー性胞隔炎	0	1 (33.3)	0	0
Nasal congestion	鼻閉	0	1 (33.3)	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (33.3)	2 (66.7)	0	0
Constipation	便秘	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0
Dental caries	齲歯	1 (33.3)	0	0	0
Diarrhoea	下痢	0	1 (33.3)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	2 (66.7)	0	0
Miliaria	汗疹	0	2 (66.7)	0	0
Urticaria	蕁麻疹	0	2 (66.7)	0	0

表 3.2.2　　SOC/PT 別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set、BMI > 28 kg/m^2）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Any AE		Causality related AE	
		Anifrolumab 300mg (N=3)	Placebo (N=3)	Anifrolumab 300mg (N=3)	Placebo (N=3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	2 (66.7)	0	0
Back pain	背部痛	0	1 (33.3)	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	0	1 (33.3)	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	2 (66.7)	1 (33.3)	2 (66.7)	0
Amenorrhoea	無月経	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0
Cervical dysplasia	子宮頚部上皮異形成	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0
Endometriosis	子宮内膜症	0	1 (33.3)	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (66.7)	0	0
Injection site bruising	注射部位内出血	0	1 (33.3)	0	0
Thirst	口渇	0	1 (33.3)	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	1 (33.3)	0	0
Arthropod bite	節足動物咬傷	0	1 (33.3)	0	0

MedDRA ver 21.0

表 3.3.1 SOC/PT 別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set、Baseline SLEDAI-2K score < 10）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Any AE		Causality related AE	
		Anifrolumab 300mg (N=7)	Placebo (N=8)	Anifrolumab 300mg (N=7)	Placebo (N=8)
Patients with any AE	Patients with any AE	7 (100.0)	8 (100.0)	3 (42.9)	3 (37.5)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	6 (85.7)	7 (87.5)	2 (28.6)	2 (25.0)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	6 (85.7)	4 (50.0)	2 (28.6)	0
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (14.3)	1 (12.5)	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (14.3)	0	0	0
Conjunctivitis viral	ウイルス性結膜炎	0	1 (12.5)	0	0
Cystitis	膀胱炎	0	1 (12.5)	0	0
Molluscum contagiosum	伝染性軟属腫	0	1 (12.5)	0	0
Oral herpes	口腔ヘルペス	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)
Paronychia	爪囲炎	0	1 (12.5)	0	0
Periodontitis	歯周炎	0	1 (12.5)	0	0
Sialoadenitis	唾液腺炎	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (14.3)	0	0	0
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	1 (14.3)	0	0	0
Immune system disorders	免疫系障害	1 (14.3)	0	1 (14.3)	0
Contrast media reaction	造影剤反応	1 (14.3)	0	1 (14.3)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	1 (12.5)	0	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	0	1 (12.5)	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	2 (28.6)	1 (12.5)	0	0
Cervicobrachial syndrome	頚腕症候群	1 (14.3)	0	0	0
Headache	頭痛	1 (14.3)	0	0	0
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	1 (12.5)	0	0

表 3.3.1　SOC/PT 別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set、Baseline SLEDAI-2K score < 10）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Any AE		Causality related AE	
		Anifrolumab 300mg (N=7)	Placebo (N=8)	Anifrolumab 300mg (N=7)	Placebo (N=8)
Eye disorders	眼障害	0	3 (37.5)	0	0
Chalazion	霰粒腫	0	1 (12.5)	0	0
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	0	1 (12.5)	0	0
Trichiasis	睫毛乱生	0	1 (12.5)	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (28.6)	1 (12.5)	1 (14.3)	0
Cough	咳嗽	1 (14.3)	0	0	0
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	1 (14.3)	0	1 (14.3)	0
Alveolitis allergic	アレルギー性胞隔炎	0	1 (12.5)	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	6 (75.0)	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	1 (12.5)	0	0
Cheilitis	口唇炎	0	1 (12.5)	0	0
Constipation	便秘	0	1 (12.5)	0	0
Diarrhoea	下痢	0	1 (12.5)	0	0
Enteritis	小腸炎	0	1 (12.5)	0	0
Nausea	悪心	0	1 (12.5)	0	0
Vomiting	嘔吐	0	2 (25.0)	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (14.3)	0	0	0
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	1 (14.3)	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (28.6)	2 (25.0)	0	0
Ecchymosis	斑状出血	1 (14.3)	0	0	0
Intertrigo	間擦疹	1 (14.3)	0	0	0

表 3.3.1　SOC/PT 別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set、Baseline SLEDAI-2K score < 10）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Any AE		Causality related AE	
		Anifrolumab 300mg (N=7)	Placebo (N=8)	Anifrolumab 300mg (N=7)	Placebo (N=8)
Miliaria	汗疹	0	1 (12.5)	0	0
Rash	発疹	0	1 (12.5)	0	0
Urticaria	蕁麻疹	0	1 (12.5)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2 (28.6)	2 (25.0)	0	1 (12.5)
Arthralgia	関節痛	2 (28.6)	0	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	0	1 (12.5)	0	0
Myalgia	筋肉痛	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	1 (12.5)	0	0
Renal impairment	腎機能障害	0	1 (12.5)	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (14.3)	1 (12.5)	0	0
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	1 (14.3)	0	0	0
Injection site bruising	注射部位内出血	0	1 (12.5)	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (14.3)	1 (12.5)	0	0
Thermal burn	熱傷	1 (14.3)	0	0	0
Radius fracture	橈骨骨折	0	1 (12.5)	0	0

MedDRA ver 21.0

表 3.3.2　SOC/PT 別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set、Baseline SLEDAI-2K score >= 10）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Any AE		Causality related AE	
		Anifrolumab 300mg (N=17)	Placebo (N=11)	Anifrolumab 300mg (N=17)	Placebo (N=11)
Patients with any AE	Patients with any AE	17 (100.0)	11 (100.0)	10 (58.8)	4 (36.4)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	16 (94.1)	7 (63.6)	9 (52.9)	2 (18.2)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	11 (64.7)	3 (27.3)	4 (23.5)	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	5 (29.4)	1 (9.1)	3 (17.6)	0
Herpes zoster	帯状疱疹	3 (17.6)	0	3 (17.6)	0
Pharyngitis	咽頭炎	2 (11.8)	1 (9.1)	1 (5.9)	0
Body tinea	体部白癬	1 (5.9)	0	1 (5.9)	0
Cystitis	膀胱炎	1 (5.9)	0	0	0
Cystitis bacterial	細菌性膀胱炎	1 (5.9)	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (5.9)	0	1 (5.9)	0
Herpes simplex	単純ヘルペス	1 (5.9)	0	1 (5.9)	0
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (5.9)	0	0	0
Tinea pedis	足部白癬	1 (5.9)	0	1 (5.9)	0
Urinary tract infection	尿路感染	1 (5.9)	0	0	0
Bronchitis	気管支炎	0	1 (9.1)	0	1 (9.1)
Hordeolum	麦粒腫	0	1 (9.1)	0	0
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	0	1 (9.1)	0	1 (9.1)
Periodontitis	歯周炎	0	1 (9.1)	0	1 (9.1)
Rash pustular	膿疱性皮疹	0	1 (9.1)	0	1 (9.1)
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	0	1 (9.1)	0	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	2 (11.8)	3 (27.3)	0	0
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	2 (11.8)	2 (18.2)	0	0
Anaemia	貧血	0	1 (9.1)	0	0

表 3.3.2　SOC/PT 別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set、Baseline SLEDAI-2K score >= 10）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Any AE		Causality related AE	
		Anifrolumab 300mg (N=17)	Placebo (N=11)	Anifrolumab 300mg (N=17)	Placebo (N=11)
Immune system disorders	免疫系障害	0	1 (9.1)	0	1 (9.1)
Hypersensitivity	過敏症	0	1 (9.1)	0	1 (9.1)
Endocrine disorders	内分泌障害	0	1 (9.1)	0	0
Oestrogen deficiency	エストロゲン欠乏症	0	1 (9.1)	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	2 (18.2)	0	0
Dehydration	脱水	0	2 (18.2)	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	0	2 (18.2)	0	0
Insomnia	不眠症	0	2 (18.2)	0	0
Psychotic disorder	精神病性障害	0	1 (9.1)	0	0
Substance-induced psychotic disorder	物質誘発性精神病性障害	0	1 (9.1)	0	0
Suicidal ideation	自殺念慮	0	1 (9.1)	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	4 (23.5)	2 (18.2)	0	0
Cervicobrachial syndrome	頚腕症候群	1 (5.9)	0	0	0
Headache	頭痛	1 (5.9)	2 (18.2)	0	0
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	1 (5.9)	0	0	0
Post herpetic neuralgia	ヘルペス後神経痛	1 (5.9)	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	0	1 (9.1)	0	0
Eye disorders	眼障害	2 (11.8)	1 (9.1)	0	0
Asthenopia	眼精疲労	1 (5.9)	0	0	0
Cataract	白内障	1 (5.9)	0	0	0
Chorioretinopathy	網脈絡膜症	1 (5.9)	0	0	0
Dry eye	眼乾燥	1 (5.9)	0	0	0

表 3.3.2　　SOC/PT 別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set、Baseline SLEDAI-2K score >= 10）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Any AE		Causality related AE	
		Anifrolumab 300mg (N=17)	Placebo (N=11)	Anifrolumab 300mg (N=17)	Placebo (N=11)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	0	1 (9.1)	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	2 (18.2)	0	0
Otorrhoea	耳漏	0	1 (9.1)	0	0
Vertigo	回転性めまい	0	1 (9.1)	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	0	1 (9.1)	0	0
Palpitations	動悸	0	1 (9.1)	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (5.9)	3 (27.3)	0	0
Cough	咳嗽	1 (5.9)	2 (18.2)	0	0
Nasal congestion	鼻閉	0	1 (9.1)	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3 (17.6)	2 (18.2)	0	0
Constipation	便秘	1 (5.9)	2 (18.2)	0	0
Dental caries	齲歯	1 (5.9)	0	0	0
Diarrhoea	下痢	1 (5.9)	0	0	0
Gastric ulcer	胃潰瘍	1 (5.9)	0	0	0
Abdominal pain	腹痛	0	1 (9.1)	0	0
Nausea	悪心	0	1 (9.1)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	4 (36.4)	0	0
Dermatitis	皮膚炎	0	1 (9.1)	0	0
Dermatitis contact	接触皮膚炎	0	1 (9.1)	0	0
Drug eruption	薬疹	0	1 (9.1)	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	0	1 (9.1)	0	0
Hyperkeratosis	過角化	0	1 (9.1)	0	0

表 3.3.2 SOC/PT 別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set、Baseline SLEDAI-2K score >= 10）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Any AE		Causality related AE	
		Anifrolumab 300mg (N=17)	Placebo (N=11)	Anifrolumab 300mg (N=17)	Placebo (N=11)
Miliaria	汗疹	0	1 (9.1)	0	0
Urticaria	蕁麻疹	0	1 (9.1)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	3 (17.6)	5 (45.5)	0	0
Arthritis	関節炎	1 (5.9)	0	0	0
Back pain	背部痛	1 (5.9)	1 (9.1)	0	0
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	1 (5.9)	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	1 (5.9)	0	0	0
Joint swelling	関節腫脹	0	2 (18.2)	0	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	1 (9.1)	0	0
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	0	1 (9.1)	0	0
Systemic lupus erythematosus	全身性エリテマトーデス	0	1 (9.1)	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	2 (11.8)	2 (18.2)	2 (11.8)	0
Amenorrhoea	無月経	1 (5.9)	0	1 (5.9)	0
Cervical dysplasia	子宮頚部上皮異形成	1 (5.9)	1 (9.1)	1 (5.9)	0
Endometriosis	子宮内膜症	0	1 (9.1)	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.9)	2 (18.2)	0	0
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	1 (5.9)	0	0	0
Pyrexia	発熱	0	1 (9.1)	0	0
Thirst	口渇	0	1 (9.1)	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	3 (17.6)	3 (27.3)	1 (5.9)	2 (18.2)

表 3.3.2　　SOC/PT 別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set、Baseline SLEDAI-2K score >= 10）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Any AE		Causality related AE	
		Anifrolumab 300mg (N=17)	Placebo (N=11)	Anifrolumab 300mg (N=17)	Placebo (N=11)
Animal bite	動物咬傷	1 (5.9)	0	0	0
Arthropod sting	節足動物刺傷	1 (5.9)	0	0	0
Contusion	挫傷	1 (5.9)	1 (9.1)	0	0
Infusion related reaction	注入に伴う反応	1 (5.9)	2 (18.2)	1 (5.9)	2 (18.2)
Meniscus injury	半月板損傷	1 (5.9)	0	0	0
Arthropod bite	節足動物咬傷	0	1 (9.1)	0	0
Muscle strain	肉離れ	0	1 (9.1)	0	0
Tendon injury	腱損傷	0	1 (9.1)	0	0

MedDRA ver 21.0

表 3.4.1　SOC/PT 別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set、IFNGS High）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Any AE		Causality related AE	
		Anifrolumab 300mg (N=22)	Placebo (N=18)	Anifrolumab 300mg (N=22)	Placebo (N=18)
Patients with any AE	Patients with any AE	22 (100.0)	18 (100.0)	12 (54.5)	6 (33.3)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	20 (90.9)	13 (72.2)	11 (50.0)	3 (16.7)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	15 (68.2)	6 (33.3)	6 (27.3)	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	6 (27.3)	1 (5.6)	3 (13.6)	0
Herpes zoster	帯状疱疹	3 (13.6)	0	3 (13.6)	0
Pharyngitis	咽頭炎	2 (9.1)	1 (5.6)	1 (4.5)	0
Body tinea	体部白癬	1 (4.5)	0	1 (4.5)	0
Cystitis	膀胱炎	1 (4.5)	1 (5.6)	0	0
Cystitis bacterial	細菌性膀胱炎	1 (4.5)	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (4.5)	0	1 (4.5)	0
Herpes simplex	単純ヘルペス	1 (4.5)	0	1 (4.5)	0
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (4.5)	0	0	0
Tinea pedis	足部白癬	1 (4.5)	0	1 (4.5)	0
Urinary tract infection	尿路感染	1 (4.5)	0	0	0
Bronchitis	気管支炎	0	1 (5.6)	0	1 (5.6)
Hordeolum	麦粒腫	0	1 (5.6)	0	0
Molluscum contagiosum	伝染性軟属腫	0	1 (5.6)	0	0
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	0	1 (5.6)	0	1 (5.6)
Paronychia	爪囲炎	0	1 (5.6)	0	0
Periodontitis	歯周炎	0	1 (5.6)	0	1 (5.6)
Rash pustular	膿疱性皮疹	0	1 (5.6)	0	1 (5.6)
Sialoadenitis	唾液腺炎	0	1 (5.6)	0	1 (5.6)
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	0	1 (5.6)	0	0

表 3.4.1　SOC/PT 別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set、IFNGS High）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Any AE		Causality related AE	
		Anifrolumab 300mg (N=22)	Placebo (N=18)	Anifrolumab 300mg (N=22)	Placebo (N=18)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	3 (13.6)	3 (16.7)	0	0
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	3 (13.6)	2 (11.1)	0	0
Anaemia	貧血	0	1 (5.6)	0	0
Immune system disorders	免疫系障害	0	1 (5.6)	0	1 (5.6)
Hypersensitivity	過敏症	0	1 (5.6)	0	1 (5.6)
Endocrine disorders	内分泌障害	0	1 (5.6)	0	0
Oestrogen deficiency	エストロゲン欠乏症	0	1 (5.6)	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	3 (16.7)	0	0
Dehydration	脱水	0	2 (11.1)	0	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	0	1 (5.6)	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	0	2 (11.1)	0	0
Insomnia	不眠症	0	2 (11.1)	0	0
Psychotic disorder	精神病性障害	0	1 (5.6)	0	0
Substance-induced psychotic disorder	物質誘発性精神病性障害	0	1 (5.6)	0	0
Suicidal ideation	自殺念慮	0	1 (5.6)	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	5 (22.7)	3 (16.7)	0	0
Headache	頭痛	2 (9.1)	2 (11.1)	0	0
Cervicobrachial syndrome	頚腕症候群	1 (4.5)	0	0	0
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	1 (4.5)	0	0	0
Post herpetic neuralgia	ヘルペス後神経痛	1 (4.5)	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	0	1 (5.6)	0	0
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	1 (5.6)	0	0

表 3.4.1　SOC/PT 別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set、IFNGS High）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Any AE		Causality related AE	
		Anifrolumab 300mg (N=22)	Placebo (N=18)	Anifrolumab 300mg (N=22)	Placebo (N=18)
Eye disorders	眼障害	2 (9.1)	4 (22.2)	0	0
Asthenopia	眼精疲労	1 (4.5)	0	0	0
Cataract	白内障	1 (4.5)	0	0	0
Chorioretinopathy	網脈絡膜症	1 (4.5)	0	0	0
Dry eye	眼乾燥	1 (4.5)	0	0	0
Chalazion	霰粒腫	0	1 (5.6)	0	0
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	0	1 (5.6)	0	0
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	0	1 (5.6)	0	0
Trichiasis	睫毛乱生	0	1 (5.6)	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	2 (11.1)	0	0
Otorrhoea	耳漏	0	1 (5.6)	0	0
Vertigo	回転性めまい	0	1 (5.6)	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	0	1 (5.6)	0	0
Palpitations	動悸	0	1 (5.6)	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (13.6)	3 (16.7)	1 (4.5)	0
Cough	咳嗽	2 (9.1)	2 (11.1)	0	0
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	1 (4.5)	0	1 (4.5)	0
Nasal congestion	鼻閉	0	1 (5.6)	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3 (13.6)	8 (44.4)	0	0
Constipation	便秘	1 (4.5)	3 (16.7)	0	0
Dental caries	齲歯	1 (4.5)	0	0	0

表 3.4.1　SOC/PT 別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set、IFNGS High）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Any AE		Causality related AE	
		Anifrolumab 300mg (N=22)	Placebo (N=18)	Anifrolumab 300mg (N=22)	Placebo (N=18)
Diarrhoea	下痢	1 (4.5)	1 (5.6)	0	0
Gastric ulcer	胃潰瘍	1 (4.5)	0	0	0
Abdominal pain	腹痛	0	1 (5.6)	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	1 (5.6)	0	0
Cheilitis	口唇炎	0	1 (5.6)	0	0
Enteritis	小腸炎	0	1 (5.6)	0	0
Nausea	悪心	0	2 (11.1)	0	0
Vomiting	嘔吐	0	2 (11.1)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (9.1)	5 (27.8)	0	0
Ecchymosis	斑状出血	1 (4.5)	0	0	0
Intertrigo	間擦疹	1 (4.5)	0	0	0
Dermatitis	皮膚炎	0	1 (5.6)	0	0
Dermatitis contact	接触皮膚炎	0	1 (5.6)	0	0
Drug eruption	薬疹	0	1 (5.6)	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	0	1 (5.6)	0	0
Hyperkeratosis	過角化	0	1 (5.6)	0	0
Miliaria	汗疹	0	1 (5.6)	0	0
Rash	発疹	0	1 (5.6)	0	0
Urticaria	蕁麻疹	0	1 (5.6)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	5 (22.7)	7 (38.9)	0	1 (5.6)
Arthralgia	関節痛	2 (9.1)	0	0	0
Arthritis	関節炎	1 (4.5)	0	0	0

表 3.4.1　SOC/PT 別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set、IFNGS High）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Any AE		Causality related AE	
		Anifrolumab 300mg (N=22)	Placebo (N=18)	Anifrolumab 300mg (N=22)	Placebo (N=18)
Back pain	背部痛	1 (4.5)	1 (5.6)	0	0
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	1 (4.5)	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	1 (4.5)	0	0	0
Joint swelling	関節腫脹	0	2 (11.1)	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	0	1 (5.6)	0	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	1 (5.6)	0	0
Myalgia	筋肉痛	0	1 (5.6)	0	1 (5.6)
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	0	1 (5.6)	0	0
Systemic lupus erythematosus	全身性エリテマトーデス	0	1 (5.6)	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	1 (5.6)	0	0
Renal impairment	腎機能障害	0	1 (5.6)	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	2 (9.1)	2 (11.1)	2 (9.1)	0
Amenorrhoea	無月経	1 (4.5)	0	1 (4.5)	0
Cervical dysplasia	子宮頚部上皮異形成	1 (4.5)	1 (5.6)	1 (4.5)	0
Endometriosis	子宮内膜症	0	1 (5.6)	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (9.1)	3 (16.7)	0	0
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	2 (9.1)	0	0	0
Injection site bruising	注射部位内出血	0	1 (5.6)	0	0
Pyrexia	発熱	0	1 (5.6)	0	0
Thirst	口渇	0	1 (5.6)	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	4 (18.2)	4 (22.2)	1 (4.5)	2 (11.1)

表 3.4.1　SOC/PT 別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set、IFNGS High）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Any AE		Causality related AE	
		Anifrolumab 300mg (N=22)	Placebo (N=18)	Anifrolumab 300mg (N=22)	Placebo (N=18)
Animal bite	動物咬傷	1 (4.5)	0	0	0
Arthropod sting	節足動物刺傷	1 (4.5)	0	0	0
Contusion	挫傷	1 (4.5)	1 (5.6)	0	0
Infusion related reaction	注入に伴う反応	1 (4.5)	2 (11.1)	1 (4.5)	2 (11.1)
Meniscus injury	半月板損傷	1 (4.5)	0	0	0
Thermal burn	熱傷	1 (4.5)	0	0	0
Arthropod bite	節足動物咬傷	0	1 (5.6)	0	0
Muscle strain	肉離れ	0	1 (5.6)	0	0
Radius fracture	橈骨骨折	0	1 (5.6)	0	0
Tendon injury	腱損傷	0	1 (5.6)	0	0

MedDRA ver 21.0

表 3.4.2　SOC/PT 別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set、IFNGS Low）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Any AE		Causality related AE	
		Anifrolumab 300mg (N=2)	Placebo (N=1)	Anifrolumab 300mg (N=2)	Placebo (N=1)
Patients with any AE	Patients with any AE	2 (100.0)	1 (100.0)	1 (50.0)	1 (100.0)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	2 (100.0)	1 (100.0)	0	1 (100.0)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	2 (100.0)	1 (100.0)	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (50.0)	1 (100.0)	0	0
Conjunctivitis viral	ウイルス性結膜炎	0	1 (100.0)	0	0
Oral herpes	口腔ヘルペス	0	1 (100.0)	0	1 (100.0)
Periodontitis	歯周炎	0	1 (100.0)	0	0
Immune system disorders	免疫系障害	1 (50.0)	0	1 (50.0)	0
Contrast media reaction	造影剤反応	1 (50.0)	0	1 (50.0)	0
Nervous system disorders	神経系障害	1 (50.0)	0	0	0
Cervicobrachial syndrome	頚腕症候群	1 (50.0)	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (100.0)	0	0
Alveolitis allergic	アレルギー性胞隔炎	0	1 (100.0)	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (50.0)	0	0	0
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	1 (50.0)	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	1 (100.0)	0	0
Miliaria	汗疹	0	1 (100.0)	0	0
Urticaria	蕁麻疹	0	1 (100.0)	0	0

MedDRA ver 21.0

表 3.5.1　SOC/PT 別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set、ADA negative）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Any AE		Causality related AE	
		Anifrolumab 300mg (N=23)	Placebo (N=16)	Anifrolumab 300mg (N=23)	Placebo (N=16)
Patients with any AE	Patients with any AE	23 (100.0)	16 (100.0)	13 (56.5)	6 (37.5)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	21 (91.3)	13 (81.3)	11 (47.8)	3 (18.8)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	16 (69.6)	7 (43.8)	6 (26.1)	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	6 (26.1)	1 (6.3)	3 (13.0)	0
Herpes zoster	帯状疱疹	3 (13.0)	0	3 (13.0)	0
Gastroenteritis	胃腸炎	2 (8.7)	1 (6.3)	1 (4.3)	0
Pharyngitis	咽頭炎	2 (8.7)	1 (6.3)	1 (4.3)	0
Body tinea	体部白癬	1 (4.3)	0	1 (4.3)	0
Cystitis	膀胱炎	1 (4.3)	1 (6.3)	0	0
Cystitis bacterial	細菌性膀胱炎	1 (4.3)	0	0	0
Herpes simplex	単純ヘルペス	1 (4.3)	0	1 (4.3)	0
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (4.3)	0	0	0
Tinea pedis	足部白癬	1 (4.3)	0	1 (4.3)	0
Urinary tract infection	尿路感染	1 (4.3)	0	0	0
Conjunctivitis viral	ウイルス性結膜炎	0	1 (6.3)	0	0
Hordeolum	麦粒腫	0	1 (6.3)	0	0
Molluscum contagiosum	伝染性軟属腫	0	1 (6.3)	0	0
Oral herpes	口腔ヘルペス	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)
Paronychia	爪囲炎	0	1 (6.3)	0	0
Periodontitis	歯周炎	0	2 (12.5)	0	1 (6.3)
Rash pustular	膿疱性皮疹	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)
Sialoadenitis	唾液腺炎	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	0	1 (6.3)	0	0

表 3.5.1　SOC/PT 別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set、ADA negative）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Any AE		Causality related AE	
		Anifrolumab 300mg (N=23)	Placebo (N=16)	Anifrolumab 300mg (N=23)	Placebo (N=16)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	3 (13.0)	3 (18.8)	0	0
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	3 (13.0)	2 (12.5)	0	0
Anaemia	貧血	0	1 (6.3)	0	0
Immune system disorders	免疫系障害	1 (4.3)	1 (6.3)	1 (4.3)	1 (6.3)
Contrast media reaction	造影剤反応	1 (4.3)	0	1 (4.3)	0
Hypersensitivity	過敏症	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	3 (18.8)	0	0
Dehydration	脱水	0	2 (12.5)	0	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	0	1 (6.3)	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	0	1 (6.3)	0	0
Insomnia	不眠症	0	1 (6.3)	0	0
Psychotic disorder	精神病性障害	0	1 (6.3)	0	0
Substance-induced psychotic disorder	物質誘発性精神病性障害	0	1 (6.3)	0	0
Suicidal ideation	自殺念慮	0	1 (6.3)	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	6 (26.1)	3 (18.8)	0	0
Cervicobrachial syndrome	頚腕症候群	2 (8.7)	0	0	0
Headache	頭痛	2 (8.7)	2 (12.5)	0	0
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	1 (4.3)	0	0	0
Post herpetic neuralgia	ヘルペス後神経痛	1 (4.3)	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	0	1 (6.3)	0	0
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	1 (6.3)	0	0
Eye disorders	眼障害	2 (8.7)	4 (25.0)	0	0

表 3.5.1　SOC/PT 別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set、ADA negative）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Any AE		Causality related AE	
		Anifrolumab 300mg (N=23)	Placebo (N=16)	Anifrolumab 300mg (N=23)	Placebo (N=16)
Asthenopia	眼精疲労	1 (4.3)	0	0	0
Cataract	白内障	1 (4.3)	0	0	0
Chorioretinopathy	網脈絡膜症	1 (4.3)	0	0	0
Dry eye	眼乾燥	1 (4.3)	0	0	0
Chalazion	霰粒腫	0	1 (6.3)	0	0
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	0	1 (6.3)	0	0
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	0	1 (6.3)	0	0
Trichiasis	睫毛乱生	0	1 (6.3)	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	2 (12.5)	0	0
Otorrhoea	耳漏	0	1 (6.3)	0	0
Vertigo	回転性めまい	0	1 (6.3)	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	0	1 (6.3)	0	0
Palpitations	動悸	0	1 (6.3)	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (13.0)	3 (18.8)	1 (4.3)	0
Cough	咳嗽	2 (8.7)	2 (12.5)	0	0
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	1 (4.3)	0	1 (4.3)	0
Alveolitis allergic	アレルギー性胞隔炎	0	1 (6.3)	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3 (13.0)	7 (43.8)	0	0
Constipation	便秘	1 (4.3)	2 (12.5)	0	0
Dental caries	齲歯	1 (4.3)	0	0	0
Diarrhoea	下痢	1 (4.3)	1 (6.3)	0	0
Gastric ulcer	胃潰瘍	1 (4.3)	0	0	0

表 3.5.1 SOC/PT 別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set、ADA negative）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Any AE		Causality related AE	
		Anifrolumab 300mg (N=23)	Placebo (N=16)	Anifrolumab 300mg (N=23)	Placebo (N=16)
Abdominal pain	腹痛	0	1 (6.3)	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	1 (6.3)	0	0
Cheilitis	口唇炎	0	1 (6.3)	0	0
Enteritis	小腸炎	0	1 (6.3)	0	0
Nausea	悪心	0	2 (12.5)	0	0
Vomiting	嘔吐	0	2 (12.5)	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (4.3)	0	0	0
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	1 (4.3)	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (8.7)	5 (31.3)	0	0
Ecchymosis	斑状出血	1 (4.3)	0	0	0
Intertrigo	間擦疹	1 (4.3)	0	0	0
Dermatitis	皮膚炎	0	1 (6.3)	0	0
Dermatitis contact	接触皮膚炎	0	1 (6.3)	0	0
Drug eruption	薬疹	0	1 (6.3)	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	0	1 (6.3)	0	0
Hyperkeratosis	過角化	0	1 (6.3)	0	0
Miliaria	汗疹	0	1 (6.3)	0	0
Rash	発疹	0	1 (6.3)	0	0
Urticaria	蕁麻疹	0	1 (6.3)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	5 (21.7)	4 (25.0)	0	1 (6.3)
Arthralgia	関節痛	2 (8.7)	0	0	0
Arthritis	関節炎	1 (4.3)	0	0	0

表 3.5.1　SOC/PT 別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set、ADA negative）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Any AE		Causality related AE	
		Anifrolumab 300mg (N=23)	Placebo (N=16)	Anifrolumab 300mg (N=23)	Placebo (N=16)
Back pain	背部痛	1 (4.3)	0	0	0
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	1 (4.3)	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	1 (4.3)	0	0	0
Joint swelling	関節腫脹	0	1 (6.3)	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	0	1 (6.3)	0	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	1 (6.3)	0	0
Myalgia	筋肉痛	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	0	1 (6.3)	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	1 (6.3)	0	0
Renal impairment	腎機能障害	0	1 (6.3)	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	2 (8.7)	0	2 (8.7)	0
Amenorrhoea	無月経	1 (4.3)	0	1 (4.3)	0
Cervical dysplasia	子宮頚部上皮異形成	1 (4.3)	0	1 (4.3)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (4.3)	1 (6.3)	0	0
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	1 (4.3)	0	0	0
Injection site bruising	注射部位内出血	0	1 (6.3)	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	4 (17.4)	3 (18.8)	1 (4.3)	2 (12.5)
Animal bite	動物咬傷	1 (4.3)	0	0	0
Arthropod sting	節足動物刺傷	1 (4.3)	0	0	0
Contusion	挫傷	1 (4.3)	1 (6.3)	0	0
Infusion related reaction	注入に伴う反応	1 (4.3)	2 (12.5)	1 (4.3)	2 (12.5)

表 3.5.1　SOC/PT 別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set、ADA negative）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Any AE		Causality related AE	
		Anifrolumab 300mg (N=23)	Placebo (N=16)	Anifrolumab 300mg (N=23)	Placebo (N=16)
Meniscus injury	半月板損傷	1 (4.3)	0	0	0
Thermal burn	熱傷	1 (4.3)	0	0	0
Muscle strain	肉離れ	0	1 (6.3)	0	0
Radius fracture	橈骨骨折	0	1 (6.3)	0	0
Tendon injury	腱損傷	0	1 (6.3)	0	0

MedDRA ver 21.0

表 3.5.2　SOC/PT 別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set、ADA positive）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Any AE		Causality related AE	
		Anifrolumab 300mg (N=1)	Placebo (N=3)	Anifrolumab 300mg (N=1)	Placebo (N=3)
Patients with any AE	Patients with any AE	1 (100.0)	3 (100.0)	0	1 (33.3)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (100.0)	1 (33.3)	0	1 (33.3)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	1 (100.0)	0	0	0
Bronchitis	気管支炎	0	1 (33.3)	0	1 (33.3)
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	0	1 (33.3)	0	1 (33.3)
Endocrine disorders	内分泌障害	0	1 (33.3)	0	0
Oestrogen deficiency	エストロゲン欠乏症	0	1 (33.3)	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	0	1 (33.3)	0	0
Insomnia	不眠症	0	1 (33.3)	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (33.3)	0	0
Nasal congestion	鼻閉	0	1 (33.3)	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0	1 (33.3)	0	0
Constipation	便秘	0	1 (33.3)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	1 (33.3)	0	0
Miliaria	汗疹	0	1 (33.3)	0	0
Urticaria	蕁麻疹	0	1 (33.3)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	3 (100.0)	0	0
Back pain	背部痛	0	1 (33.3)	0	0
Joint swelling	関節腫脹	0	1 (33.3)	0	0
Systemic lupus erythematosus	全身性エリテマトーデス	0	1 (33.3)	0	0

表 3.5.2　SOC/PT 別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set、ADA positive）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Any AE		Causality related AE	
		Anifrolumab 300mg (N=1)	Placebo (N=3)	Anifrolumab 300mg (N=1)	Placebo (N=3)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0	2 (66.7)	0	0
Cervical dysplasia	子宮頚部上皮異形成	0	1 (33.3)	0	0
Endometriosis	子宮内膜症	0	1 (33.3)	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (100.0)	2 (66.7)	0	0
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	1 (100.0)	0	0	0
Pyrexia	発熱	0	1 (33.3)	0	0
Thirst	口渇	0	1 (33.3)	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	1 (33.3)	0	0
Arthropod bite	節足動物咬傷	0	1 (33.3)	0	0

MedDRA ver 21.0

表 3.6.1 SOC/PT 別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set、Baseline OCS < 10 mg/day）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Any AE		Causality related AE	
		Anifrolumab 300mg (N=10)	Placebo (N=12)	Anifrolumab 300mg (N=10)	Placebo (N=12)
Patients with any AE	Patients with any AE	10 (100.0)	12 (100.0)	2 (20.0)	5 (41.7)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	9 (90.0)	8 (66.7)	2 (20.0)	3 (25.0)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	7 (70.0)	3 (25.0)	0	0
Herpes zoster	帯状疱疹	2 (20.0)	0	2 (20.0)	0
Cystitis	膀胱炎	1 (10.0)	0	0	0
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (10.0)	0	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (10.0)	1 (8.3)	0	0
Conjunctivitis viral	ウイルス性結膜炎	0	1 (8.3)	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	0	1 (8.3)	0	0
Molluscum contagiosum	伝染性軟属腫	0	1 (8.3)	0	0
Oral herpes	口腔ヘルペス	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)
Paronychia	爪囲炎	0	1 (8.3)	0	0
Periodontitis	歯周炎	0	2 (16.7)	0	1 (8.3)
Rash pustular	膿疱性皮疹	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)
Sialoadenitis	唾液腺炎	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	0	1 (8.3)	0	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	3 (30.0)	1 (8.3)	0	0
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	3 (30.0)	0	0	0
Anaemia	貧血	0	1 (8.3)	0	0
Immune system disorders	免疫系障害	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)
Hypersensitivity	過敏症	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)
Endocrine disorders	内分泌障害	0	1 (8.3)	0	0

表 3.6.1 SOC/PT 別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set、Baseline OCS < 10 mg/day）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Any AE		Causality related AE	
		Anifrolumab 300mg (N=10)	Placebo (N=12)	Anifrolumab 300mg (N=10)	Placebo (N=12)
Oestrogen deficiency	エストロゲン欠乏症	0	1 (8.3)	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	3 (25.0)	0	0
Dehydration	脱水	0	2 (16.7)	0	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	0	1 (8.3)	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	0	1 (8.3)	0	0
Insomnia	不眠症	0	1 (8.3)	0	0
Psychotic disorder	精神病性障害	0	1 (8.3)	0	0
Substance-induced psychotic disorder	物質誘発性精神病性障害	0	1 (8.3)	0	0
Suicidal ideation	自殺念慮	0	1 (8.3)	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	3 (30.0)	2 (16.7)	0	0
Headache	頭痛	1 (10.0)	2 (16.7)	0	0
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	1 (10.0)	0	0	0
Post herpetic neuralgia	ヘルペス後神経痛	1 (10.0)	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	0	1 (8.3)	0	0
Eye disorders	眼障害	0	4 (33.3)	0	0
Chalazion	霰粒腫	0	1 (8.3)	0	0
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	0	1 (8.3)	0	0
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	0	1 (8.3)	0	0
Trichiasis	睫毛乱生	0	1 (8.3)	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	1 (8.3)	0	0
Vertigo	回転性めまい	0	1 (8.3)	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (20.0)	2 (16.7)	0	0

表 3.6.1　SOC/PT 別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set、Baseline OCS < 10 mg/day）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Any AE		Causality related AE	
		Anifrolumab 300mg (N=10)	Placebo (N=12)	Anifrolumab 300mg (N=10)	Placebo (N=12)
Cough	咳嗽	2 (20.0)	0	0	0
Alveolitis allergic	アレルギー性胞隔炎	0	1 (8.3)	0	0
Nasal congestion	鼻閉	0	1 (8.3)	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (10.0)	6 (50.0)	0	0
Diarrhoea	下痢	1 (10.0)	0	0	0
Abdominal pain	腹痛	0	1 (8.3)	0	0
Cheilitis	口唇炎	0	1 (8.3)	0	0
Constipation	便秘	0	3 (25.0)	0	0
Enteritis	小腸炎	0	1 (8.3)	0	0
Nausea	悪心	0	1 (8.3)	0	0
Vomiting	嘔吐	0	1 (8.3)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (20.0)	3 (25.0)	0	0
Ecchymosis	斑状出血	1 (10.0)	0	0	0
Intertrigo	間擦疹	1 (10.0)	0	0	0
Dermatitis contact	接触皮膚炎	0	1 (8.3)	0	0
Drug eruption	薬疹	0	1 (8.3)	0	0
Miliaria	汗疹	0	2 (16.7)	0	0
Urticaria	蕁麻疹	0	2 (16.7)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2 (20.0)	2 (16.7)	0	1 (8.3)
Arthritis	関節炎	1 (10.0)	0	0	0
Back pain	背部痛	1 (10.0)	1 (8.3)	0	0
Pain in extremity	四肢痛	1 (10.0)	0	0	0

表 3.6.1　SOC/PT 別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set、Baseline OCS < 10 mg/day）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Any AE		Causality related AE	
		Anifrolumab 300mg (N=10)	Placebo (N=12)	Anifrolumab 300mg (N=10)	Placebo (N=12)
Myalgia	筋肉痛	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	1 (8.3)	0	0
Renal impairment	腎機能障害	0	1 (8.3)	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0	1 (8.3)	0	0
Endometriosis	子宮内膜症	0	1 (8.3)	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (8.3)	0	0
Thirst	口渇	0	1 (8.3)	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (10.0)	3 (25.0)	1 (10.0)	1 (8.3)
Contusion	挫傷	1 (10.0)	1 (8.3)	0	0
Infusion related reaction	注入に伴う反応	1 (10.0)	1 (8.3)	1 (10.0)	1 (8.3)
Arthropod bite	節足動物咬傷	0	1 (8.3)	0	0
Radius fracture	橈骨骨折	0	1 (8.3)	0	0

MedDRA ver 21.0

表 3.6.2　SOC/PT 別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set、Baseline OCS >= 10 mg/day）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Any AE		Causality related AE	
		Anifrolumab 300mg (N=14)	Placebo (N=7)	Anifrolumab 300mg (N=14)	Placebo (N=7)
Patients with any AE	Patients with any AE	14 (100.0)	7 (100.0)	11 (78.6)	2 (28.6)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	13 (92.9)	6 (85.7)	9 (64.3)	1 (14.3)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	10 (71.4)	4 (57.1)	6 (42.9)	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	5 (35.7)	0	3 (21.4)	0
Gastroenteritis	胃腸炎	2 (14.3)	0	1 (7.1)	0
Pharyngitis	咽頭炎	2 (14.3)	1 (14.3)	1 (7.1)	0
Body tinea	体部白癬	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0
Cystitis bacterial	細菌性膀胱炎	1 (7.1)	0	0	0
Herpes simplex	単純ヘルペス	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0
Tinea pedis	足部白癬	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0
Urinary tract infection	尿路感染	1 (7.1)	0	0	0
Bronchitis	気管支炎	0	1 (14.3)	0	1 (14.3)
Cystitis	膀胱炎	0	1 (14.3)	0	0
Hordeolum	麦粒腫	0	1 (14.3)	0	0
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	0	1 (14.3)	0	1 (14.3)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	2 (28.6)	0	0
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	0	2 (28.6)	0	0
Immune system disorders	免疫系障害	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0
Contrast media reaction	造影剤反応	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0
Psychiatric disorders	精神障害	0	1 (14.3)	0	0
Insomnia	不眠症	0	1 (14.3)	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	3 (21.4)	1 (14.3)	0	0

表 3.6.2　SOC/PT 別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set、Baseline OCS >= 10 mg/day）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Any AE		Causality related AE	
		Anifrolumab 300mg (N=14)	Placebo (N=7)	Anifrolumab 300mg (N=14)	Placebo (N=7)
Cervicobrachial syndrome	頚腕症候群	2 (14.3)	0	0	0
Headache	頭痛	1 (7.1)	0	0	0
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	1 (14.3)	0	0
Eye disorders	眼障害	2 (14.3)	0	0	0
Asthenopia	眼精疲労	1 (7.1)	0	0	0
Cataract	白内障	1 (7.1)	0	0	0
Chorioretinopathy	網脈絡膜症	1 (7.1)	0	0	0
Dry eye	眼乾燥	1 (7.1)	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	1 (14.3)	0	0
Otorrhoea	耳漏	0	1 (14.3)	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	0	1 (14.3)	0	0
Palpitations	動悸	0	1 (14.3)	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (7.1)	2 (28.6)	1 (7.1)	0
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0
Cough	咳嗽	0	2 (28.6)	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (14.3)	2 (28.6)	0	0
Constipation	便秘	1 (7.1)	0	0	0
Dental caries	齲歯	1 (7.1)	0	0	0
Gastric ulcer	胃潰瘍	1 (7.1)	0	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	1 (14.3)	0	0
Diarrhoea	下痢	0	1 (14.3)	0	0
Nausea	悪心	0	1 (14.3)	0	0

表 3.6.2 SOC/PT 別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set、Baseline OCS >= 10 mg/day）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Any AE		Causality related AE	
		Anifrolumab 300mg (N=14)	Placebo (N=7)	Anifrolumab 300mg (N=14)	Placebo (N=7)
Vomiting	嘔吐	0	1 (14.3)	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (7.1)	0	0	0
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	1 (7.1)	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	3 (42.9)	0	0
Dermatitis	皮膚炎	0	1 (14.3)	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	0	1 (14.3)	0	0
Hyperkeratosis	過角化	0	1 (14.3)	0	0
Rash	発疹	0	1 (14.3)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	3 (21.4)	5 (71.4)	0	0
Arthralgia	関節痛	2 (14.3)	0	0	0
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	1 (7.1)	0	0	0
Joint swelling	関節腫脹	0	2 (28.6)	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	0	1 (14.3)	0	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	1 (14.3)	0	0
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	0	1 (14.3)	0	0
Systemic lupus erythematosus	全身性エリテマトーデス	0	1 (14.3)	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	2 (14.3)	1 (14.3)	2 (14.3)	0
Amenorrhoea	無月経	1 (7.1)	0	1 (7.1)	0
Cervical dysplasia	子宮頚部上皮異形成	1 (7.1)	1 (14.3)	1 (7.1)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (14.3)	2 (28.6)	0	0
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	2 (14.3)	0	0	0

表 3.6.2　　SOC/PT 別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set、Baseline OCS >= 10 mg/day）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Any AE		Causality related AE	
		Anifrolumab 300mg (N=14)	Placebo (N=7)	Anifrolumab 300mg (N=14)	Placebo (N=7)
Injection site bruising	注射部位内出血	0	1 (14.3)	0	0
Pyrexia	発熱	0	1 (14.3)	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	3 (21.4)	1 (14.3)	0	1 (14.3)
Animal bite	動物咬傷	1 (7.1)	0	0	0
Arthropod sting	節足動物刺傷	1 (7.1)	0	0	0
Meniscus injury	半月板損傷	1 (7.1)	0	0	0
Thermal burn	熱傷	1 (7.1)	0	0	0
Infusion related reaction	注入に伴う反応	0	1 (14.3)	0	1 (14.3)
Muscle strain	肉離れ	0	1 (14.3)	0	0
Tendon injury	腱損傷	0	1 (14.3)	0	0

MedDRA ver 21.0

表 3.7.1　　SOC/PT 別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set、免疫抑制剤 Yes）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Any AE		Causality related AE	
		Anifrolumab 300mg (N=0)	Placebo (N=0)	Anifrolumab 300mg (N=0)	Placebo (N=0)
Not applicable					

MedDRA ver 21.0

表 3.7.2　SOC/PT 別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set、免疫抑制剤 No）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Any AE		Causality related AE	
		Anifrolumab 300mg (N=24)	Placebo (N=19)	Anifrolumab 300mg (N=24)	Placebo (N=19)
Patients with any AE	Patients with any AE	24 (100.0)	19 (100.0)	13 (54.2)	7 (36.8)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	22 (91.7)	14 (73.7)	11 (45.8)	4 (21.1)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	17 (70.8)	7 (36.8)	6 (25.0)	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	6 (25.0)	1 (5.3)	3 (12.5)	0
Herpes zoster	帯状疱疹	3 (12.5)	0	3 (12.5)	0
Gastroenteritis	胃腸炎	2 (8.3)	1 (5.3)	1 (4.2)	0
Pharyngitis	咽頭炎	2 (8.3)	1 (5.3)	1 (4.2)	0
Body tinea	体部白癬	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0
Cystitis	膀胱炎	1 (4.2)	1 (5.3)	0	0
Cystitis bacterial	細菌性膀胱炎	1 (4.2)	0	0	0
Herpes simplex	単純ヘルペス	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (4.2)	0	0	0
Tinea pedis	足部白癬	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0
Urinary tract infection	尿路感染	1 (4.2)	0	0	0
Bronchitis	気管支炎	0	1 (5.3)	0	1 (5.3)
Conjunctivitis viral	ウイルス性結膜炎	0	1 (5.3)	0	0
Hordeolum	麦粒腫	0	1 (5.3)	0	0
Molluscum contagiosum	伝染性軟属腫	0	1 (5.3)	0	0
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	0	1 (5.3)	0	1 (5.3)
Oral herpes	口腔ヘルペス	0	1 (5.3)	0	1 (5.3)
Paronychia	爪囲炎	0	1 (5.3)	0	0
Periodontitis	歯周炎	0	2 (10.5)	0	1 (5.3)
Rash pustular	膿疱性皮疹	0	1 (5.3)	0	1 (5.3)

表 3.7.2　SOC/PT 別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set、免疫抑制剤 No）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Any AE		Causality related AE	
		Anifrolumab 300mg (N=24)	Placebo (N=19)	Anifrolumab 300mg (N=24)	Placebo (N=19)
Sialoadenitis	唾液腺炎	0	1 (5.3)	0	1 (5.3)
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	0	1 (5.3)	0	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	3 (12.5)	3 (15.8)	0	0
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	3 (12.5)	2 (10.5)	0	0
Anaemia	貧血	0	1 (5.3)	0	0
Immune system disorders	免疫系障害	1 (4.2)	1 (5.3)	1 (4.2)	1 (5.3)
Contrast media reaction	造影剤反応	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0
Hypersensitivity	過敏症	0	1 (5.3)	0	1 (5.3)
Endocrine disorders	内分泌障害	0	1 (5.3)	0	0
Oestrogen deficiency	エストロゲン欠乏症	0	1 (5.3)	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0	3 (15.8)	0	0
Dehydration	脱水	0	2 (10.5)	0	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	0	1 (5.3)	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	0	2 (10.5)	0	0
Insomnia	不眠症	0	2 (10.5)	0	0
Psychotic disorder	精神病性障害	0	1 (5.3)	0	0
Substance-induced psychotic disorder	物質誘発性精神病性障害	0	1 (5.3)	0	0
Suicidal ideation	自殺念慮	0	1 (5.3)	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	6 (25.0)	3 (15.8)	0	0
Cervicobrachial syndrome	頚腕症候群	2 (8.3)	0	0	0
Headache	頭痛	2 (8.3)	2 (10.5)	0	0
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	1 (4.2)	0	0	0

表 3.7.2　　SOC/PT 別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set、免疫抑制剤 No）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Any AE		Causality related AE	
		Anifrolumab 300mg (N=24)	Placebo (N=19)	Anifrolumab 300mg (N=24)	Placebo (N=19)
Post herpetic neuralgia	ヘルペス後神経痛	1 (4.2)	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	0	1 (5.3)	0	0
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	1 (5.3)	0	0
Eye disorders	眼障害	2 (8.3)	4 (21.1)	0	0
Asthenopia	眼精疲労	1 (4.2)	0	0	0
Cataract	白内障	1 (4.2)	0	0	0
Chorioretinopathy	網脈絡膜症	1 (4.2)	0	0	0
Dry eye	眼乾燥	1 (4.2)	0	0	0
Chalazion	霰粒腫	0	1 (5.3)	0	0
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	0	1 (5.3)	0	0
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	0	1 (5.3)	0	0
Trichiasis	睫毛乱生	0	1 (5.3)	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	2 (10.5)	0	0
Otorrhoea	耳漏	0	1 (5.3)	0	0
Vertigo	回転性めまい	0	1 (5.3)	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	0	1 (5.3)	0	0
Palpitations	動悸	0	1 (5.3)	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (12.5)	4 (21.1)	1 (4.2)	0
Cough	咳嗽	2 (8.3)	2 (10.5)	0	0
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0
Alveolitis allergic	アレルギー性胞隔炎	0	1 (5.3)	0	0

表 3.7.2　SOC/PT 別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set、免疫抑制剤 No）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Any AE		Causality related AE	
		Anifrolumab 300mg (N=24)	Placebo (N=19)	Anifrolumab 300mg (N=24)	Placebo (N=19)
Nasal congestion	鼻閉	0	1 (5.3)	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3 (12.5)	8 (42.1)	0	0
Constipation	便秘	1 (4.2)	3 (15.8)	0	0
Dental caries	齲歯	1 (4.2)	0	0	0
Diarrhoea	下痢	1 (4.2)	1 (5.3)	0	0
Gastric ulcer	胃潰瘍	1 (4.2)	0	0	0
Abdominal pain	腹痛	0	1 (5.3)	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	1 (5.3)	0	0
Cheilitis	口唇炎	0	1 (5.3)	0	0
Enteritis	小腸炎	0	1 (5.3)	0	0
Nausea	悪心	0	2 (10.5)	0	0
Vomiting	嘔吐	0	2 (10.5)	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (4.2)	0	0	0
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	1 (4.2)	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (8.3)	6 (31.6)	0	0
Ecchymosis	斑状出血	1 (4.2)	0	0	0
Intertrigo	間擦疹	1 (4.2)	0	0	0
Dermatitis	皮膚炎	0	1 (5.3)	0	0
Dermatitis contact	接触皮膚炎	0	1 (5.3)	0	0
Drug eruption	薬疹	0	1 (5.3)	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	0	1 (5.3)	0	0
Hyperkeratosis	過角化	0	1 (5.3)	0	0
Miliaria	汗疹	0	2 (10.5)	0	0

表 3.7.2　SOC/PT 別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set、免疫抑制剤 No）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Any AE		Causality related AE	
		Anifrolumab 300mg (N=24)	Placebo (N=19)	Anifrolumab 300mg (N=24)	Placebo (N=19)
Rash	発疹	0	1 (5.3)	0	0
Urticaria	蕁麻疹	0	2 (10.5)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	5 (20.8)	7 (36.8)	0	1 (5.3)
Arthralgia	関節痛	2 (8.3)	0	0	0
Arthritis	関節炎	1 (4.2)	0	0	0
Back pain	背部痛	1 (4.2)	1 (5.3)	0	0
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	1 (4.2)	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	1 (4.2)	0	0	0
Joint swelling	関節腫脹	0	2 (10.5)	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	0	1 (5.3)	0	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	1 (5.3)	0	0
Myalgia	筋肉痛	0	1 (5.3)	0	1 (5.3)
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	0	1 (5.3)	0	0
Systemic lupus erythematosus	全身性エリテマトーデス	0	1 (5.3)	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	1 (5.3)	0	0
Renal impairment	腎機能障害	0	1 (5.3)	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	2 (8.3)	2 (10.5)	2 (8.3)	0
Amenorrhoea	無月経	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0
Cervical dysplasia	子宮頚部上皮異形成	1 (4.2)	1 (5.3)	1 (4.2)	0
Endometriosis	子宮内膜症	0	1 (5.3)	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (8.3)	3 (15.8)	0	0

表 3.7.2　　SOC/PT 別有害事象（D3461C00004 試験：日本人集団 Full analysis set、免疫抑制剤 No）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Any AE		Causality related AE	
		Anifrolumab 300mg (N=24)	Placebo (N=19)	Anifrolumab 300mg (N=24)	Placebo (N=19)
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	2 (8.3)	0	0	0
Injection site bruising	注射部位内出血	0	1 (5.3)	0	0
Pyrexia	発熱	0	1 (5.3)	0	0
Thirst	口渇	0	1 (5.3)	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	4 (16.7)	4 (21.1)	1 (4.2)	2 (10.5)
Animal bite	動物咬傷	1 (4.2)	0	0	0
Arthropod sting	節足動物刺傷	1 (4.2)	0	0	0
Contusion	挫傷	1 (4.2)	1 (5.3)	0	0
Infusion related reaction	注入に伴う反応	1 (4.2)	2 (10.5)	1 (4.2)	2 (10.5)
Meniscus injury	半月板損傷	1 (4.2)	0	0	0
Thermal burn	熱傷	1 (4.2)	0	0	0
Arthropod bite	節足動物咬傷	0	1 (5.3)	0	0
Muscle strain	肉離れ	0	1 (5.3)	0	0
Radius fracture	橈骨骨折	0	1 (5.3)	0	0
Tendon injury	腱損傷	0	1 (5.3)	0	0

MedDRA ver 21.0

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]

2.7.5　参考文献
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。

参考資料

Abrahamowicz et al 1998

Abrahamowicz M, Fortin PR, du Berger R, Nayak V, Neville C, Liang MH. The relationship between disease activity and expert physician's decision to start major treatment in active systemic lupus erythematosus: a decision aid for development of entry criteria for clinical trials. J Rheumatol. 1998;25(2):277-84.

Alarcón et al 2004

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

Albrecht et al 2005

Albrecht J, Taylor L, Berlin JA, Dulay S, Ang G, Fakharzadeh S, et al. The CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index): an outcome instrument for cutaneous lupus erythematosus. J Invest Dermatol. 2005;125(5):889-94.

Albrecht and Werth 2010

Albrecht J, Werth VP. Clinical outcome measures for cutaneous lupus erythematosus. Lupus. 2010;19(9):1137-43.

American College of Rheumatology 1999

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

Apor et al 2014

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

Apostolopoulos and Morand 2017

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

Baechler et al 2003

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

Balbi et al 2018

Balbi GGM, Machado-Ribeiro F, Marques CDL, Signorelli F, Levy RA. The interplay between tuberculosis and systemic lupus erythematosus. Curr Opin Rheumatol. 2018;30(4):395-402.

Baverel 2019

Baverel P, Roskos L, Tatipalli M, Lee N, Stockman P, Taboada M, et al. Exposure-response analysis of overall survival for tremelimumab in unresectable malignant mesothelioma: the confounding effect of disease status. Clin Transl Sci. 2019;12(5):450-8.

Bengtsson et al 2000

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

Bernatsky et al 2006

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

Bernatsky et al 2013

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

Bertsias et al 2008

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

Bombardier et al 1992

Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. Arthritis Rheum. 1992;35(6):630-40.

Bonilla-Martinez et al 2008

Bonilla-Martinez ZL, Albrecht J, Troxel AB, Taylor L, Okawa J, Dulay S, et al. The cutaneous lupus erythematosus disease area and severity index: a responsive instrument to measure activity and damage in patients with cutaneous lupus erythematosus. Arch Dermatol. 2008;144(2):173-80.

Bussiere and Johnson 2010

Bussiere J, Johnson C. Case study on the impact of immunogenicity on adverse effects in toxicology studies and consequences for the clinical development program. Proceedings of the Society of Toxicology Annual Meeting, Salt Lake City, Utah; March 2010.

Campar et al 2011

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

Casey et al 2018

Casey KA, Guo X, Smith MA, Wang S, Sinibaldi D, Sanjuan MA, et al. Type I interferon receptor blockade with anifrolumab corrects innate and adaptive immune perturbations of SLE. Lupus Sci Med. 2018;5(1):e000286.

Cella et al 2002

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

Cheng et al 2019

Cheng CF, Huang YM, Lu CH, Hsieh SC, Li KJ. Prednisolone dose during treatment of tuberculosis might be a risk factor for mortality in patients with systemic lupus erythematosus: a hospital-based cohort study. Lupus. 2019;28(14):1699-704.

Chuang-Stein and Beltangady 2011

Chuang-Stein C, Beltangady M. Reporting cumulative proportion of subjects with an adverse event based on data from multiple studies. Pharm Stat. 2011;10(1):3-7.

Cipriano et al 2015

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

Clowse et al 2017

Clowse MEB, Wallace DJ, Furie RA, Petri MA, Pike MC, Leszczyński P, et al. Efficacy and safety of epratuzumab in moderately to severely active systemic lupus erythematosus: Results from two phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trials. Arthritis Rheumatol. 2017;69(2):362-75.

Delaney et al 2016

Delaney TA, Morehouse C, Brohawn PZ, Groves C, Colonna M, Yao Y, et al. Type I IFNs regulate inflammation, vasculopathy, and fibrosis in chronic cutaneous graft-versus-host disease. J Immunol. 2016;197(1):42-50.

Dirks and Meibohm 2010

Dirks NL, Meibohm B. Population pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet. 2010;49(10):633-59.

Dolgin 2019

Dolgin E. Lupus in crisis: as failures pile up, clinicians call for new tools. Nat Biotechnol. 2019;37(1):7-8.

Doria and Briani 2008

Doria A, Briani C. Lupus: improving long-term prognosis. Lupus. 2008;17(3):166-70.

Dörner and Furie 2019

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

Drenkard et al 2014

Drenkard C, Bao G, Dennis G, Kan HJ, Jhingran PM, Molta CT, et al. Burden of systemic lupus erythematosus on employment and work productivity: data from a large cohort in the southeastern United States. Arthritis Care Res. 2014;66(6):878-87.

Dua et al 2015

Dua P, Hawkins E, van der Graaf PH. A tutorial on Target-Mediated Drug Disposition (TMDD) models. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2015;4(6):324-37.

Durcan and Petri 2016

Durcan L, Petri M. Why targeted therapies are necessary for systemic lupus erythematosus. Lupus. 2016;25(10):1070-9.

European Medicines Agency 2013

European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of systemic lupus erythematosus, cutaneous lupus and lupus nephritis. London, UK: European Medicines Agency; February 2013.

EMA lupus guidance 2015

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

FDA lupus guidance 2010

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

Feldman et al 2013

Feldman CH, Hiraki LT, Liu J, Fischer MA, Solomon DH, Alarcón GS, et al. Epidemiology and sociodemographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis among US adults with Medicaid coverage, 2000-2004. Arthritis Rheum. 2013;65(3):753-63.

Felten et al 2019

Felten R, Scher F, Sagez F, Chasset F, Arnaud L. Spotlight on anifrolumab and its potential for the treatment of moderate-to-severe systemic lupus erythematosus: evidence to date. Drug Des Devel Ther. 2019;13:1535-43.

Fleming 2011

Fleming TR. Addressing missing data in clinical trials. Ann Intern Med. 2011;154(2):113-7.

Furie et al 2011

Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzová D, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2011;63(12):3918-30.

Furie at al 2016

Furie R, Werth VP, Merola J, Wang W, Rabah D, Barbey C, et al. BIIB059, a monoclonal antibody targeting BDCA2, shows evidence of biological activity and early clinical proof of concept in subjects with active cutaneous SLE. Arthritis Rheumatol. 2016;68(Suppl 10):1-2.

Furie et al 2017

Furie R, Khamashta M, Merrill JT, Werth VP, Kalunian K, Brohawn P, et al. Anifrolumab, an anti-interferon-α receptor monoclonal antibody, in moderate-to-severe systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheumatol. 2017;69(2):376-86.

Gladman et al 2000

Gladman DD, Urowitz MB, Kagal A, Hallett D. Accurately describing changes in disease activity in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 2000;27(2):377-9.

Gladman et al 2002

Gladman DD, Hussain F, Ibañez D, Urowitz MB. The nature and outcome of infection in systemic lupus erythematosus. Lupus. 2002;11(4):234-9.

Goobie et al 2015

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

Gu et al 2019

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

Györi et al 2017

Györi N, Giannakou I, Chatzidionysiou K, Magder L, van Vollenhoven RF, Petri M. Disease activity patterns over time in patients with SLE: analysis of the Hopkins Lupus Cohort. Lupus Sci Med. 2017;4(1):e000192.

Higgs et al 2011

Higgs BW, Liu Z, White B, Zhu W, White WI, Morehouse C, et al. Patients with systemic lupus erythematosus, myositis, rheumatoid arthritis and scleroderma share activation of a common type I interferon pathway. Ann Rheum Dis. 2011;70(11):2029-36.

Hoffman et al 2017

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

Ibañez et al 2003

Ibañez D, Urowitz MB, Gladman DD. Summarizing disease features over time: I. Adjusted mean SLEDAI derivation and application to an index of disease activity in lupus. J Rheumatol. 2003;30(9):1977-82.

Ibañez et al 2005

Ibañez D, Gladman DD, Urowitz MB. Adjusted mean systemic lupus erythematosus disease activity index-2K is a predictor of outcome in SLE. J Rheumatol. 2005;32(5):824-7.

Isenberg et al 2011

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

Keizer et al 2010

Keizer RJ, Huitema ADR, Schellens JHM, Beijnen JH. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet. 2010;49(8):493-507.

Kennedy et al 2015

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

Khamashta et al 2016

Khamashta M, Merrill JT, Werth VP, Furie R, Kalunian K, Illei GG, et al. Sifalimumab, an anti-interferon-α monoclonal antibody, in moderate to severe systemic lupus erythematosus: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Ann Rheum Dis. 2016;75(11):1909-16.

Kirou et al 2005

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

Klein et al 2011

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

Krathen et al 2008

Krathen MS, Dunham J, Gaines E, Junkins-Hopkins J, Kim E, Kolasinski SL, et al. The cutaneous lupus erythematosus disease activity and severity index: expansion for rheumatology and dermatology. Arthritis Rheum. 2008;59(3):338-44.

Lichtman et al 2012

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

Lahita 1999

Lahita RG. The role of sex hormones in systemic lupus erythematosus. Current Opinion in Rheumatology 1999;11(5):352-6.

Liu et al 2006

Liu GF, Wang J, Liu K, Snavely DB. Confidence intervals for an exposure adjusted incidence rate difference with applications to clinical trials. Stat Med. 2006;25(8):1275-86.

Lupus Patient Voices 2017

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

Mahmoud et al 2019

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

Mehta et al 2019

Mehta B, Luo Y, Xu J, Sammaritano L, Salmon J, Lockshin M, et al. Trends in maternal and fetal outcomes among pregnant women with systemic lupus erythematosus in the United States: a cross-sectional analysis. Ann Intern Med. 2019;171(3):164-71.

Merrill et al 2018

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

Mikdashi and Nived 2015

Mikdashi J, Nived O. Measuring disease activity in adults with systemic lupus erythematosus: the challenges of administrative burden and responsiveness to patient concerns in clinical research. Arthritis Res Ther. 2015;17(1):183.

Navarra et al 2011

Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2011;377(9767):721-31.

NIH Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV

Panel on Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. 2020.

Nived et al 2002

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

Peng et al 2015

Peng L, Oganesyan V, Wu H, Dall'Acqua WF, Damschroder MM. Molecular basis for antagonistic activity of anifrolumab, an anti-interferon-α receptor 1 antibody. MAbs. 2015;7(2):428-39.

Petri 2001

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

Pons-Estel et al 2010

Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum. 2010;39(4):257-68.

Pons-Estel et al 2017

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

Postal et al 2012

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

Psarras et al 2017

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

Rees et al 2017

Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Zhang W. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. Rheumatology. 2017;56(11):1945-61.

Riggs et al 2018

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

Ruiz-Arruza et al 2014

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

Ruiz-Irastorza et al 2012

Ruiz-Irastorza G, Danza A, Khamashta M. Glucocorticoid use and abuse in SLE. Rheumatology. 2012;51(7):1145-53.

Ryman and Meibohm 2017

Ryman JT, Meibohm B. Pharmacokinetics of monoclonal antibodies. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2017;6(9):576-88.

Sampson et al 2006

Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report-Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. J Allergy Clin Immunol. 2006;117(2):391-7.

Sawah et al 2015

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

Shankar et al 2014

Shankar G, Arkin S, Cocea L, Devanarayan V, Kirshner S, Kromminga A, et al. Assessment and reporting of the clinical immunogenicity of therapeutic proteins and peptides-harmonized terminology and tactical recommendations. AAPS J. 2014;16(4):658-73.

Singh and Yen 2018

Singh RR, Yen EY. SLE mortality remains disproportionately high, despite improvements over the last decade. Lupus 2018;27(10):1577–81.

Strand et al 2020

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

Tan et al 1982

Tan EM, Cohen AS, F Fries JF, Masi, AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1982;25(11):1271-7.

Todd 2010

Todd MD. Characterization of Potential Immune Complexes Observed in Cynomolgus Monkeys and Relationship to Observed Toxicities of Monoclonal Antibody Drug Candidates. Proceedings of the Society of Toxicology Annual Meeting, Salt Lake City, Utah; March 2010.

Touma et al 2015

Touma Z, Gladman DD, Su J, Ibañez D, Urowitz MB. SLEDAI-2K does not conceal worsening in a particular system when there is overall improvement. J Rheumatol. 2015;42(8):1401-5.

Touma and Gladman 2017

Touma Z, Gladman DD. Current and future therapies for SLE: obstacles and recommendations for the development of novel treatments. Lupus Sci Med. 2017;4(1):e000239.

Ugarte-Gil et al 2015

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

Wallace et al 2011

Wallace D, Strand V, Furie R, Petri, M, Kalunian K, Pike M, et al. Evaluation of treatment success in systemic lupus erythematosus clinical trials: development of the British Isles Lupus Assessment Group-based composite lupus assessment endpoint. Arthritis Rheum. 2011;63(Suppl 10):S885.

Wang et al 2013

Wang B, Higgs BW, Chang L, Vainshtein I, Liu Z, Streicher K, et al. Pharmacogenomics and translational simulations to bridge indications for an anti-interferon-α receptor antibody. Clin Pharmacol Ther. 2013;93(6):483-92.

Werth 2007

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

Werth et al 2017a

Werth VP, Fiorentino D, Sullivan BA, Boedigheimer MJ, Chiu K, Wang C, et al. Brief report: pharmacodynamics, safety, and clinical efficacy of AMG 811, a human anti-interferon-γ antibody, in patients with discoid lupus erythematosus. Arthritis Rheumatol. 2017;69(5):1028-34.

Werth et al 2017b

Werth VP, Furie R, Gaudy A, Ye Y, Korish S, Delev N, et al. CC-220 decreases B-cell subsets and plasmacytoid dendritic cells in systemic lupus erythematosus (SLE) patients and is associated with skin improvement: pharmacodynamic results from a phase IIa proof of concept study. Arthritis Rheumatol. 2017;69(Suppl 10):1-2.

Winthrop et al 2015

Winthrop KL, Novosad SA, Baddley JW, Calabrese L, Chiller T, Polgreen P, et al. Opportunistic infections and biologic therapies in immune-mediated inflammatory diseases: consensus recommendations for infection reporting during clinical trials and postmarketing surveillance. Ann Rheum Dis. 2015;74(12):2107-16.

Yao et al 2009

Yao Y, Richman L, Higgs BW, Morehouse CA, de los Reyes M, Brohawn P, et al. Neutralization of interferon-alpha/beta-inducible genes and downstream effect in a phase I trial of an anti-interferon-alpha monoclonal antibody in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2009;60(6):1785-96.

Yao et al 2010

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

Yee et al 2007

Yee CS, Farewell V, Isenberg DA, Rahman A, Teh LS, Griffiths B, et al. British Isles Lupus Assessment Group 2004 index is valid for assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2007;56(12):4113-9.

Yee et al 2009

Yee CS, Farewell V, Isenberg DA, Griffiths B, Teh LS, Bruce IN, et al. The BILAG-2004 index is sensitive to change for assessment of SLE disease activity. Rheumatology. 2009;48(6):691-5.

Yurkovich et al 2014

Yurkovich M, Vostretsova K, Chen W, Aviña-Zubieta JA. Overall and cause-specific mortality in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of observational studies. Arthritis Care Res. 2014;66(4):608-16.

Zonana-Nacach et al 2000

Zonana-Nacach A, Barr SG, Magder LS, Petri M. Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. Arthritis Rheum. 2000;43(8):1801-8.

麻生 2019

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

石井 2020

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

保田 2020

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

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]

2.7.6　個々の試験のまとめ
アニフロルマブ（遺伝子組換え）

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

目次

目次 2
略語及び専門用語一覧表 6
2.7.6.1 臨床試験の一覧表 7
2.7.6.2 個々の試験の概要 11
2.7.6.2.1 強皮症患者を対象とした第 I 相海外試験（MI-CP 180） 11
2.7.6.2.1.1 試験方法 11
2.7.6.2.1.1.1 目的 11
2.7.6.2.1.1.2 試験デザイン 11
2.7.6.2.1.1.3 対象集団及び患者数 11
2.7.6.2.1.1.4 治験薬の用量及び投与方法 12
2.7.6.2.1.1.5 試験期間 12
2.7.6.2.1.1.6 解析方法 12
2.7.6.2.1.2 結果 12
2.7.6.2.1.2.1 患者の内訳 12
2.7.6.2.1.2.2 人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性 12
2.7.6.2.1.2.3 薬力学、薬物動態、及び抗薬物抗体 13
2.7.6.2.1.2.4 安全性 13
2.7.6.2.1.3 結論 17
2.7.6.2.2 健康被験者を対象とした第 I 相海外試験（D3461C00006） 17
2.7.6.2.2.1 試験方法 17
2.7.6.2.2.1.1 目的 17
2.7.6.2.2.1.2 試験デザイン 18
2.7.6.2.2.1.3 対象集団及び健康被験者数 18
2.7.6.2.2.1.4 治験薬の用量及び投与方法 18
2.7.6.2.2.1.5 試験期間 18
2.7.6.2.2.1.6 解析方法 18
2.7.6.2.2.2 結果 19
2.7.6.2.2.2.1 被験者の内訳 19
2.7.6.2.2.2.2 人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性 19
2.7.6.2.2.2.3 薬物動態 19
2.7.6.2.2.2.4 安全性 19
2.7.6.2.2.3 結論 23
2.7.6.2.3 第 II 相海外試験（CD-IA-MEDI-546-1013） 23
2.7.6.2.3.1 試験方法 23
2.7.6.2.3.1.1 目的 23
2.7.6.2.3.1.2 試験デザイン 24
2.7.6.2.3.1.3 対象集団及び患者数 24
2.7.6.2.3.1.4 治験薬の用量及び投与方法 24
2.7.6.2.3.1.5 試験期間 24
2.7.6.2.3.1.6 解析方法 24
2.7.6.2.3.2 結果 25
2.7.6.2.3.2.1 患者の内訳 25
2.7.6.2.3.2.2 人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性 25

2.7.6.2.3.2.3 有効性 26
2.7.6.2.3.2.4 薬物動態、抗薬物抗体、及び薬力学 28
2.7.6.2.3.2.5 安全性 29
2.7.6.2.3.3 結論 32
2.7.6.2.4 第 II 相海外試験（CD-IA-MEDI-546-1145） 33
2.7.6.2.4.1 試験方法 33
2.7.6.2.4.1.1 目的 33
2.7.6.2.4.1.2 試験デザイン 33
2.7.6.2.4.1.3 対象集団及び患者数 34
2.7.6.2.4.1.4 治験薬の用量及び投与方法 34
2.7.6.2.4.1.5 試験期間 34
2.7.6.2.4.1.6 解析方法 34
2.7.6.2.4.2 結果 35
2.7.6.2.4.2.1 患者の内訳 35
2.7.6.2.4.2.2 人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性 35
2.7.6.2.4.2.3 抗薬物抗体 35
2.7.6.2.4.2.4 安全性 35
2.7.6.2.4.3 結論 39
2.7.6.2.5 第 II 相国内試験（D3461C00002） 39
2.7.6.2.5.1 試験方法 39
2.7.6.2.5.1.1 目的 40
2.7.6.2.5.1.2 試験デザイン 40
2.7.6.2.5.1.3 対象集団及び患者数 40
2.7.6.2.5.1.4 治験薬の用量、投与方法及び投与期間 41
2.7.6.2.5.1.5 解析方法 41
2.7.6.2.5.2 結果 41
2.7.6.2.5.2.1 患者の内訳 41
2.7.6.2.5.2.2 人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性 42
2.7.6.2.5.2.3 有効性 42
2.7.6.2.5.2.4 薬物動態、薬力学、及び抗薬物抗体 43
2.7.6.2.5.2.5 安全性 44
2.7.6.2.5.3 結論 48
2.7.6.2.6 皮下投与による第 II 相海外試験（D3461C00008） 48
2.7.6.2.6.1 試験方法 48
2.7.6.2.6.1.1 目的 48
2.7.6.2.6.1.2 試験デザイン 49
2.7.6.2.6.1.3 対象集団及び患者数 49
2.7.6.2.6.1.4 治験薬の用量及び投与方法 49
2.7.6.2.6.1.5 試験期間 49
2.7.6.2.6.1.6 解析方法 50
2.7.6.2.6.2 結果 50
2.7.6.2.6.2.1 患者の内訳 50
2.7.6.2.6.2.2 人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性 50
2.7.6.2.6.2.3 有効性 51
2.7.6.2.6.2.4 薬物動態、薬力学及び抗薬物抗体 51
2.7.6.2.6.2.5 安全性 51

2.7.6.2.6.3 結論 54
2.7.6.2.7 第 III 相海外試験（D3461C00005［TULIP1］） 54
2.7.6.2.7.1 試験方法 54
2.7.6.2.7.1.1 目的 54
2.7.6.2.7.1.2 試験デザイン 55
2.7.6.2.7.1.3 対象集団及び患者数 55
2.7.6.2.7.1.4 治験薬の用量及び投与方法 55
2.7.6.2.7.1.5 試験期間 55
2.7.6.2.7.1.6 解析方法 55
2.7.6.2.7.2 結果 56
2.7.6.2.7.2.1 患者の内訳 56
2.7.6.2.7.2.2 人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性 56
2.7.6.2.7.2.3 有効性 57
2.7.6.2.7.2.4 薬物動態、薬力学、及び抗薬物抗体 61
2.7.6.2.7.2.5 安全性 61
2.7.6.2.7.3 結論 65
2.7.6.2.8 第 III 相国際共同試験（D3461C00004［TULIP2］） 65
2.7.6.2.8.1 試験方法 65
2.7.6.2.8.1.1 目的 65
2.7.6.2.8.1.2 試験デザイン 66
2.7.6.2.8.1.3 対象集団及び患者数 66
2.7.6.2.8.1.4 治験薬の用量及び投与方法 66
2.7.6.2.8.1.5 試験期間 66
2.7.6.2.8.1.6 解析方法 66
2.7.6.2.8.2 結果 67
2.7.6.2.8.2.1 患者の内訳 67
2.7.6.2.8.2.2 人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性 67
2.7.6.2.8.2.3 有効性 68
2.7.6.2.8.2.4 薬物動態、薬力学及び抗薬物抗体 70
2.7.6.2.8.2.5 安全性 70
2.7.6.2.8.3 結論 73
2.7.6.2.9 第 III 相国際共同試験（D3461C00009） 73
2.7.6.2.9.1 試験方法 73
2.7.6.2.9.1.1 目的 73
2.7.6.2.9.1.2 試験デザイン 73
2.7.6.2.9.1.3 対象集団及び患者数 74
2.7.6.2.9.1.4 治験薬の用量及び投与方法 74
2.7.6.2.9.1.5 試験期間 74
2.7.6.2.9.1.6 解析方法 74
2.7.6.2.9.2 結果 76
2.7.6.2.9.2.1 患者の内訳 76
2.7.6.2.9.2.2 安全性 76
2.7.6.2.9.2.3 有効性 83
2.7.6.2.9.3 結論 83

表目次

表 1 臨床試験一覧表 7
表 2 全体で 2 例以上に認められた有害事象（Safety Population） 15
表 3 治験薬投与後に認められた有害事象（Safety Analysis Set） 21
表 4 主な有効性の結果（mITT Population） 28
表 5 全アニフロルマブ群で 5%以上の発現割合で認められた有害事象（Safety Population） 32
表 6 治験薬投与の最初の 1 年間に 2%超の発現割合で認められた有害事象（Safety Population） 37
表 7 試験期間中、2%超の発現割合で認められた有害事象（Safety Population） 38
表 8 第 I 期に 2 例以上に認められた有害事象（Safety analysis set） 46
表 9 第 II 期に 2 例以上に認められた有害事象（Safety analysis set） 47
表 10 両アニフロルマブ群の患者の 10%以上で認められた基本語別の有害事象及び 100 人・年あたりの事象発現率（Full analysis set） 53
表 11 事前に規定した解析による主な有効性の結果（Full analysis set） 58
表 12 事後解析による主な有効性の結果（Full analysis set） 59
表 13 投与期間中にいずれかの群で 5%以上の発現割合で認められた有害事象（Full analysis set） 63
表 14 主な有効性の結果（Full analysis set） 69
表 15 52 週間の投与期間中にいずれかの群で 5%以上の発現割合で認められた有害事象（Full analysis set） 72
表 16 投与期間中にいずれかの群で 5%以上の発現割合で認められた有害事象（Full analysis set） 78
表 17 投与期間中にいずれかの群で 5%以上の発現割合で認められた有害事象（09 試験 Full analysis set） 80
表 17 投与期間中にいずれかの群で 5%以上の発現割合で認められた有害事象（09 試験 Full analysis set）（continued） 81

図目次

図 1 最大解析対象集団（FAS） 75
図 2 09 試験の最大解析対象集団（09 試験 FAS） 75

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
AUC	Area under serum concentration-time curve：血清中濃度－時間曲線下面積
BICLA	British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment
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_{max}	Maximum serum concentration：最高血清中濃度
C_{trough}	Trough concentration：トラフ濃度
CI	Confidence interval：信頼区間
CLASI	Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index
CSP	Clinical study protocol：治験実施計画書
FAS	Full analysys set：最大解析対象集団
IFN	Interferon：インターフェロン
IFNAR1	Interferon alpha receptor subunit 1：I 型インターフェロン α 受容体のサブユニット 1
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
MACE	Major adverse cardiovascular events：主要心血管イベント
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集
mITT	Modified intent-to-treat
OCS	Oral corticosteroid：経口コルチコステロイド
PK	Pharmacokinetic(s)：薬物動態
PD	Pharmacodynamic(s)：薬力学
PGA	Physician’s global assessment
Q2W	Every 2 weeks：2 週ごとに 1 回投与
Q4W	Every 4 weeks：4 週ごとに 1 回投与
SC	Subcutaneous：皮下
SLE	Systemic lupus erythematosus：全身性エリテマトーデス
SLEDAI-2K	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000
SLICC	Systemic Lupus International Collaborating Clinics
SMC	Safety Monitoring Committee：安全性モニタリング委員会
SRI	Systemic Lupus Erythematosus Responder Index
SRI(4)	Systemic Lupus Erythematosus Responder Index of ≥ 4
SSc	Scleroderma：強皮症
$t_{1/2}$	Half-life：消失半減期
vs	versus：対

2.7.6.1　臨床試験の一覧表

表 1　臨床試験一覧表

試験の相 試験の種類 (資料の 取扱い)	治験コード 実施国	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験のデザイン 対照の種類	治験薬 投与方法 投与経路	無作為割付けされた被験者数／治験薬を投与された被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
第 I 相 安全性 （参考資料）	MI-CP180 海外	5.3.3.2	SSc 患者におけるアニフロルマブの安全性及び忍容性の評価	非盲検 用量漸増	単回 IV 投与： アニフロルマブ 0.1～20 mg/kg 反復 IV 投与（週 1 回）： アニフロルマブ 0.3～5.0 mg/kg	合計 34/34 例 単回投与：21/21 例 （0.1 mg/kg 群：1/1 例 0.3 mg/kg 群：4/4 例 1.0 mg/kg 群：4/4 例 3.0 mg/kg 群：4/4 例 10.0 mg/kg 群：4/4 例 20.0 mg/kg 群：4/4 例） 反復投与：13/13 例 （0.3 mg/kg 群：4/4 例 1.0 mg/kg 群：4/4 例 5.0 mg/kg 群：5/5 例）	SSc 患者（18 歳以上）	単回投与 追跡調査 12 週間（84 日間） 反復投与 4 週間（投与 0、7、14、及び 21 日目に合計 4 回投与） 最終投与後、追跡調査 12 週間（84 日間）	完了 完全な報告書
第 I 相 薬物動態 安全性 （参考資料）	D3461C00006（06 試験） 海外	5.3.3.1	アニフロルマブの薬物動態、安全性、及び忍容性の評価	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	単回 SC 投与： アニフロルマブ 300 mg 又はプラセボ、 アニフロルマブ 600 mg 又はプラセボ 単回 IV 投与： アニフロルマブ 300 mg 又はプラセボ	合計 30/30 例 アニフロルマブ群：18/18 例 （300 mg SC 投与群：6/6 例 600 mg SC 投与群：6/6 例 300 mg IV 投与群：6/6 例） プラセボ群：12/12 例 （3 投与群各 4/4 例）	健康被験者（18～55 歳）	単回投与 追跡調査 12 週間（85 日間）	完了 完全な報告書

表 1　　臨床試験一覧表

試験の相 試験の種類 (資料の 取扱い)	治験コード 実施国	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験のデザイン 対照の種類	治験薬 投与方法 投与経路	無作為割付けされた被験者数／治験薬を投与された被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
第 II 相 有効性 （評価資料）	CD-IA-MEDI-546-1013 （1013 試験） 海外	5.3.5.1	アニフロルマブの有効性の評価	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	アニフロルマブ 300 mg、 アニフロルマブ 1000 mg、 又はプラセボ Q4W、 IV 投与	合計 307/305 例 300 mg 群：100/99 例 1000 mg 群：104/104 例 プラセボ群：103/102 例	標準治療を継続している中等症から重症の SLE 患者（18～65 歳）	52 週間（13 回投与）[a] 最終投与後、追跡調査 12 週間（85 日間）	完了 完全な報告書及び補遺
第 II 相 安全性 （評価資料）	CD-IA-MEDI-546-1145 （1145 試験） 海外	5.3.5.2	アニフロルマブの長期投与の安全性及び忍容性の評価	非盲検 継続投与	当初はアニフロルマブ 1000 mg を投与、その後、1013 試験の中間データによる母集団モデルに基づき、アニフロルマブ 300 mg に変更 Q4W、 IV 投与	合計 218/218 例 （1000 mg：218/218 例 1000 mg から 300 mg に変更：191 例）	1013 試験を完了した SLE 患者	156 週間（40 回投与）[b] 最終投与後、追跡調査 12 週間（85 日間）	完了 完全な報告書

表 1　　臨床試験一覧表

試験の相 試験の種類 (資料の 取扱い)	治験コード 実施国	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験のデザイン 対照の種類	治験薬 投与方法 投与経路	無作為割付けされた被験者数／治験薬を投与された被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
第 II 相 安全性 （評価資料）	D3461C00002 （02 試験） 日本	5.3.5.2	アニフロルマブの安全性及び忍容性の評価	非盲検 用量漸増	第 I 期： アニフロルマブ 100 mg、 300 mg、 1000 mg 第 II 期： すべての患者がアニフロルマブ 300 mg に変更[c] Q4W、 IV 投与	合計 20/17 例 第 I 期： 100 mg 群 6 例 300 mg 群 5 例 1000 mg 群 6 例 第 II 期： 100 mg 群 4 例 300 mg 群 3 例 1000 mg 群 2 例	標準治療薬で効果不十分な中等症から重症の SLE 患者（18～65 歳）	第 I 期： 52 週間（13 回投与）[a] 第 II 期： 156 週間（40 回投与）[b] 第 I 期及び第 II 期の最終投与後、追跡調査各 12 週間（85 日間）	完了 完全な報告書
第 II 相 薬物動態 （参考資料）	D3461C00008 （08 試験） 海外	5.3.4.2	アニフロルマブの薬物動態及び薬力学の評価	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	アニフロルマブ 150 mg 又はプラセボ アニフロルマブ 300 mg 又はプラセボ Q2W、 SC 投与	合計 36/36 例 150 mg 群：14/14 例 300 mg 群：13/13 例 150 mg 群に対応するプラセボ群：5/5 例 300 mg 群に対応するプラセボ群：4/4 例	標準治療を受けている、I 型 IFNGS 検査スコアが高値で、活動性の皮膚病変を有する SLE 患者（18～70 歳）	52 週間（26 回投与）[d] 最終投与後、追跡調査 8 週間（56 日間）	完了 完全な報告書
第 III 相 有効性 （評価資料）	D3461C00005 （05 試験） 海外	5.3.5.1	アニフロルマブの有効性の評価（SRI[4]）	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	アニフロルマブ 150 mg、 アニフロルマブ 300 mg、 又はプラセボ Q4W、IV 投与	合計 457/457 例 150 mg 群：93/93 例 300 mg 群：180/180 例 プラセボ群：184/184 例	標準治療を実施中の中等症から重症の SLE 患者（18～70 歳）	52 週間（13 回投与）[a] 最終投与後、追跡調査 12 週間（84 日間）	完了 完全な報告書

表 1　　臨床試験一覧表

試験の相 試験の種類 (資料の 取扱い)	治験コード 実施国	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験のデザイン 対照の種類	治験薬 投与方法 投与経路	無作為割付けされた被験者数／治験薬を投与された被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
第 III 相 有効性 （評価資料）	D3461C00004 （04 試験） 国際共同 （日本参加）	5.3.5.1	アニフロルマブの有効性の評価（BICLA）	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	アニフロルマブ 300 mg 又はプラセボ Q4W、 IV 投与	合計 365/362 例 300 mg 群：181/180 例 プラセボ群：184/182 例	標準治療を実施中の中等症から重症の SLE 患者（18～70 歳）	52 週間（13 回投与）[a] 最終投与後、追跡調査 12 週間（84 日間）	完了 完全な報告書
第 III 相 安全性 （評価資料）	D3461C00009 （09 試験） 国際共同 （日本参加）	5.3.5.1	アニフロルマブの安全性及び忍容性の評価	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	アニフロルマブ 300 mg 又はプラセボ[e] Q4W、 IV 投与	合計 556/556 例 300 mg 群：443/443 例 プラセボ群：113/113 例	04 試験及び 05 試験を完了した SLE 患者	156 週間（39 回投与）[f] 最終投与後、追跡調査 12 週間（84 日間）	継続中 2020 年 3 月 19 日カットオフのデータによる中間の報告書[g]

[a] 投与 48 週目に最終投与。

[b] 投与 156 週目に最終投与。

[c] 100 mg 群では、すべての患者が第 II 期の投与 1 日目からアニフロルマブ 300 mg を投与された。1000 mg 群の 2 例は第 II 期の投与 1 日目からアニフロルマブ 1000 mg を投与されていたが、予定されていたアニフロルマブ 300 mg への切り替え前に治験薬の投与を中止した。

[d] 投与 50 週目に最終投与。

[e] 04 試験及び 05 試験で、アニフロルマブの投与を受けていた患者は 300 mg の投与を継続し、プラセボの投与を受けていた患者はアニフロルマブ 300 mg 群又はプラセボ群に 1：1 の割合で無作為割付けされた。

[f] 投与 152 週目に最終投与。

[g] 09 試験の概要は 2.7.6.2 項に含まれていない。

IFNGS：インターフェロン誘導遺伝子発現、IV：静脈内、Q2W：2 週ごとに 1 回投与、Q4W：4 週ごとに 1 回投与、SC：皮下、SLE：全身性エリテマトーデス、SSc：強皮症

2.7.6.2 個々の試験の概要

2.7.6.2.1 強皮症患者を対象とした第 I 相海外試験（MI-CP 180）

2.7.6.2.1.1 試験方法

治験の標題	強皮症（SSc）患者を対象としたアニフロルマブの単回及び反復静脈内（IV）投与の安全性及び忍容性を評価する第 I 相多施設共同非盲検試験
治験期間	最初の患者の組入れ日：2009 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の患者の来院日：2011 年 7 月 [redacted] 日
開発フェーズ	第 I 相
実施施設	米国、8 施設

2.7.6.2.1.1.1 目的

主要目的

反復生検に適した部位の皮膚が肥厚している SSc 患者を対象にアニフロルマブを単回及び反復 IV 投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

副次目的

1 アニフロルマブの薬物動態を評価する。
2 アニフロルマブの免疫原性を評価する。
3 アニフロルマブの薬力学（PD）を評価する。全血中及び肥厚した皮膚中における 5 遺伝子を用いた I 型インターフェロン（IFN）誘導遺伝子 PD マーカー（IFN PD signature）、並びに全血中の I 型 IFN 受容体のサブユニット 1（IFNAR1）での受容体占有率を、PD マーカーとして用いた。

その他の目的及び評価項目の詳細は、MI-CP 180 試験の治験総括報告書 8 項及び 9.5 項に示す。

2.7.6.2.1.1.2 試験デザイン

本試験は、反復生検に適した部位の皮膚が肥厚している SSc 患者を対象にアニフロルマブを単回及び反復 IV 投与したときの安全性及び忍容性を評価する、第 I 相、多施設共同、非盲検、用量漸増試験であった。開始用量は 0.1 mg/kg であり、単回 IV 投与した。6 用量（0.1、0.3、1.0、3.0、10.0、及び 20.0 mg/kg）の単回投与群に続き、3 用量（0.3、1.0、及び 5.0 mg/kg を週 1 回、4 週間投与）の反復投与群にアニフロルマブを投与した。低用量（0.1、0.3、1.0、3.0、及び 10.0 mg/kg）の単回投与群の安全性データは、安全性及びさらなる高用量への増量承認の評価に用いられた。20.0 mg/kg 単回投与群を当該用量の安全性及び忍容性評価のため追加し、用量漸増反復投与群（0.3、1.0、及び 5.0 mg/kg）と同時に患者を組み入れた。

2.7.6.2.1.1.3 対象集団及び患者数

反復生検に適した部位の皮膚が肥厚している男性又は女性の SSc 患者（18 歳以上）を対象とした。

9 群に少なくとも 33 例（0.1 mg/kg 単回投与群には 1 例、その他の投与群には各 4 例）の評価可能な患者を組み入れることとした。統計学的な症例数設定は実施しなかった。

2.7.6.2.1.1.4 治験薬の用量及び投与方法

9 群（0.1、0.3、1.0、3.0、10.0、及び 20.0 mg/kg の単回投与群、並びに 0.3、1.0、及び 5.0 mg/kg の週 1 回、4 週間反復投与群）にアニフロルマブを IV 投与した。用量 10.0 mg/kg 以下では 60 分以上、用量 10.0 mg/kg 超では注入に伴う反応のリスクを減らすため 120 分以上かけて投与した。用量 10.0 mg/kg 超かつ体重が 114 kg 超の患者では、注入速度についてメディカルモニターに連絡し検討した。

2.7.6.2.1.1.5 試験期間

治験薬の投与開始前 28 日以内にスクリーニングを実施した。

単回投与の場合、治験薬の投与（投与 0 日目）後、投与 84 日目まで 12 週間追跡した。

反復投与の場合、治験薬を週 1 回 4 週間投与（投与 0、7、14、及び 21 日目）し、その後投与 105 日目まで 12 週間追跡した。

2.7.6.2.1.1.6 解析方法

アニフロルマブの安全性及び忍容性は主に有害事象及び重篤な有害事象により評価した。有害事象及び重篤な有害事象は、アニフロルマブ初回投与後から試験終了（単回投与の場合投与 84 日目、反復投与の場合投与 105 日目）までの期間に発現した事象について要約した。

PD の評価項目には、血中及び皮膚中における I 型 IFN PD signature（5 遺伝子評価）を含めた。ベースラインからの変化を記述して PD を評価した。

免疫原性の結果は、検出可能な抗薬物抗体（ADA）が発現した SSc 患者の例数及び割合を投与群ごと及び全体で要約した。血清アニフロルマブ濃度は、投与群ごとに記述統計量を用いて集計した。

解析方法の詳細については、MI-CP 180 試験の治験総括報告書 9.7 項を参照。

2.7.6.2.1.2 結果

2.7.6.2.1.2.1 患者の内訳

本試験には 34 例が組み入れられ、34 例にアニフロルマブ（0.1 mg/kg 単回投与群 1 例、0.3、1.0、3.0、10.0、及び 20.0 mg/kg 単回投与群各 4 例、並びに 0.3 及び 1.0 mg/kg 反復投与群各 4 例、5.0 mg/kg 反復投与群 5 例）が投与された（MI-CP 180 試験の治験総括報告書 表 10.1-2 を参照）。このうち、5.0 mg/kg 反復投与群の 2 例が有害事象により治験薬の投与を中止した（MI-CP 180 試験の治験総括報告書 表 10.1-3 を参照）。治験薬の投与を中止した 2 例のうち 1 例は、投与開始前に実施した臨床検査の結果により正色素性正球性貧血（重篤）であったことが投与後に判明し、初回投与後にアニフロルマブの投与を中止したが、試験は完了した。他の 1 例は、2 回目の投与前に、頭部損傷（非重篤）及び回転性めまい（重篤）によりアニフロルマブの投与を中止し、3 カ月後に試験を中止した。試験を中止した 5.0 mg/kg 反復投与群の 1 例を除き、33 例が試験を完了した。

組み入れられた患者 34 例全例を、薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団とした。また、治験薬の投与を中止したため投与後の ADA データがない 5.0 mg/kg 反復投与群の 2 例を除く 32 例を免疫原性の評価集団とした。

2.7.6.2.1.2.2 人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性

年齢の中央値は 46.0 歳（範囲：19～77 歳）であった（MI-CP 180 試験の治験総括報告書 表 11.2-1 を参照）。ベースライン時における全血中及び皮膚中の 5 遺伝子による I 型 IFN 誘導遺伝子発現（IFNGS）検査スコアは、それぞれ 22 例及び 11 例が高値であった（MI-CP 180 試験の治験総括報告書 表 11.2-2 を参照）。

2.7.6.2.1.2.3 薬力学、薬物動態、及び抗薬物抗体

I 型 IFNGS 検査スコア高値の患者において、アニフロルマブ 0.3 mg/kg 以上の単回又は反復投与後 1 日以内に、全血中の 5 遺伝子による I 型 IFN PD signature が最大限又はそれに近いレベルで低下した（MI-CP 180 試験の治験総括報告書 図 11.4.1.1-1 及び図 11.4.1.1-2 を参照）。20.0 mg/kg 単回投与及び 1.0 mg/kg 以上の反復投与では、全血中の I 型 IFN PD signature の正常域付近までの低下が投与 84 日目まで持続した。皮膚における I 型 IFNGS 検査スコア高値の患者 11 例では、0.3 mg/kg 以上の単回投与及び 1.0 mg/kg 以上の反復投与で、それぞれ投与 7 日目及び 28 日目に、皮膚中の I 型 IFN PD signature が低下した（MI-CP 180 試験の治験総括報告書 図 11.4.1.1-3 及び図 11.4.1.1-4 を参照）。受容体量が少なく、検査手法の感受性に限界があるため、IFNAR1 に対するアニフロルマブの結合率は評価できなかった。

単回投与したとき、アニフロルマブの薬物動態は非線形を示した。最高血清中濃度（C_{max}）は用量に比例した増加を示したが、血清中濃度－時間曲線下面積（AUC）は 0.1 mg/kg から 10.0 mg/kg の用量範囲では用量比を上回る増加を示し、10.0 mg/kg と 20.0 mg/kg の用量間では用量に比例した増加を示した。全身クリアランスは、0.1 mg/kg から 20.0 mg/kg への用量の増加に伴い、40.8 mL/kg/day から 4.67 mL/kg/day へ低下した。これは高用量において標的介在性の消失の寄与が相対的に低くなったためであると考えられる。アニフロルマブの終末相の消失半減期（$t_{1/2}$）は、用量増加に従い延長し、最高用量（20.0 mg/kg）における $t_{1/2}$ は約 12 日であった。

反復投与したとき、アニフロルマブの曝露量は 0.3 mg/kg と 1.0 mg/kg の用量間では用量比を上回る増加を示し、1.0 mg/kg 及び 5.0 mg/kg の用量間では用量に比例した増加を示した。曝露量が高用量では用量比例性を示し、低用量では用量比を上回る増加を示したのは、高用量における標的介在性の消失の飽和のためであると考えられる。血清中濃度は 4 週間投与後でも定常状態に到達しなかった。

アニフロルマブに対する ADA が、単回投与群 21 例中 2 例（9.5%）、反復投与群 11 例中 3 例（27.3%）で検出された（MI-CP 180 試験の治験総括報告書 表 11.4.4.2-1 を参照）。このうち、0.3 mg/kg 反復投与群の 1 例を除き、いずれの患者も ADA は投与後 1 回又は 2 回の評価時点で検出され、抗体価は 120 以下であった。0.3 mg/kg 反復投与群の 1 例では、抗薬物免疫反応が投与後の各評価時点で認められ、投与 56 日目には抗体価が最高値 960 となった。血清中のアニフロルマブの薬物動態に対する ADA の影響は認められなかった。

2.7.6.2.1.2.4 安全性

本試験で死亡は認められなかった。

有害事象は 34 例全例に認められ（MI-CP 180 試験の治験総括報告書 表 12.2.2-2 を参照）、発現割合が高かった有害事象（全体で発現割合 10%以上）は、上気道感染、頭痛、下痢、悪心、関節痛、疲労、及びそう痒症であった（表 2 参照）。治験薬との関連性ありと判断された有害事象の発現割合は 41.2%（14/34 例）であり（MI-CP 180 試験の治験総括報告書 表 12.2.4-1 を参照）、このうち重篤な有害事象は 1 例（2.9%）に認められた。当該事象は慢性骨髄性白血病であり、試験完了 10 カ月後、1.0 mg/kg 反復投与群の 1 例に発現した。また、治験薬との関連性なしと判断された重篤な有害事象が 2 例（5.9%）3 件認められ、その内訳は、5.0 mg/kg 反復投与群の 1 例で報告された回転性めまいが 1 件、並びに 3.0 mg/kg 単回投与群の 1 例で報告された骨髄炎及び皮膚潰瘍が各 1 件であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象が 5.0 mg/kg 反復投与群の 2 例に認められた。 1 例は治験薬の投与開始前に発現した正色素性正球性貧血（重篤）、他の 1 例は回転性めまい（重篤）及び頭部損傷（非重篤）であり、いずれも治験薬との関連性なしと判断された。

有害事象として報告された臨床検査値異常が 3 例に認められた。また、そう痒症及び蕁麻疹を伴う軽度の注入に伴う反応が 5.0 mg/kg 反復投与群の 1 例に認められた。臨床検査及びその他の安全性評価では、治験薬と関連する傾向は認められなかった。

表 2　　全体で2例以上に認められた有害事象（Safety Population）

Preferred Term [a]	MEDI-546 Dose Cohorts									
	0.1 mg/kg Single Dose (N = 1)	0.3 mg/kg Single Dose (N = 4)	1.0 mg/kg Single Dose (N = 4)	3.0 mg/kg Single Dose (N = 4)	10 mg/kg Single Dose (N = 4)	20 mg/kg Single Dose (N = 4)	0.3 mg/kg Multiple Dose (N = 4)	1.0 mg/kg Multiple Dose (N = 4)	5.0 mg/kg Multiple Dose (N = 5)	Total (N = 34)
上気道感染	0 (0.0%)	2 (50.0%)	1 (25.0%)	2 (50.0%)	0 (0.0%)	2 (50.0%)	0 (0.0%)	3 (75.0%)	0 (0.0%)	10 (29.4%)
頭痛	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (50.0%)	1 (25.0%)	2 (50.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	7 (20.6%)
下痢	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (75.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	1 (20.0%)	6 (17.6%)
悪心	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	2 (50.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	1 (20.0%)	6 (17.6%)
関節痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	4 (11.8%)
疲労	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	4 (11.8%)
そう痒症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	1 (20.0%)	4 (11.8%)
浮動性めまい	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (40.0%)	3 (8.8%)
筋骨格系胸痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (40.0%)	3 (8.8%)
蕁麻疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	2 (40.0%)	3 (8.8%)
嘔吐	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	3 (8.8%)
腹痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	2 (5.9%)
便秘	0 (0.0%)	2 (50.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (5.9%)
うつ病	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (40.0%)	2 (5.9%)
呼吸困難	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	2 (5.9%)
真菌感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	2 (5.9%)
限局性感染	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (5.9%)
筋肉痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	2 (5.9%)
鼻閉	1 (100%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (5.9%)

表 2　　全体で2例以上に認められた有害事象（Safety Population）

Preferred Term [a]	MEDI-546 Dose Cohorts									
	0.1 mg/kg Single Dose (N = 1)	0.3 mg/kg Single Dose (N = 4)	1.0 mg/kg Single Dose (N = 4)	3.0 mg/kg Single Dose (N = 4)	10 mg/kg Single Dose (N = 4)	20 mg/kg Single Dose (N = 4)	0.3 mg/kg Multiple Dose (N = 4)	1.0 mg/kg Multiple Dose (N = 4)	5.0 mg/kg Multiple Dose (N = 5)	Total (N = 34)
鼻咽頭炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (5.9%)
発疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (5.9%)
皮膚潰瘍	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	2 (5.9%)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.
Note: Subjects were counted only once for each preferred term, regardless of how many events the subject reported.
a MedDRA version 14.0.
Source: Section 14, Table 7.1.4.

2.7.6.2.1.3 結論

反復生検に適した部位の皮膚が肥厚している SSc 患者を対象に、アニフロルマブを単回及び反復 IV 投与した本試験から、以下の結論が得られた。

- 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において、アニフロルマブ 0.3 mg/kg 以上の用量で、投与後 1 日で全血中の I 型 IFN PD signature が正常域まで低下した。
- 20.0 mg/kg 単回投与及び 1.0 mg/kg 以上の反復投与では、全血中の I 型 IFN PD signature が正常域付近まで低下し、投与 84 日目まで持続した。
- ベースライン時に皮膚における I 型 IFNGS 検査スコアが高値であった患者では、0.3 mg/kg 以上の単回投与及び 1.0 mg/kg 以上の反復投与で、それぞれ投与 7 日目及び 28 日目に、皮膚中の I 型 IFN PD signature が低下した。
- アニフロルマブの薬物動態は非線形であり、最高用量（20.0 mg/kg）における $t_{1/2}$ は約 12 日であった。
- 単回及び反復投与後、高用量では C_{max} 及び AUC の用量比例的な増加が認められた。
- アニフロルマブを投与された患者の約 15%が ADA 陽性例であった。
- 薬物動態に対する ADA の影響は認められなかった。
- 有害事象の種類、発現割合及び重症度、臨床検査値異常、並びにその他の安全性評価において用量増加に伴う一定の傾向は認められなかった。

2.7.6.2.2 健康被験者を対象とした第 I 相海外試験（D3461C00006）

2.7.6.2.2.1 試験方法

治験の標題	健康被験者を対象にアニフロルマブを単回皮下（SC）投与又は単回静脈内（IV）投与したときの安全性、忍容性、及び薬物動態を評価する第 I 相無作為化プラセボ対照二重盲検試験
治験期間	最初の被験者の来院日：2015 年 11 月 16 日 最後の被験者の来院日：2016 年 5 月 [redacted] 日
開発フェーズ	第 I 相
実施施設	米国、1 施設

2.7.6.2.2.1.1 目的

主要目的

- 健康被験者にアニフロルマブを単回 SC 投与（2 用量）又は単回 IV 投与（1 用量）したときのアニフロルマブの薬物動態を評価する。
- 健康被験者にアニフロルマブを SC 投与又は IV 投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

副次目的

- 健康被験者にアニフロルマブを SC 投与又は IV 投与したときの免疫原性を評価する。

2.7.6.2.2.1.2 試験デザイン

本試験は、健康被験者を対象に、アニフロルマブを単回 SC 投与（300 mg 又は 600 mg）又は単回 IV 投与（300 mg）したときの安全性、忍容性、及び薬物動態を評価する第 I 相、単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。

本試験の構成は以下のとおりである。

- スクリーニング期間は最大 28 日間とした。
- 被験者はアニフロルマブ又はプラセボ投与前日（投与-1 日目）の夕食前から少なくとも投与 48 時間後まで入院し、投与 3 日目の朝に退院することとした（投与期間：投与 1～3 日目）。
- 追跡調査の来院日は投与 5、8、11、15、22、29、42、57 及び 85 日目とした。

男性又は女性の健康被験者 30 例を組み入れ、アニフロルマブ群（アニフロルマブ 300 mg SC 投与群、アニフロルマブ 300 mg IV 投与群、アニフロルマブ 600 mg SC 投与群）各 6 例及びプラセボ群 12 例に無作為割付けした。コホート 1 では、10 例をアニフロルマブ 300 mg SC 投与群 6 例又はプラセボ SC 投与群（プラセボ 300 mg SC 投与群）4 例に無作為割付けした。コホート 2 では、10 例をアニフロルマブ 300 mg IV 投与群 6 例又はプラセボ IV 投与群 4 例に無作為割付けした。コホート 3 では、コホート 1 で治験薬投与後 1 週間観察された 6 例以上の被験者において、安全性プロファイルが許容可能であると治験担当医師が判断した後で、10 例をアニフロルマブ 600 mg SC 投与群 6 例又はプラセボ SC 投与群 4 例（プラセボ 600 mg SC 投与群）に無作為割付けした。

2.7.6.2.2.1.3 対象集団及び健康被験者数

年齢 18～55 歳、ボディ・マス・インデックス（BMI）18.0～32.0 kg/m^2 の男性又は女性の健康被験者 30 例を対象とした。

統計学的な症例数設定は実施しなかった。実薬の投与を受ける被験者の例数を 6 例とすると、対象集団において発現割合 24%の有害事象が少なくとも 1 件観察される確率は 80%であった。

2.7.6.2.2.1.4 治験薬の用量及び投与方法

アニフロルマブ（150 mg/mL）又はプラセボを単回投与した。

- コホート 1：アニフロルマブ 300 mg 又はプラセボを SC 投与（1 mL×2 回）した。
- コホート 2：アニフロルマブ 300 mg 又はプラセボを 30 分間かけて点滴 IV 投与した。
- コホート 3：アニフロルマブ 600 mg 又はプラセボを輸液ポンプで SC 投与（4 mL）した。

2.7.6.2.2.1.5 試験期間

投与 1 日目に治験薬を単回投与した。試験期間は約 16 週間であった。

- スクリーニング期間：最大 28 日間
- 投与期間：投与 1～3 日目
- 追跡調査期間：投与 5～85 日目

2.7.6.2.2.1.6 解析方法

アニフロルマブの血清中濃度及び薬物動態パラメータを投与群（用量）ごとに記述統計量を用いて要約した。

有害事象の発現状況、臨床検査、バイタルサイン、及び心電図について要約した。また、注射部位反応の評価結果を要約した。

解析方法の詳細については、D3461C00006 試験（06 試験）の治験総括報告書 9.7 項を参照のこと。

2.7.6.2.2.2 結果

2.7.6.2.2.2.1 被験者の内訳

本試験では 30 例（アニフロルマブ 300 mg SC 投与群 6 例、アニフロルマブ 300 mg IV 投与群 6 例、アニフロルマブ 600 mg SC 投与群 6 例、プラセボ群 12 例）が無作為割付けされ、全例が治験薬の投与を完了した（06 試験の治験総括報告書 表 10-1 を参照）。追跡不能であった 2 例（アニフロルマブ 600 mg SC 投与群 1 例、プラセボ群 1 例）を除き、28 例が試験を完了した。

無作為割付けされた 30 例全例を、薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団とした。

2.7.6.2.2.2.2 人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性

無作為割付けされた 30 例は、年齢 19～55 歳、BMI 19.3～31.3 kg/m^2 の男性 19 例、女性 11 例であった（06 試験の治験総括報告書 表 10-3 を参照）。人口統計学的特性及びベースラインの特性の詳細は、06 試験の治験総括報告書 10.4.1 項及び 10.4.2 項を参照のこと。

2.7.6.2.2.2.3 薬物動態

単回 SC 投与では、300 mg から 600 mg への用量増加に伴いアニフロルマブの曝露量（最高血清中濃度［C_{max}］及び血清中濃度－時間曲線下面積［AUC］）は概ね用量比例的に増加した（それぞれ C_{max}=36.22 µg/mL 及び 63.86 µg/mL、AUC=784.6 day･µg/mL 及び 1828 day･µg/mL）（06 試験の治験総括報告書 表 11-1 を参照）。

アニフロルマブ 300 mg を単回 IV 投与したときの C_{max} は 82.44 µg/mL であった。IV 投与したときの AUC は、同用量（300 mg）の SC 投与と比較し、約 16%高かった（IV 投与及び SC 投与でそれぞれ 906.5 day･µg/mL 及び 784.6 day･µg/mL）。

2.7.6.2.2.2.4 安全性

本試験期間中に、死亡、その他の重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

有害事象が発現した健康被験者の割合はアニフロルマブ群 50.0%（9/18 例）、プラセボ群 33.3%（4/12 例）であった（表 3 参照）。有害事象の重症度は、アニフロルマブ群では軽度又は中等度であり、プラセボ群ではすべて軽度であった。最も発現割合の高い有害事象は上気道感染（16.67%［3/18 例］、アニフロルマブ 300 mg SC 投与群 2 例、アニフロルマブ 300 mg IV 投与群 1 例）であり、次いで咽喉乾燥（11.11%［2/18 例］、アニフロルマブ 300 mg IV 投与群 2 例）であった。これらの有害事象はプラセボ群では認められなかった。治験担当医師により治験薬との関連性ありと判定された有害事象は、アニフロルマブ群 8 例、プラセボ群 1 例に発現した（06 試験の治験総括報告書 表 12-4 を参照）。

臨床検査、バイタルサイン、及び心電図では特記すべき傾向は認められなかった。また、試験期間中に身体所見に関して特記すべき異常は認められなかった。

アニフロルマブ 300 mg SC 投与群の注射部位疼痛は軽微～軽度で一過性であり、プラセボ 300 mg SC 投与群との差異は認められなかった（06 試験の治験総括報告書 表 12-6 を参照）。輸液ポンプを用いたアニフロルマブ 600 mg SC 投与群及びプラセボ 600 mg SC 投与群では注射部位疼痛は認められなかった。

アニフロルマブ 300 mg SC 投与群及びプラセボ 300 mg SC 投与群の注射部位そう痒感は、軽微かつ一過性であり、投与群間で差異は認められなかった（06 試験の治験総括報告書 表 12-7 を参照）。輸液ポンプを用いたアニフロルマブ 600 mg SC 投与群では、2/6 例で軽度～中等度のそう

痒が一時的に認められたが、プラセボ 600 mg SC 投与群では視覚的評価スケールそう痒スコアは低値であった。そう痒は投与 20 分後までにほぼ消失した。

コホート 1 では、注射部位紅斑は鮮明ではなく、アニフロルマブ 300 mg SC 投与群及びプラセボ 300 mg SC 投与群の間で明らかな差異は認められなかった（06 試験の治験総括報告書 表 12-8 を参照）。輸液ポンプを用いたアニフロルマブ 600 mg SC 投与群では、 予期されたとおりアニフロルマブ 300 mg SC 投与群と比較して紅斑が大きかったが、プラセボ 600 mg SC 投与群との間に差異は認められなかった。

硬結は注射による SC 投与と比較して輸液ポンプによる SC 投与でより多く認められた。アニフロルマブ 600 mg SC 投与群 5/6 例、プラセボ 600 mg SC 投与群 2/4 例で、紅斑及び疼痛とは関連性のない一過性の硬結が認められた。アニフロルマブ 600 mg SC 投与群の 2 例では硬結とそう痒が同時に認められ、1 例では投与直後にのみ硬結及びそう痒が発現し、もう 1 例では投与直後から投与 20 分後まで硬結及びそう痒が発現していた。

全体として、アニフロルマブを SC 投与及び IV 投与したときの忍容性は、検討したいずれの用量においても良好であり、本試験期間中に安全性の懸念は生じなかった。軽微な投与部位の疼痛、紅斑及びそう痒が認められた。

表 3　　治験薬投与後に認められた有害事象（Safety Analysis Set）

System Organ Class / Preferred term	Placebo 300 mg Anifrolumab SC (N = 4) n (%)	300 mg Anifrolumab SC (N = 6) n (%)	Placebo 300 mg Anifrolumab IV (N = 4) n (%)	300 mg Anifrolumab IV (N = 6) n (%)	Placebo 600 mg Anifrolumab SC (N = 4) n (%)	600 mg Anifrolumab SC (N = 6) n (%)	Pooled placebo (N = 12) n (%)	All Anifrolumab Subjects (N = 18) n (%)
Subjects with any AE	1 (25.00)	3 (50.00)	1 (25.00)	2 (33.33)	2 (50.00)	4 (66.67)	4 (33.33)	9 (50.00)
胃腸障害	0	2 (33.33)	0	1 (16.67)	0	0	0	3 (16.67)
腹部不快感	0	1 (16.67)	0	0	0	0	0	1 (5.56)
上腹部痛	0	0	0	1 (16.67)	0	0	0	1 (5.56)
下痢	0	1 (16.67)	0	0	0	0	0	1 (5.56)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (25.00)	0	0	0	0	3 (50.00)	1 (8.33)	3 (16.67)
胸部不快感	0	0	0	0	0	1 (16.67)	0	1 (5.56)
注入部位そう痒感	0	0	0	0	0	1 (16.67)	0	1 (5.56)
末梢腫脹	1 (25.00)	0	0	0	0	0	1 (8.33)	0
血管穿刺部位内出血	0	0	0	0	0	1 (16.67)	0	1 (5.56)
免疫系障害	0	0	0	0	0	1 (16.67)	0	1 (5.56)
食物アレルギー	0	0	0	0	0	1 (16.67)	0	1 (5.56)
感染症および寄生虫症	0	2 (33.33)	1 (25.00)	1 (16.67)	0	1 (16.67)	1 (8.33)	4 (22.22)
口腔ヘルペス	0	0	1 (25.00)	0	0	0	1 (8.33)	0
足部白癬	0	0	0	0	0	1 (16.67)	0	1 (5.56)
歯膿瘍	0	0	0	0	0	1 (16.67)	0	1 (5.56)
上気道感染	0	2 (33.33)	0	1 (16.67)	0	0	0	3 (16.67)
神経系障害	0	1 (16.67)	0	1 (16.67)	1 (25.00)	0	1 (8.33)	2 (11.11)
頭痛	0	1 (16.67)	0	0	1 (25.00)	0	1 (8.33)	1 (5.56)
傾眠	0	0	0	1 (16.67)	0	0	0	1 (5.56)

表 3　　治験薬投与後に認められた有害事象（Safety Analysis Set）

System Organ Class / Preferred term	Placebo 300 mg Anifrolumab SC (N = 4) n (%)	300 mg Anifrolumab SC (N = 6) n (%)	Placebo 300 mg Anifrolumab IV (N = 4) n (%)	300 mg Anifrolumab IV (N = 6) n (%)	Placebo 600 mg Anifrolumab SC (N = 4) n (%)	600 mg Anifrolumab SC (N = 6) n (%)	Pooled placebo (N = 12) n (%)	All Anifrolumab Subjects (N = 18) n (%)
生殖系および乳房障害	0	1 (16.67)	0	0	0	0	0	1 (5.56)
月経障害	0	1 (16.67)	0	0	0	0	0	1 (5.56)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	2 (33.33)	0	1 (16.67)	0	3 (16.67)
咳嗽	0	0	0	1 (16.67)	0	0	0	1 (5.56)
咽喉乾燥	0	0	0	2 (33.33)	0	0	0	2 (11.11)
発声障害	0	0	0	1 (16.67)	0	0	0	1 (5.56)
口腔咽頭痛	0	0	0	0	0	1 (16.67)	0	1 (5.56)
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	1 (25.00)	0	1 (8.33)	0
接触性皮膚炎	0	0	0	0	1 (25.00)	0	1 (8.33)	0

AE: adverse event; IV: intravenous; SC: subcutaneous.

Number (%) of subjects with AEs, sorted by system organ class followed by preferred term in decreasing order of frequency. Summary includes AEs which started or worsened after the administration of IP, until the last follow-up visit. A subject can have one or more preferred terms reported under a given system organ class.

MedDRA version 19.0

Data Source: End-of-text Table 14.3.1.3

2.7.6.2.2.3 結論

健康被験者を対象に、アニフロルマブを単回 SC 投与（300 mg 又は 600 mg）又は単回 IV 投与（300 mg）した本試験から以下の結論が得られた。

- 単回 SC 投与では、300 mg から 600 mg への用量増加に伴いアニフロルマブの曝露量（C_{max} 及び AUC）は概ね用量比例的に増加した。300 mg IV 投与の AUC は 300 mg SC 投与と比較して約 16%高かった。
- アニフロルマブを SC 投与及び IV 投与したときの忍容性は、検討したいずれの用量においても良好であり、本試験期間中に安全性の懸念は生じなかった。

2.7.6.2.3 第 II 相海外試験（CD-IA-MEDI-546-1013）

2.7.6.2.3.1 試験方法

治験の標題	全身性エリテマトーデス（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第 II 相無作為化試験
治験期間	最初の患者の組入れ日：2012 年 1 月 [redacted] 日 最後の患者の来院日：2015 年 4 月 [redacted] 日
開発フェーズ	第 II 相
実施施設	15 カ国、101 施設

2.7.6.2.3.1.1 目的

主要目的

SLE の標準治療に十分な反応を示さない中等症から重症の慢性活動性 SLE 患者を対象にアニフロルマブの投与 169 日目（投与 24 週目）の効果をプラセボと比較・評価する。

主な副次目的

アニフロルマブについて、以下を評価する。

- プラセボと比較した投与 365 日目（投与 52 週目）の効果
- プラセボと比較した併用する経口コルチコステロイド（OCS）減量への効果
- 安全性プロファイル
- 薬物動態、抗薬物抗体（ADA）、及び薬力学

評価項目

以下について、アニフロルマブとプラセボの差を評価する。

主要評価項目

- 投与 169 日目に SRI(4)を達成かつ投与 85～169 日目に OCS 減量（predonison［日本ではプレドニゾロンを使用。以下、プレドニゾロン］10 mg/日相当量未満かつ投与 1 日目の用量以下）を維持できた患者の割合
- 投与 169 日目に SRI(4)を達成かつ投与 85～169 日目に OCS 減量（プレドニゾロン 10 mg/日相当量未満かつ投与 1 日目の用量以下）を維持できた I 型インターフェロン誘導遺伝子発現（IFNGS）検査スコアが高値の患者の割合

主な副次評価項目

- 投与 365 日目に SRI(4)を達成かつ投与 281～365 日目に OCS 減量（プレドニゾロン 10 mg/日相当量未満かつ投与 1 日目の用量以下）を維持できた患者の割合
- 投与 1 日目にプレドニゾロン 10 mg/日相当量以上の OCS を投与していた患者で、投与 365 日目に 7.5 mg/日以下に減量できた患者の割合

その他の目的及び評価項目の詳細は、CD-IA-MEDI-546-1013 試験（以下、1013 試験）の治験総括報告書 9.5.1.1 項を参照。

2.7.6.2.3.1.2 試験デザイン

本試験は、SLE の標準治療に十分な反応を示さない中等症から重症の慢性活動性 SLE 患者（18～65 歳）を対象に、アニフロルマブを静脈内（IV）投与する 2 つのレジメンの有効性及び安全性を評価する第 II 相、多施設、国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験であった。

患者を 1：1：1 の割合で、アニフロルマブ 300 mg、アニフロルマブ 1000 mg 又はプラセボに無作為割付けし、4 週ごとに 1 回投与（Q4W）で合計 13 回 IV 投与（投与 48 週目まで）した。すべての患者が治験薬の最終投与後 85 日間（投与 337 日目［投与 48 週目］～442 日目［60 週目］）の追跡調査を受けた。投与 169 日目（投与 24 週目）の来院時に主要評価項目を評価した。

有効性及び安全性の評価は、投与期間中に毎月実施し、最終投与 4 週後、8 週後、及び 12 週後に追跡調査を実施した。

2.7.6.2.3.1.3 対象集団及び患者数

標準治療を安定して継続している中等症から重症の慢性活動性 SLE 患者（18～65 歳）合計 300 例を対象とした。

全体集団における投与 169 日目の SRI(4)達成率がプラセボ群で 40%、アニフロルマブ群で 60%であると仮定すると、各投与群 100 例で、両側有意水準 0.10 としたロジスティック回帰モデルに基づく検出力は 88%となる。症例数を 100 例として検出可能な 2 投与群間の差は 12%であった。

2.7.6.2.3.1.4 治験薬の用量及び投与方法

アニフロルマブ 300 mg、アニフロルマブ 1000 mg、又はプラセボを Q4W で合計 13 回（投与 48 週目まで）投与した。治験薬は輸液ポンプを用い 60 分間以上かけて点滴 IV 投与した。

2.7.6.2.3.1.5 試験期間

約 64 週間（スクリーニング期間及び追跡調査期間を含む）

2.7.6.2.3.1.6 解析方法

本試験の有効性主要評価項目は、中等症から重症の慢性活動性 SLE 患者を対象とした、投与 169 日目に SRI(4)を達成した患者の割合であった。SRI(4)達成例は、以下の基準を満たす患者とした。

1 SLEDAI-2K スコアがベースラインから 4 点以上改善（減少）している

2 Physician’s global assessment（PGA）がベースラインから悪化していない（悪化は、0～3 点の視覚的評価スケールでベースラインから 0.30 点以上の増加と定義）

3 BILAG-2004 で新たなカテゴリーA の臓器系スコアがない、又は新たな若しくは悪化したカテゴリーB の臓器系スコアがない

投与 169 日目の主要評価項目では、投与 85 日目までに OCS をプレドニゾロン 10 mg/日相当量未満かつ投与 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 をプレドニゾロン 10 mg/日相当量未満かつ投与 1 日目の用量以下に維持できなかった患者を、非達成例として取り扱った。

主要評価項目は、ロジスティック回帰モデルで解析した。モデルの独立変数には、投与群と層別因子を含めた。特に指定がない限り、全体集団では、層別因子としてスクリーニング時の SLEDAI-2K スコア（10 点未満 対［vs］10 点以上）、ベースライン時の OCS 使用量（プレドニゾロン 10 mg/日相当量以下 vs 10 mg/日相当量超）、及びスクリーニング時の 4 遺伝子による I 型 IFNGS 検査スコア（高値 vs 低値）を用いた。スクリーニング時の I 型 IFNGS 検査スコアが高値の患者の部分集団では、解析モデルに、スクリーニング時の SLEDAI-2K スコア及びベースライン時の OCS 使用量を層別因子として用いた。主要評価項目は、modified Intent-to-treat（mITT）集団（すなわち、全体集団）及びスクリーニング時に I 型 IFNGS 検査スコアが高値の患者で構成される mITT 部分集団（すなわち、I 型 IFNGS 検査スコアが高値の部分集団）で解析した。主な比較は、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 プラセボ群で行った。全体集団及び I 型 IFNGS 検査スコアが高値の部分集団それぞれの解析対象集団内での 2 用量比較のための多重性の調整は、対比較の実施前に全投与群の傾向検定（Cochran-Armitage 傾向検定）により行った。2 つの解析対象集団に対して多重性の調整は行わなかった。両側有意水準は 0.10 とした。

副次評価項目は、全体集団及び I 型 IFNGS 検査スコアが高値の部分集団を対象に、ロジスティック回帰モデルで解析した。モデルの独立変数には、投与群及び層別因子を含めた。多重性の調整は行わなかった。両側有意水準は 0.10 とした。

2.7.6.2.3.2 結果

2.7.6.2.3.2.1 患者の内訳

本試験には 626 例が組み入れられ、307 例が無作為割付けされた（アニフロルマブ 300 mg 群 100 例、アニフロルマブ 1000 mg 群 104 例、プラセボ群 103 例）（1013 試験の治験総括報告書 表 10.1.1-1 参照）。このうち、305 例（アニフロルマブ 300 mg 群 99 例、アニフロルマブ 1000 mg 群 104 例、プラセボ群 102 例）が治験薬を投与され、この集団を mITT 集団とした（1013 試験の治験総括報告書 表 11.1-1 参照）。また、プラセボ群に割付けされた 1 例が、誤ってプラセボではなくアニフロルマブ 1000 mg を 1 回投与されたため、安全性の解析ではこの患者をアニフロルマブ 1000 mg 群に含めた。したがって、安全性解析対象症例数は、アニフロルマブ 300 mg 群 99 例、アニフロルマブ 1000 mg 群 105 例、プラセボ群 101 例となった。

試験を完了した患者の割合は、全体で 80.1%（246/307 例）であり、試験を中止した患者の割合は 19.9%（61/307 例）（アニフロルマブ 300 mg 群 16.0%［16/100 例］、アニフロルマブ 1000 mg 群 18.3%［19/104 例］、プラセボ群 25.2%［26/103 例］）であった（1013 試験の治験総括報告書 表 10.1.1-1 参照）。主な試験の中止理由は、その他（アニフロルマブ 300 mg 群 11.0%［11/100 例］、アニフロルマブ 1000 mg 群 7.7%［8/104 例］、プラセボ群 10.7%［11/103 例］）、患者の希望（同 3.0%［3/100 例］、7.7%［8/104 例］、10.7%［11/103 例］）であった。

2.7.6.2.3.2.2 人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性

mITT 集団のベースラインの人口統計学的特性は、全アニフロルマブ群（アニフロルマブ 300 mg 群及びアニフロルマブ 1000 mg 群）とプラセボ群及びアニフロルマブ投与群間で同様であり（1013 試験の治験総括報告書 表 11.2.1-1 参照）、mITT 集団は目標とする患者集団を代表するものであった。全体の年齢の中央値は 39.0 歳であり、大部分が 45 歳以下（67.9%）、女性（93.4%）、白人（41.6%）であった。

ベースラインの疾患活動性評価は、全投与群間で同程度であり（平均値はそれぞれ、SLEDAI-2K スコア：アニフロルマブ 300 mg 群 10.7 点、アニフロルマブ 1000 mg 群 10.9 点、及びプラセボ群 11.1 点、BILAG-2004 スコア：同 19.6 点、18.6 点、及び 19.8 点、PGA：同 1.86 点、1.86 点、及び 1.77 点、Systemic Lupus International Collaborating Clinics（SLICC）／米国リウマチ学会（ACR）スコア：同 0.7 点、0.7 点、及び 0.7 点）、中等症から重症の活動性 SLE 患者集団と概ね一致していた（1013 試験の治験総括報告書 表 11.2.2-1 参照）。

ベースライン時に、アニフロルマブ 1000 mg 群及びプラセボ群の 85%超の患者、並びにアニフロルマブ 300 mg 群の 80%の患者がコルチコステロイドを使用していた。平均的な用法は全投与群間で同様であり、用量の中央値は 10 mg/日であった。高用量コルチコステロイド（10 mg/日以上）を使用していた患者は、全アニフロルマブ群と比較してプラセボ群でわずかに多かった（プラセボ群 62.7%、全アニフロルマブ群 58.1%）。

I 型 IFNGS 検査スコアは、各投与群の約 75%が高値、約 25%が低値であった。

2.7.6.2.3.2.3 有効性

本試験では、主要目的を達成した。全投与群における、投与 169 日目に SRI(4)を達成かつ OCS を減量できた患者の割合の傾向検定の結果は、統計学的に有意であった（p=0.072、Cochran-Armitage 傾向検定）（表 4 参照）。投与 169 日目に SRI(4)を達成かつ投与 85～169 日目に OCS 減量を維持できた患者の割合は、プラセボ群 17.6%に対して、アニフロルマブ 300 mg 群で 34.3%（オッズ比：2.38［90%信頼区間〔CI〕：1.33-4.26］）、アニフロルマブ 1000 mg 群で 28.8%（オッズ比：1.94［90%CI：1.08-3.49］）であった。その差は、統計学的に有意であった（アニフロルマブ 300 mg 群 p=0.014、アニフロルマブ 1000 mg 群 p=0.063）。

全投与群の I 型 IFNGS 検査スコアが高値の患者における、投与 169 日目に SRI(4)を達成かつ投与 85～169 日目に OCS 減量を維持できた患者の割合の傾向検定の結果は、統計学的に有意であった（p=0.034、Cochran-Armitage 傾向検定）。投与 169 日目に SRI(4)を達成かつ OCS 減量を維持できた患者の割合は、プラセボ群 13.2%に対して、アニフロルマブ 300 mg 群で 36.0%（オッズ比：3.55［90%CI：1.72-7.32］）、アニフロルマブ 1000 mg 群で 28.2%（オッズ比：2.65［90%CI：1.27-5.53］）であった。その差は、統計学的に有意であった（アニフロルマブ 300 mg 群 p=0.004、アニフロルマブ 1000 mg 群 p=0.029）。I 型 IFNGS 検査スコアが低値の患者では、同様の結果はみられなかった。

副次評価項目である投与 365 日目に SRI(4)を達成かつ投与 281～365 日目に OCS 減量を維持できた患者の割合は、プラセボ群の 25.5%に対して、アニフロルマブ 300 mg 群で 51.5%（オッズ比：3.08［90%CI：1.86-5.09］）、アニフロルマブ 1000 mg 群で 38.5%（オッズ比：1.84［90%CI：1.11-3.04］）であった（1013 試験の治験総括報告書 表 11.4.1.1-2 参照）。その差は、統計学的に有意であった（アニフロルマブ 300 mg 群 p <0.001、アニフロルマブ 1000 mg 群 p=0.048）。

I 型 IFNGS 検査スコアが高値の患者における投与 365 日目に SRI(4)を達成かつ投与 281～365 日目に OCS 減量を維持できた患者の割合は、プラセボ群 19.7%に対して、アニフロルマブ 300 mg 群で 52.0%（オッズ比：4.30［90%CI：2.34-7.91］）、アニフロルマブ 1000 mg 群で 38.5%（オッズ比：2.52［90%CI：1.37-4.64］）であった。その差は、統計学的に有意であった（アニフロルマブ 300 mg 群 p<0.001、アニフロルマブ 1000 mg 群 p=0.013）。I 型 IFNGS 検査スコアが低値の患者では、同様の結果はみられなかった。

OCS 減量に関する副次評価項目について、ベースライン時に経口プレドニゾロン 10 mg/日相当量以上を使用し、投与 365 日目までに 7.5 mg/日相当量以下に減量できた患者の割合は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で有意に高かった（アニフロルマブ 300 mg 群 56.4% vs プラセボ群 26.6%、p=0.001）（1013 試験の治験総括報告書 表 11.4.1.1-3 参照）。アニフロルマブ

1000 mg 群では、プラセボ群との明らかな差はみられなかった（アニフロルマブ 1000 mg 群 31.7% vs プラセボ群 26.6%、p=0.595）。

I 型 IFNGS 検査スコアが高値の患者において、ベースライン時に経口プレドニゾロン 10 mg/日相当量以上を使用し、投与 365 日目までに 7.5 mg/日相当量以下に減量できた患者の割合は、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（アニフロルマブ 300 mg 群 59.1% vs プラセボ群 24.5%、p<0.001）。アニフロルマブ 1000 mg 群では、プラセボ群との明らかな差はみられなかった（アニフロルマブ 1000 mg 群 29.4% vs プラセボ群 24.5%、p=0.629）。I 型 IFNGS 検査スコアが低値の患者は少数であったため、投与群間での意義のある比較ができなかった。

表 4　主な有効性の結果（mITT Population）

Visit	Type I IFN Test	Responder [a]	Placebo N = 102	Anifrolumab		P-value [b]
				300 mg N = 99	1000 mg N = 104	
Day 169 (Primary Endpoint)	All-comers N = 305	Yes	18 (17.6%)	34 (34.3%)	30 (28.8%)	0.072
		No	84 (82.4%)	65 (65.7%)	74 (71.2%)	
		Odds Ratio [c]	NA	2.38	1.94	
		90% CI [c]	NA	(1.33, 4.26)	(1.08, 3.49)	
		P-value [c]	NA	0.014	0.063	
	High N = 229 (25%)	Yes	10 (13.2%)	27 (36.0%)	22 (28.2%)	0.034
		No	66 (86.8%)	48 (64.0%)	56 (71.8%)	
		Odds Ratio [c]	NA	3.55	2.65	
		90% CI [c]	NA	(1.72, 7.32)	(1.27, 5.53)	
		P-value [c]	NA	0.004	0.029	
	Low N = 76 (25%)	Yes	8 (30.8%)	7 (29.2%)	8 (30.8%)	1.000
		No	18 (69.2%)	17 (70.8%)	18 (69.2%)	
		Odds Ratio [c]	NA	0.96	1.04	
		90% CI [c]	NA	(0.34, 2.74)	(0.37, 2.88)	
		P-value [c]	NA	0.946	0.953	

BILAG-2004 = British Isles Lupus Assessment Group 2004; CI = confidence interval; IFN = interferon; MDGA = Physician Global Assessment; mITT = modified Intent-to-treat; N = number of subjects; NA = not applicable; OCS = oral corticosteroid; SLEDAI-2K = Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; SRI (4) = Systemic Lupus Erythematosus Responder Index 4.

[a] Responders are defined as those meeting the SRI (4) criteria and OCS tapering requirement. The SRI (4) criteria are defined as 1) a reduction in baseline SLEDAI-2K disease activity score of ≥ 4 points; 2) no worsening in MDGA (worsening is defined as an increase of ≥ 0.3 from baseline on a 0 to 3 visual analog scale); and 3) no worsening in BILAG-2004 (worsening is defined as at least 1 new 'A' score or 2 new 'B' scores on the BILAG-2004 compared with baseline). For the OCS tapering requirement, subjects who were unable to taper OCS to < 10 mg/day and ≤ Day 1 dose of prednisone or equivalent by Day 85 and maintain OCS doses < 10 mg/day and ≤ Day 1 dose until Day 169 were declared non-responders.

[b] P-values are based on Cochran-Armitage trend test.

[c] Odds ratio (90% CI) and p-values are based on a logistic regression model for comparisons of each anifrolumab group versus placebo adjusted for randomization stratification factors.

Source: Section 14, Tables 14.2.1.1.1.2 and Table 14.2.1.2.1.4

2.7.6.2.3.2.4　薬物動態、抗薬物抗体、及び薬力学

薬物動態

アニフロルマブの薬物動態は、300 mg と 1000 mg の用量間で、非線形であった。アニフロルマブ 300 mg から 1000 mg への用量増加に伴い、投与 169 日目の平均最高血清中濃度（C_{max}）は 110 µg/mL から 375 µg/mL へ用量比例的に増加し、平均トラフ濃度（C_{trough}）は 18.4 µg/mL から 110 µg/mL へ用量比を上回って増加した（1013 試験の治験総括報告書 表 11.4.4.1-3 参照）。最終投与後の血清中濃度は、アニフロルマブ 1000 mg 群よりアニフロルマブ 300 mg 群の方が速やかに減少した。さらに、ベースラインの I 型 IFNGS 検査スコアが高値の患者と低値の患者で、薬物動態パラメータに明らかな違いは認められなかった。

アニフロルマブの反復 IV 投与後、投与 84 日目までに有効な定常状態に達した。反復投与後の C_{max} の累積は小さく、累積係数はアニフロルマブ 300 mg 群で 1.36、アニフロルマブ 1000 mg 群で 1.43 であった。C_{trough} の平均値は反復投与後に 2 倍に増加し、C_{trough} の累積係数はアニフロルマブ 300 mg 群で 2.49、アニフロルマブ 1000 mg 群で 2.29 であった。

抗薬物抗体

各投与群、すべての時点で ADA 検査用検体が利用可能であった患者のうち、投与後の ADA は、プラセボ群で 3%（3/99 例）、アニフロルマブ 300 mg 群で 5.1%（5/98 例）、アニフロルマブ 1000 mg 群で 2%（2/102 例）に検出された（1013 試験の治験総括報告書 表 14.2.3.1.1 参照）。プラセボ群の 1 例、アニフロルマブ 300 mg 群の 1 例、及びアニフロルマブ 1000 mg 群の 2 例は、ベースライン時（投与前日［投与 0 日目］）に ADA が陽性であった。これらの患者で、投与 0 日目以降に ADA 値が上昇した患者はいなかった。プラセボ群の ADA 発現は一過性であり（4 カ月未満の持続）、いずかの時点で検出可能な ADA を有していた 4 例中 3 例では低抗体価であった。プラセボ群の残りの 1 例は、最終評価時点（投与 422 日目）のみ、抗体価が 60 であった。アニフロルマブ 300 mg 群で投与後に ADA が陽性となった患者全 5 例は、投与 422 日目に ADA 陽性が確認された。しかしながら、5 例中 1 例のみ、投与 422 日目より前に 4 カ月以上 ADA 陽性であった。このように、アニフロルマブ 300 mg 群で 1%（1/98 例）のみが持続性 ADA（本試験では、投与後から最終評価時点までの 16 週間以上の間隔の開いた 2 つの評価時点で ADA 陽性と定義）を有していた。アニフロルマブ 300 mg 群の ADA 抗体価はすべて、480 以下であった。アニフロルマブ 1000 mg 群の投与後の ADA 発現は、一過性であり、低抗体価（最高抗体価 60）であった。

薬力学

21 遺伝子による I 型インターフェロン（IFN）誘導遺伝子発現薬力学（PD）マーカー（IFN PD signature）に対するアニフロルマブの影響を全血を用いて評価した。薬力学試験では、患者の 21 遺伝子による I 型 IFN PD signature を健康被験者から採取しプールした正常血液と比較することにより、I 型 IFN PD signature 検査スコアの高値と低値を決定した。21 遺伝子アッセイを用い、合計 70.2%（214/305 例）の患者が、ベースライン時の全血で I 型 IFN PD signature 検査スコアが高値と判定された（1013 試験の治験総括報告書 表 14.2.4.2.2 参照）。これらの患者のみを対象に、I 型 IFN PD signature の発現を評価した。発現低下を、個々の患者の投与 1 日目（ベースライン）の検査スコアとの比較で、利用可能な時点（投与 29～422 日目）ごとに算出した。アニフロルマブ 300 mg 群及びアニフロルマブ 1000 mg 群では、21 遺伝子による I 型 IFN PD signature の低下率の中央値は、投与 365 日目までのいずれの時点でも 85%超であり、アニフロルマブ 1000 mg 群の低下率が数値的に高かった（1013 試験の治験総括報告書 表 14.2.4.2.1 参照）。プラセボ群（ベースライン時の 70 例）では、21 遺伝子による I 型 IFN PD signature の低下は、いずれの時点でも認められなかった。投与終了後（投与 422 日目）に、21 遺伝子による I 型 IFN PD signature が用量依存的にベースライン値へ復したことが確認された。I 型 IFN PD signature 検査スコアが低値の患者はベースライン時に I 型 IFN PD signature の明らかな発現がないため、この集団では、発現低下レベルを明確に決定することはできなかった。

2.7.6.2.3.2.5 安全性

治験薬を 1 回以上投与された合計 305 例のうち、全投与群で 50%超の患者が全 13 回の治験薬の投与を受け、約 70%の患者が 12 回以上の投与を受けた（1013 試験の治験総括報告書 表 12.1-1 参照）。アニフロルマブ 1000 mg 群及びプラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で全 13 回の投与を完了した患者の割合が高かった（アニフロルマブ 300 mg 群 65.7%［65/99 例］、アニフロルマブ 1000 mg 群 51.4%［54/105 例］、プラセボ群 53.5%［54/101 例］）。

1 件以上の有害事象が発現した患者の割合は、アニフロルマブ 300 mg 群 84.8%（84/99 例）、アニフロルマブ 1000 mg 群 85.7%（90/105 例）、及びプラセボ群 77.2%（78/101 例］であった。全アニフロルマブ群で発現割合が高かった有害事象（発現割合 10%以上）は、頭痛、上気道感染、鼻咽頭炎、及び尿路感染であった（表 5 参照）。プラセボ群で発現割合が高かった有害事象（発現割合 10%以上）は、頭痛及び尿路感染であった。鼻咽頭炎及び帯状疱疹の発現割合は、プラセボ群と比較して全アニフロルマブ群で高かった（発現割合の差が 5%超）。各アニフロルマブ群とプラセボ群の比較（発現割合の差が 5%超）では、アニフロルマブ 1000 mg 群で、鼻咽頭炎、帯状疱疹、インフルエンザ、及び咳嗽の発現割合が高く、アニフロルマブ 300 mg 群で、鼻咽頭炎の発現割合が高かった。

全アニフロルマブ群とプラセボ群のいずれも、有害事象の大部分は、重症度が軽度又は中等度であった。重度の有害事象が 1 件以上発現した患者の割合は、プラセボ群と比較して全アニフロルマブ群で高かった（アニフロルマブ 300 mg 群 17.2%［17/99 例］及びアニフロルマブ 1000 mg 群 21.0%［22/105 例］vs プラセボ群 9.9%［10/101 例］）（1013 試験の治験総括報告書 表 12.2.3.3-1 参照）。生命を脅かす有害事象は、全アニフロルマブ群及びプラセボ群で数例に発現し、両投与群間で発現頻度は同程度であった。投与期間中に 1 例（アニフロルマブ 1000 mg 群）が死亡（重篤な有害事象の大腸炎による）し、治験薬との関連性なしと判断された（1013 試験の治験総括報告書 表 12.2.3.3-2 参照）。

治験薬との関連性ありと治験担当医師に判断された有害事象が発現した患者の割合は、全アニフロルマブ群とプラセボ群で同程度であった（アニフロルマブ 300 mg 群 21.2%［21/99 例］、アニフロルマブ 1000 mg 群 29.5%［31/105 例］、プラセボ群 24.8%［25/101 例］）（1013 試験の治験総括報告書 表 12.2.3.4-1 参照）。発現割合が高かった治験薬との関連性ありと判断された有害事象（発現割合 10%超）は、全アニフロルマブ群及びプラセボ群ともに、器官別大分類で「感染症および寄生虫症」であった。「感染症および寄生虫症」の発現割合は、プラセボ群と比較して全アニフロルマブ群で高かった（発現割合の差が 5%超）。発現割合が高かった治験薬との関連性ありと判断された有害事象は、全アニフロルマブ群では帯状疱疹（4.4%［9/204 例］）であり、プラセボ群では注入に伴う反応（5.9%［6/101 例］）及び尿路感染（5.0%［5/101 例］）であった。治験薬との関連性ありと判断された有害事象のうち、全アニフロルマブ群とプラセボ群で発現割合に 5%超の差がある事象はなかった。

治験実施計画書に規定した注目すべき有害事象は、結核の新規感染又は再活性化、帯状疱疹、悪性疾患、注入に伴う反応、過敏症、アナフィラキシー反応、及び血管炎であった。

- 試験期間中、活動性の結核が発現した患者はいなかった。潜伏結核（基本語）は、各投与群で 1 例ずつに発現した。いずれの潜伏結核も、本試験の終了時まで継続していたと考えられた。
- 帯状疱疹（基本語）は、プラセボ群と比較して全アニフロルマブ群で発現割合が高く（全アニフロルマブ群 7.4%［15/204 例］、プラセボ群 2.0%［2/101 例］）、アニフロルマブ 1000 mg 群ではさらに高かった（9.5%［10/105 例］）（表 5 参照）。帯状疱疹の大部分は、重症度が軽度又は中等度であり、3 例（アニフロルマブ 300 mg 群 1 例及びアニフロルマブ 1000 mg 群 2 例）では重度であった。帯状疱疹の大部分は、治験薬との関連性ありと判断された。
- 試験期間中、悪性疾患が 2 例（アニフロルマブ 300 mg 群［浸潤性乳管癌］及びアニフロルマブ 1000 mg 群［肺の悪性新生物］で各 1 例）に発現した。いずれも治験担当医師により治験薬との関連性なしと判断された。
- 注入に伴う反応が発現した患者の割合は、アニフロルマブ 300 mg 群と比較してプラセボ群でわずかに高かった（プラセボ群 5.9%［6/101 例］、アニフロルマブ 300 mg 群

2.0%［2/99 例］、アニフロルマブ 1000 mg 群 3.8%［4/105 例］）（1013 試験の治験総括報告書 表 12.2.3.4-2 参照）。いずれの注入に伴う反応も、重症度が軽度又は中等度であった。いずれの注入に伴う反応も、治験薬との関連性ありと判断された。

- プラセボ群の 3.0%（3/101 例）に、血管炎（2 例）又は過敏性血管炎（1 例）のいずれかが認められた。アニフロルマブ 300 mg 群及びアニフロルマブ 1000 mg 群で血管炎は認められなかった。

重篤な有害事象が 1 件以上発現した患者の割合は、アニフロルマブ 300 mg 群 16.2%（16/99 例）、アニフロルマブ 1000 mg 群 17.1%（18/105 例）、プラセボ群 18.8%（19/101 例）であった（1013 試験の治験総括報告書 表 12.2.1-1 参照）。発現割合が高かった重篤な有害事象は、全アニフロルマブ群及びプラセボ群ともに全身性エリテマトーデスであった（アニフロルマブ 300 mg 群 3.0%［3/99 例］、アニフロルマブ 1000 mg 群 2.9%［3/105 例］、プラセボ群 5.9%［6/101 例］）（1013 試験の治験総括報告書 表 12.3.1.2-2 参照）。プラセボ群と比較して全アニフロルマブ群で発現割合が高かった（発現割合の差が 2%超の）重篤な有害事象はなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象が 1 件以上発現した患者の割合は、アニフロルマブ 300 mg 群 3.0%（3/99 例）、アニフロルマブ 1000 mg 群 9.5%（10/105 例）、及びプラセボ群 7.9%（8/101 例）であった（1013 試験の治験総括報告書 表 12.3.1.3-1 参照）。発現割合が高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は、全アニフロルマブ群及びプラセボ群ともに全身性エリテマトーデスであった（アニフロルマブ 300 mg 群 0%［0/99 例］、アニフロルマブ 1000 mg 群 1.0%［1/105 例］、プラセボ群 3.0%［3/101 例］）。アニフロルマブ 300 mg 群の 1 例が、重篤な有害事象である横断性脊髄炎（脳脊髄液の水痘帯状疱疹ウイルスポリメラーゼ連鎖反応陽性）のため、治験薬の投与を中止した。

血液学的検査値異常の大部分は、一過性であった。データより、白血球数及び好中球絶対数が全アニフロルマブ群で経時的に（投与 365 日目まで）増加し、追跡調査期間中にベースライン値に復したことが示された。プラセボ群では同様の結果はみられなかった。白血球数、好中球絶対数、及びリンパ球絶対数（投与 365 日目まで）が低値から正常に変化した患者の割合は、プラセボ群と比較して全アニフロルマブ群で高かった。

バイタルサイン及び心電図については、臨床的に重要な変化は認められなかった。心電図検査の異常に関連した有害事象が 2 例に発現した。いずれの有害事象も非重篤で、治験担当医師により治験薬との関連性ありと判断された事象、治験薬の投与中止に至った事象はなかった。

投与 365 日目にクッシング様症状を有した患者の割合は、全アニフロルマブ群とプラセボ群で同程度であった。いくつかのクッシング様症状（満月様顔貌、脆弱な皮膚）を有する患者の割合は、試験期間中に OCS を減量しなかった患者と比較して減量した患者で低く、投与群間で明らかな違いはなかった。

表 5　全アニフロルマブ群で 5%以上の発現割合で認められた有害事象（Safety Population）

Preferred Term [a, b]	Placebo N = 101	Anifrolumab		
		300 mg N = 99	1000 mg N = 105	Total N = 204
頭痛	13 (12.9%)	12 (12.1%)	12 (11.4%)	24 (11.8%)
上気道感染	10 (9.9%)	13 (13.1%)	11 (10.5%)	24 (11.8%)
鼻咽頭炎	4 (4.0%)	12 (12.1%)	12 (11.4%)	24 (11.8%)
尿路感染	11 (10.9%)	15 (15.2%)	7 (6.7%)	22 (10.8%)
気管支炎	4 (4.0%)	7 (7.1%)	9 (8.6%)	16 (7.8%)
帯状疱疹	2 (2.0%)	5 (5.1%)	10 (9.5%)	15 (7.4%)
インフルエンザ	2 (2.0%)	6 (6.1%)	8 (7.6%)	14 (6.9%)
下痢	4 (4.0%)	4 (4.0%)	8 (7.6%)	12 (5.9%)
副鼻腔炎	3 (3.0%)	6 (6.1%)	6 (5.7%)	12 (5.9%)
咳嗽	2 (2.0%)	3 (3.0%)	8 (7.6%)	11 (5.4%)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects; TEAE = treatment-emergent adverse event

[a] MedDRA Version 18.0

[b] Subjects are counted once for each preferred term, regardless of how many events the subject had.

Source: Section 14, Table 14.3.1.5

2.7.6.2.3.3 結論

SLE の標準治療に十分な反応を示さない中等症から重症の慢性活動性 SLE 患者（18～65 歳）を対象に、アニフロルマブ 300 mg 又は 1000 mg を Q4W で IV 投与した本試験から以下の結論が得られた。

- 本試験の主要評価項目は達成され、投与 169 日目に SRI(4)を達成かつ投与 85～169 日目に OCS 減量を維持できた患者の割合は、プラセボ群と比較して、アニフロルマブ 300 mg 群及びアニフロルマブ 1000 mg 群で統計学的に有意に高かった（$p<0.100$）。
- 本試験では、アニフロルマブ 300 mg 又は 1000 mg の反復 IV 投与により、帯状疱疹の再活性化を除き、新たな安全性シグナルは確認されなかった。また、プラセボ群、アニフロルマブ 300 mg 群、及びアニフロルマブ 1000 mg 群のいずれにおいても、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の種類に一定のパターンや傾向は認められなかった。

2.7.6.2.4 第 II 相海外試験（CD-IA-MEDI-546-1145）

2.7.6.2.4.1 試験方法

治験の標題	全身性エリテマトーデス（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第 II 相非盲検長期継続投与試験
治験期間	最初の患者の組入れ日：2013 年 3 月 [redacted] 日 最後の患者の来院日：2018 年 7 月 [redacted] 日
開発フェーズ	第 II 相
実施施設	13 カ国、59 施設

2.7.6.2.4.1.1 目的

主要目的

中等症から重症の活動性 SLE 患者を対象として、アニフロルマブの静脈内（IV）長期投与の安全性及び忍容性を評価する。

副次目的

アニフロルマブの免疫原性を評価する。

評価項目

主要評価項目

- 有害事象（最初の 1 年間に収集された事象のみ）
- 重篤な有害事象
- 治験薬の投与中止に至った有害事象
- 注目すべき有害事象
- 臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）
- 心電図
- バイタルサイン
- 身体所見

副次評価項目

- 検出可能な抗薬物抗体（ADA）が発現した患者数及び割合
- ADA 力価
- ADA 力価と有害事象、薬物動態、SLEDAI-2K スコア、及び薬力学（PD）マーカーとの関連性

その他の目的及び評価項目の詳細は、CD-IA-MEDI-546-1145 試験（以下、1145 試験）の治験総括報告書 表 4 を参照のこと。

2.7.6.2.4.1.2 試験デザイン

本試験は、1013 試験で治験薬（アニフロルマブ又はプラセボ）を投与され、投与期間及び追跡調査期間を完了した中等症から重症の活動性 SLE 患者を対象に、アニフロルマブ長期投与の安全性及び忍容性を評価する多施設、国際共同、非盲検試験であった。

1013 試験は、SLE の標準治療に十分な反応を示さない中等症から重症の慢性活動性 SLE 患者を対象に、アニフロルマブを IV 投与する 2 つのレジメンの有効性及び安全性を評価する第 II

相、多施設、国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験であった。治験薬（アニフロルマブ又はプラセボ）は、試験期間中に固定用量を 4 週（28 日）ごとに 1 回投与（Q4W）で合計 13 回（投与 48 週目まで）IV 投与した。

1013 試験の投与期間及び追跡調査期間（1013 試験の投与 422 日目まで）を完了した患者のうち、同意が得られ、適格基準に合致した患者を、本非盲検長期継続投与試験の適格例とした。本試験の開始は 1013 試験の投与 422 日目の来院の 28 日以内とし、本試験の開始が 28 日を超えた場合はメディカルモニターの判断で開始することを可とした。

本試験の主要目的は、長期投与の安全性及び忍容性の評価であった。非重篤な有害事象のうち治験薬の投与中止に至った有害事象又は注目すべき有害事象のいずれにも該当しなかった事象は、治験実施計画書（CSP）の規定に従い、患者の試験参加から最初の 1 年間のみ収集した。ただし、実施医療機関が 1 年を超えて非重篤な有害事象を記録していた場合は、データベースに含めた。死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象（重篤又は非重篤）、及び注目すべき有害事象（重篤又は非重篤）は、全試験期間を通して収集された。

安全性の評価は投与期間中に毎月実施し、最終投与 4 週後、8 週後、及び 12 週後に追跡調査を実施した。

2.7.6.2.4.1.3 対象集団及び患者数

本試験は、1013 試験で治験薬（アニフロルマブ又はプラセボ）を投与され、投与期間及び追跡調査期間を完了した中等症から重症の活動性 SLE 患者を対象とした。

1013 試験の組入れ基準以上に、標準治療や SLE の病状に関する特別な組入れ基準はなかった。

2.7.6.2.4.1.4 治験薬の用量及び投与方法

CSP 改訂第 4 版への変更前は、すべての患者に投与 1 日目から Q4W でアニフロルマブ 1000 mg を 60 分間以上かけて点滴 IV 投与することを規定していた。CSP 改訂第 4 版に変更後は、すべての患者に投与 1 日目から Q4W で最長 3 年まで、アニフロルマブ 300 mg を 30 分間以上かけて点滴 IV 投与することとし、すでに 1000 mg で投与を開始していた患者を含むすべての患者は本試験の残りの期間にアニフロルマブ 300 mg の投与を受けた（詳細は 1145 試験の治験総括報告書 5.1 項及び 5.2 項参照）。

2.7.6.2.4.1.5 試験期間

約 3 年 3 カ月（追跡調査期間を含む）

2.7.6.2.4.1.6 解析方法

カテゴリーデータは、各カテゴリーの患者数と患者割合で要約した。連続変数は、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値を含む記述統計量で要約した。本試験の投与 1 日目の治験薬投与前の値をベースライン値として定義した。1013 試験で投与 422 日目に実施された多くの評価は、それらが非盲検の治験薬投与開始の 28 日以内に実施された場合、CSP の規定に従い、本試験のベースライン（投与 1 日目）の値として取り扱った。

本試験では、治験薬投与後に発現したすべての有害事象を有害事象と定義し、終了日を規定しなかった。すなわち、85 日間の安全性追跡調査期間及び追跡期間終了後に報告された事象も、有害事象として取り扱った。

本試験の解析の大部分はアニフロルマブを投与した全集団を対象とし、アニフロルマブのいずれの用量（1000 mg Q4W 又は 300 mg Q4W）の期間も含めた。

2.7.6.2.4.2 結果

2.7.6.2.4.2.1 患者の内訳

1013 試験を完了して適格基準に合致した合計 218 例が本試験に組み入れられ、治験薬を投与された（1145 試験の治験総括報告書 表 7 参照）。このうち 153 例が 1013 試験でアニフロルマブを投与され、65 例がプラセボを投与されていた（1145 試験の治験総括報告書 Appendix 12.2.1 Listing 12.2.1.4 参照）。本試験の 3 年間において治験薬の投与を完了した患者は全体で 63.8%（139 例）であり、試験を完了した患者は 78.9%（172 例）であった。本試験における治験薬の投与中止に至った主な理由は、最初の 1 年間及び試験期間全体のいずれの期間においても患者の希望（全体で 10.6%［23 例］）であった。

2.7.6.2.4.2.2 人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性

年齢の中央値は 41.0 歳、大部分が女性（93.1%）で、多くは白人（39.9%）又はその他（39.0%）であった（1145 試験の治験総括報告書 表 9 参照）。「その他」の人種に分類された患者はラテンアメリカ出身であり、定義に合致する選択肢がなかった。ベースラインの SLEDAI-2K スコアの平均値（標準偏差）は 4.9（3.9）点、範囲は 0～22 点であった（1145 試験の治験総括報告書 表 10 参照）。ベースラインの Systemic Lupus International Collaborating Clinics（SLICC）／米国リウマチ学会（ACR）スコアの平均値（標準偏差）は 0.6（1.0）点、範囲は 0～5 点であった。ベースライン時にコルチコステロイドを使用していた患者の割合は、合計 72.9%（159 例）であった。このうち、高用量コルチコステロイド（10 mg/日以上）を使用していた患者の割合は、37.7%（60 例）であった。ベースライン時に抗マラリア薬を使用していた患者の割合は、合計 68.3%（149 例）であった。I 型インターフェロン誘導遺伝子発現検査スコアが高値（異常）の患者の割合は、約 67%（143 例）であった。

2.7.6.2.4.2.3 抗薬物抗体

本試験のいずれかの時点で ADA 陽性であった患者は、全体で 5 例（2.3%）であった。このうち 3 例は一過性であり、他の 2 例は持続的に ADA 陽性（本試験では、ベースライン後の 2 つ以上の評価時点で ADA 陽性［最初と最後の陽性の間隔が 16 週間以上］、又はベースライン後の最後の評価が陽性と定義）であった。

ベースライン時に ADA 陰性であった 1 例に、中和抗体（ADA 力価 120）が投与 48 週目に認められ、これはアニフロルマブ曝露量（PK）の減少及び薬力学的反応（I 型インターフェロン誘導遺伝子発現 PD マーカーの低下）の消失と時間的な関連がみられた（1145 試験の治験総括報告書 表 12 参照）。さらに、当該患者には投与 48 週目に症状の悪化がみられ、重篤な有害事象として全身性エリテマトーデス（基本語）（報告者の用語ではループスの増悪）が報告された。なお、本試験で報告された重篤な有害事象の全身性エリテマトーデスはこのほかに 4 件あり、これらのすべての患者は試験期間を通して ADA 陰性であった。ベースライン時及びベースライン後に ADA 陽性であった別の 1 例には、中和抗体はみられなかった。

2.7.6.2.4.2.4 安全性

曝露量

本試験で治験薬を 1 回以上投与された患者は合計 218 例、このうち 70.6%（154 例）が治験薬を 30 カ月以上投与された（1145 試験の治験総括報告書 表 13 参照）。アニフロルマブ 1000 mg Q4W から 300 mg Q4W への投与レジメン変更のために、患者の大部分（191/218 例）は試験期間中にアニフロルマブ両用量の投与を受けた。曝露の程度は様々であったが、曝露の大部分は 300 mg 用量であった。

有害事象

本試験で治験薬投与の最初の 1 年間（非重篤な有害事象が収集された期間）に有害事象が 1 件以上発現した患者は 69.7%（152/218 例）であり（1145 試験の治験総括報告書 表 15 参照）、主な有害事象（5%超）は、上咽頭炎（11.0%［24/218 例］）、気管支炎（9.6%［21/218 例］）、頭痛（6.4%［14/218 例］）、及び上気道感染（6.4%［14/218 例］）であった（表 6 参照）。本試験の 3 年間で有害事象が 1 件以上発現した患者は 78.0%（170/218 例）であり（1145 試験の治験総括報告書 表 11.3.1.2.1 参照）、主な有害事象（5%超）は、上咽頭炎（14.7%［32/218 例］）、気管支炎（13.8%［30/218 例］）、上気道感染（9.2%［20/218 例］）、尿路感染（6.9%［15/218 例］）、及び頭痛（6.4%［14/218 例］）であった（表 7 参照）。本試験の 3 年間で、死亡が 1 例（肺炎）、重篤な有害事象が 1 件以上発現した患者が 50/218 例（22.9%）、有害事象により治験薬の投与中止に至った患者が 17/218 例（7.8%）報告された。

主な重篤な有害事象は、器官別大分類で「感染症および寄生虫症」及び「筋骨格系および結合組織障害」であった。基本語別で発現割合の高かった重篤な有害事象は、全身性エリテマトーデス 4 例（さらに、85 日間の安全性追跡調査期間終了後に重篤な有害事象の全身性エリテマトーデスが 1 件報告）、肺炎 4 例（さらに、1 例に細菌性肺炎が発現）であった。このほか、多く発現した特定の重篤な有害事象はなかった。重篤な有害事象が発現した患者の大部分は、休薬の有無にかかわらず試験を継続することが可能であり、大部分は後遺症なく回復した。

治験薬の投与中止に至った主な有害事象は、器官別大分類で「感染症および寄生虫症」及び「筋骨格系および結合組織障害」であった。2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象（基本語）は、肺炎及びネフローゼ症候群（各 2 例）のみであった。肺炎のうち 1 件は死亡に至った有害事象であり、治験薬との関連性ありと判断された。このほか、多く発現した特定の治験薬の投与中止に至る有害事象はなかった。

注目すべき有害事象

本試験の 3 年間で認められた注目すべき有害事象は、以下のとおりであった。

- 規定された基準（ALT 値又は AST 値が基準値上限の 3 倍超に上昇、かつビリルビン値が基準値上限の 2 倍超に上昇）に合致する肝機能異常は認められなかった。Hy’s Law 又は Potential Hy’s Law の基準に合致した患者はいなかった。
- 結核の新規感染又は再活性化は本試験では認められなかった。注目すべき有害事象である潜伏結核が 5 例（2.3%）で報告された（1145 試験の治験総括報告書 表 11.3.1.2.15 参照）。別の 1 例に潜伏結核が認められたが、治験担当医師により注目すべき有害事象として特定されなかった（潜伏結核が認められた患者は合計 6 例［2.8%］）。本事象はいずれも軽度又は中等度であり、全例が本事象に対する治療を受けた。1 例は治験薬投与を中止、2 例は休薬、3 例は治験薬投与を継続した。このうち 2 例に発現した事象は「重要な医学的事象」の基準に基づき重篤な有害事象と判断された。5 例は未回復であり、1 例は治験薬の投与を継続しつつ回復したと判断された。
- 帯状疱疹は 11 例（5.0%）に発現した。本事象により治験薬投与を中止した患者はおらず、全例が試験終了までに回復したが、4 例は本事象により休薬に至った。このうち 2 例を除く全例が抗ウイルス薬治療を受けた。
- 投与期間中又は 85 日間の安全性追跡調査期間中に悪性疾患は認められなかった。本試験中、悪性疾患（ホジキン病）が投与 170 日目に 1 例に発現したが、2 回目のアニフロルマブ投与（最終投与）から 141 日後であった。
- 注目すべき有害事象である注入に伴う反応又は過敏症に分類された有害事象が 7 例（3.2%）に発現した。本試験ではアナフィラキシー反応は認められなかった。これらの事象はいずれも軽度又は中等度であり、重篤な有害事象として報告されたものはなく、

本試験の初回投与後に慢性疲労（注入後）として報告された注入に伴う反応（基本語）の 1 件を除き、転帰はすべて回復であった。報告された基本語は以下のとおりであった。

– 注入に伴う反応 5 例（基本語で、注入に伴う反応が 4 例、嘔吐が 1 例）
– 過敏症 3 例（基本語で、過敏症が 2 例、薬物過敏症が 1 例）

- 血管炎が 2 例（0.9%）に発現した。
  – 過敏性血管炎 1 例：本事象は軽度、非重篤であり、治験担当医師により治験薬との関連性はなく、感染症が原因であると判断された。治験薬投与に変更なく、次に予定された治験薬投与前に患者は回復した
  – 血管炎 1 例：本事象は重度、非重篤であり、治験担当医師により全身性エリテマトーデスが原因であると判断された。治験薬投与に変更なく、次に予定された治験薬投与の前に患者は回復した

臨床検査

血液学的検査又は血液生化学検査のいずれのパラメータに関しても、臨床的に意義のある平均値の継時的変化は認められなかった。血液学的検査値又は血液生化学検査値のシフトテーブルより、各パラメータの値が正常値から高値又は正常値から低値に変化した患者の割合は低く、特定のパターンは認められなかった。個々の臨床検査異常値に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。これらの大部分は一過性及び／又はベースライン時に認められていたものであり、患者は再発することなく治験薬投与を継続できた。尿蛋白／クレアチニン比について、本試験のベースライン後のいずれかの時点で、臨床的に重要な上昇（395 g/mol 以上と定義）が合計 10 例（4.7%）に認められた（1145 試験の治験総括報告書 表 11.3.5.11 参照）。これらは一過性であり、患者はアニフロルマブ投与を継続した。

バイタルサイン、心電図、及び身体所見

バイタルサインの平均値の変化に関して、臨床的に意味のある傾向は認められなかった。個々の患者別では、バイタルサインの臨床的に重要な変化は概ね一過性であり、患者はアニフロルマブ投与を継続した。心電図検査については、本試験のいずれの時点でも、ベースライン時の正常から臨床的に重要な異常に変化した患者はいなかった。身体所見又はクッシング様症状の評価に傾向は認められなかった。

表 6　治験薬投与の最初の 1 年間に 2%超の発現割合で認められた有害事象（Safety Population）

Preferred term[a] (MedDRA version 21.0)	Anifrolumab total N=218
上咽頭炎	24 (11.0%)
気管支炎	21 (9.6%)
頭痛	14 (6.4%)
上気道感染	14 (6.4%)
下痢	10 (4.6%)
尿路感染	9 (4.1%)
咽頭炎	7 (3.2%)
胃炎	6 (2.8%)
インフルエンザ	6 (2.8%)
筋骨格系胸痛	6 (2.8%)

表 6 治験薬投与の最初の 1 年間に 2%超の発現割合で認められた有害事象（Safety Population）

Preferred term[a] (MedDRA version 21.0)	Anifrolumab total N=218
悪心	6 (2.8%)
副鼻腔炎	6 (2.8%)
挫傷	5 (2.3%)
浮動性めまい	5 (2.3%)
胃腸炎	5 (2.3%)
肺炎	5 (2.3%)
ウイルス性上気道感染	5 (2.3%)

Data derived from: Table 11.3.1.2.6.2, Section 11.
[a] Subjects are counted once for each Preferred Term regardless of the number of events. Preferred Terms are sorted by decreasing frequency.
MedDRA Medical Dictionary for Regulatory Activities.

表 7 試験期間中、2%超の発現割合で認められた有害事象（Safety Population）

Preferred term[a] (MedDRA version 21.0)	Anifrolumab total N=218
上咽頭炎	32 (14.7%)
気管支炎	30 (13.8%)
上気道感染	20 (9.2%)
尿路感染	15 (6.9%)
頭痛	14 (6.4%)
下痢	11 (5.0%)
帯状疱疹	11 (5.0%)
咽頭炎	10 (4.6%)
インフルエンザ	9 (4.1%)
肺炎	8 (3.7%)
副鼻腔炎	8 (3.7%)
背部痛	7 (3.2%)
胃炎	7 (3.2%)
胃腸炎	7 (3.2%)
筋骨格系胸痛	7 (3.2%)
悪心	7 (3.2%)
貧血	6 (2.8%)
浮動性めまい	6 (2.8%)
インフルエンザ様疾患	6 (2.8%)
潜伏結核	6 (2.8%)
口腔ヘルペス	6 (2.8%)
上腹部痛	5 (2.3%)

表 7　　試験期間中、2%超の発現割合で認められた有害事象（Safety Population）

Preferred term[a] (MedDRA version 21.0)	Anifrolumab total N=218
無力症	5 (2.3%)
白内障	5 (2.3%)
便秘	5 (2.3%)
挫傷	5 (2.3%)
咳嗽	5 (2.3%)
低カリウム血症	5 (2.3%)
中耳炎	5 (2.3%)
発熱	5 (2.3%)
全身性エリテマトーデス	5 (2.3%)
ウイルス感染	5 (2.3%)
ウイルス性上気道感染	5 (2.3%)

Data derived from: Table 11.3.1.2.6.1, Section 11.
[a] Subjects are counted once for each Preferred Term regardless of the number of events. Preferred Terms are sorted by decreasing frequency.
MedDRA Medical Dictionary for Regulatory Activities.

2.7.6.2.4.3 結論

中等症から重症の活動性 SLE 患者を対象に、アニフロルマブ 300 mg 又は 1000 mg を Q4W で IV 投与した本試験から以下の結論が得られた。

安全性

- アニフロルマブの長期継続投与（最長 3 年間）は概ね安全で、忍容性は良好であった。
- 安全性プロファイルは、投与期間が 52 週間であった 1013 試験でみられたものと概ね一致しており、新たな安全性への懸念は確認されなかった。

免疫原性

- 本長期継続投与試験において、ADA 陽性の発現率は低かった（いずれかの時点で ADA 陽性であった患者は 2.3%［5 例］であった）。

2.7.6.2.5　第 II 相国内試験（D3461C00002）

2.7.6.2.5.1　試験方法

治験の標題	日本人の活動性全身性エリテマトーデス（SLE）患者を対象としたアニフロルマブの静脈内（IV）投与の安全性及び忍容性を検討する第 II 相多施設共同非盲検用量漸増試験
治験期間	最初の患者の組入れ日：2012 年 4 月 20 日 最後の患者の来院日：2017 年 2 月 [redacted] 日
開発フェーズ	第 II 相
実施施設	国内 7 施設

2.7.6.2.5.1.1 目的

主要目的

SLE の標準治療薬で効果不十分な中等症から重症の活動性を有する SLE と診断された日本人患者を対象に、アニフロルマブを 48 週間 IV 投与（第 I 期）及び 156 週間 IV 投与（第 II 期）したときの安全性及び忍容性を検討する。

副次目的

本試験の副次目的は以下のとおりである。

1 アニフロルマブ IV 投与時の薬物動態を検討する。

2 I 型インターフェロン誘導遺伝子発現（IFNGS）検査スコアに対するアニフロルマブの効果を評価することによりアニフロルマブの薬力学的検討を行う。また、補体及び SLE 関連の自己抗体に及ぼすアニフロルマブの影響をベースラインレベルと比較して評価する。

3 アニフロルマブ IV 投与時のアニフロルマブの免疫原性を検討する。

その他の目的及び評価項目の詳細は、D3461C00002 試験（02 試験）の治験総括報告書 表 6、副次目的の補体及び SLE 関連の自己抗体の評価の結果は、02 試験の治験総括報告書 7.3.1 項を参照のこと。

2.7.6.2.5.1.2 試験デザイン

本試験は、SLE 標準治療薬で効果不十分な、中等症から重症の活動性を有する日本人 SLE 患者を対象とした 3 用量（100 mg、300 mg、1000 mg）のアニフロルマブの用量漸増試験であった。本試験は、第 I 期及び第 II 期から構成された。

第 I 期

各投与群の患者数は 5 例とし、全患者 15 例に治験薬を投与することとした（ただし、各投与群最大 7 例までの投与を可能とした）。各投与群では投与 1 日目（初回投与日）に単回 IV 投与を行い、投与 29 日目まで追跡した。その後 4 週ごとに 1 回投与（Q4W）の反復 IV 投与を投与 337 日目まで実施し、治験薬最終投与後 85 日間（投与 337～422 日目）追跡調査を実施した。なお、各投与群の最後の患者が投与 29 日目の来院を完了した後、安全性モニタリング委員会（SMC）が治験薬の安全性及び忍容性を検討し、次用量群での投与開始可否を決定した。

第 II 期

第 I 期において治験薬最終投与（投与 337 日目）及び 85 日間の追跡調査（投与 337～422 日目）を完了した患者に、長期安全性及び忍容性を検討する目的で治験薬を 156 週間反復投与した。全患者が治験薬最終投与後に 85 日間の追跡調査を実施した（合計 168 週、投与 1178 日目）。

2.7.6.2.5.1.3 対象集団及び患者数

SLE 標準治療薬で効果不十分な、中等症から重症の活動性を有する日本人 SLE 患者（18～65 歳）を対象とした。

第 I 期

治験薬投与例を全 15 例（各投与群 5 例）とした。投与期間は 48 週間（337 日間）であり、Q4W で合計 13 回投与した。

第 II 期

第 I 期において治験薬最終投与及び 85 日間の追跡調査を完了し、第 II 期の選択・除外基準を満たす患者に治験薬を投与した。投与期間は 156 週間であり、Q4W で合計 40 回投与した。

2.7.6.2.5.1.4 治験薬の用量、投与方法及び投与期間

治験薬は輸液ポンプを用い、60 分以上かけて IV 投与した。なお、治験実施計画書（CSP）の改訂 5 版が治験実施施設で承認された後の来院時には、第 II 期に 300 mg を IV 投与する際の治験薬投与時間を 60 分以上から 30 分以上へと変更した。

治験薬の初回投与時は、翌朝まで入院にて安全性を確認した。それ以降の投与では、投与後少なくとも 1 時間、患者を実施医療機関に滞在させ、安全性を確認した。

各来院時には、臨床症状、バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数、及び呼吸数）等の入手可能なあらゆる安全性データを治験担当医師が評価し、安全性の問題がないことを確認した。また、治験担当医師は次用量を投与する前に治験治療の継続が適切かを判断した。

- 100 mg 群（5 例）

  第 I 期：アニフロルマブ 100 mg を 48 週間 Q4W で IV 投与

  なお、少なくとも 24 週間は 100 mg を投与し、SMC により 300 mg 投与の安全性が確認され、投与 20 週目の投与後に患者の安全性及び SLE 疾患活動性を考慮した上で治験担当医師が望ましいと判断する場合は、300 mg に増量して 48 週目まで投与した。増量後に安全性に懸念があると治験担当医師が判断した場合は、100 mg に減量可能であった。

  第 II 期：アニフロルマブ 300 mg を 156 週間 Q4W で IV 投与
- 300 mg 群（5 例）

  第 I 期：アニフロルマブ 300 mg を 48 週間 Q4W で IV 投与

  第 II 期：アニフロルマブ 300 mg を 156 週間 Q4W で IV 投与
- 1000 mg 群（5 例）

  第 I 期：アニフロルマブ 1000 mg を 48 週間 Q4W で IV 投与

  第 II 期：アニフロルマブ 1000 mg を 156 週間 Q4W で IV 投与

  なお、第 II 期の投与量は、CSP の改訂 5 版が治験実施施設で承認された後、アニフロルマブ 300 mg を Q4W で IV 投与に変更した。

2.7.6.2.5.1.5 解析方法

データは適切な記述統計量を用いて投与群別に要約した。各期の治験薬の初回投与日をそれぞれ、第 I 期投与 1 日目及び第 II 期投与 1 日目とした。スクリーニングから最終追跡調査までに収集されたすべてのデータを解析の対象とした。

解析方法の詳細については、02 試験の治験総括報告書 5.7 項を参照。

2.7.6.2.5.2 結果

2.7.6.2.5.2.1 患者の内訳

本試験の第 I 期には 20 例が組み入れられ、17 例（100 mg 群 6 例、300 mg 群 5 例、1000 mg 群 6 例）に治験薬が投与された（02 試験の治験総括報告書 表 9 を参照）。10 例（100 mg 群 4 例、300 mg 群 3 例、1000 mg 群 3 例）が治験薬の投与を完了し、7 例（100 mg 群 2 例、300 mg 群 2 例、1000 mg 群 3 例）が第 I 期の期間中に治験薬の投与を中止した。中止理由は有害事象 3 例（100 mg 群 2 例、300 mg 群 1 例）、その他 4 例（300 mg 群 1 例、1000 mg 群 3 例）であった。

10 例（100 mg 群 4 例、300 mg 群 3 例、1000 mg 群 3 例）が第 I 期を完了した。100 mg 群の 2 例が第 I 期の期間中（それぞれ投与 169 日目及び投与 253 日目）に用量 300 mg に増量した。

第 I 期を完了した患者のうち、同意取得が得られなかった 1000 mg 群の 1 例を除き、9 例（100 mg 群 4 例、300 mg 群 3 例、1000 mg 群 2 例）が第 II 期を開始した。100 mg 群の 4 例は、CSP のとおり、第 II 期投与 1 日目から 300 mg を投与された。4 例（100 mg 群 2 例、300 mg 群 2 例）が治験薬の投与を完了し、5 例（100 mg 群 2 例、300 mg 群 1 例、1000 mg 群 2 例）が第 II 期の期間中に治験薬の投与を中止した。中止理由は有害事象 2 例（100 mg 群及び 300 mg 群各 1 例）、その他 3 例（100 mg 群 1 例、1000 mg 群 2 例）であった。1000 mg 群の 2 例は、CSP の改訂 5 版で投与量が 1000 mg から 300 mg に改訂される前に治験薬の投与を中止した。8 例（100 mg 群 3 例、300 mg 群 3 例、1000 mg 群 2 例）が第 II 期を完了した。

治験薬が投与された 17 例（100 mg 群 6 例、300 mg 群 5 例、1000 mg 群 6 例）を Intent-to-treat 集団、薬物動態解析対象集団、及び安全性解析対象集団とした。

2.7.6.2.5.2.2 人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性

治験薬を投与した 17 例はすべて日本人であった。年齢の平均値は 38 歳（範囲：20～61 歳）であり、女性が 16 例、男性が 1 例であった（02 試験の治験総括報告書 表 12 を参照）。人口統計学的特性及び他の主要な特性は、投与群間で概ね同様であった。

2.7.6.2.5.2.3 有効性

経口コルチコステロイド（OCS）減量（プレドニゾロン換算量で 10 mg/日未満かつ第 I 期投与 1 日目の用量以下）を伴う SRI (4)達成例は、第 I 期投与 169 日目及び投与 365 日目にそれぞれ 2 例（いずれも 100 mg 群及び 300 mg 群各 1 例）であった（02 試験の治験総括報告書 表 13 を参照）。

ベースライン時の CLASI 活動性スコアが 10 点以上の患者 5 例のうち、第 I 期投与 169 日目に 2 例（300 mg 群及び 1000 mg 群各 1 例）、第 I 期投与 365 日目に 3 例（300 mg 群 2 例、1000 mg 群 1 例）が評価可能であり、いずれも CLASI 達成例（CLASI 活動性スコア 4 点以上の減少）であった（02 試験の治験総括報告書 表 15 を参照）。

第 I 期のいずれかの評価時点でベースライン時（第 I 期投与 1 日目）から SLEDAI-2K スコアが 4 点以上減少したのは 14 例（100 mg 群 6 例、300 mg 群 4 例、1000 mg 群 4 例）であり、SLEDAI-2K スコア 4 点以下を達成し低疾患活動性となったのは 13 例（100 mg 群 6 例、300 mg 群 3 例、1000 mg 群 4 例）であった（02 試験の治験総括報告書 表 16 を参照）。第 II 期では、ベースライン時（第 II 期投与 1 日目）に SLEDAI-2K スコアが 4 点超の患者 4 例のうち、第 II 期のいずれかの評価時点でベースライン時から SLEDAI-2K スコアが 4 点以上減少し、SLEDAI-2K スコア 4 点以下を達成し低疾患活動性となったのは 3 例（100 mg 群 1 例、300 mg 群 2 例）であった。

BILAG-2004 で、第 I 期投与 1 日目と比較して、新たなカテゴリーA の病変が認められた場合、又は新たなカテゴリーB の病変若しくはカテゴリーB に悪化した病変が認められた場合、それぞれカテゴリーA 又は B のフレアと定義した。第 I 期の期間中に 8 例（100 mg 群 2 例、300 mg 群 3 例、1000 mg 群 3 例）で BILAG index カテゴリーA 又は B のフレアがみられた（02 試験の治験総括報告書 表 17 を参照）。

投与 365 日目における OCS 減量を伴う BILAG-2004 Index Based SRI index 達成例（投与 1 日目のすべての BILAG-2004 カテゴリーA の病変が B、C 又は D へ改善かつ投与 1 日目の BILAG-2004 カテゴリーB の病変が C 又は D に改善、その他の病変で BILAG-2004 の悪化なし、及び SLEDAI-2K 又は Physician’s global assessment［PGA。視覚的評価スケールを用いる］の悪化がなくコルチコステロイド、免疫抑制薬、及び抗マラリア薬の用量が第 I 期投与 1 日目の用量を超え

て増量していないことと定義）は 2 例（100 mg 群及び 300 mg 群各 1 例）であった（02 試験の治験総括報告書 表 11.2.10.5 を参照）。

第 I 期に BILAG-2004 における major clinical response 又は partial clinical response を達成した症例は 6 例（100 mg 群 4 例、300 mg 群 1 例、1000 mg 群 1 例）であった（02 試験の治験総括報告書 表 18 を参照）。

患者の 70%以上（12 例［100 mg 群 3 例、300 mg 群 5 例、1000 mg 群 4 例］）は第 I 期投与 1 日目時点で PGA による重症度が中等度であった（02 試験の治験総括報告書 表 19 を参照）。300 mg 群の 1 例を除き、第 I 期投与 365 日目の来院を完了した全患者（100 mg 群 4 例、300 mg 群 3 例、1000 mg 群 3 例）が、投与 365 日目に PGA による重症度が軽度となった。

第 I 期投与 1 日目の Systemic Lupus International Collaborating Clinics（SLICC）／米国リウマチ学会（ACR）スコアが 1 又は 3 点であり、次回測定時に 0 点まで低下していた患者が 2 例（100 mg 群及び 300 mg 群各 1 例）認められた（02 試験の治験総括報告書 表 20 を参照）。一方、第 I 期に SLICC/ACR スコアが 0 点であり第 II 期の早期中止時に 2 点に悪化、又は第 I 期に SLICC/ACR スコアが 1 点であり第 II 期の追跡調査期間の投与 814 日目に 3 点に悪化した患者が 2 例（100 mg 群及び 300 mg 群各 1 例）認められた。

第 I 期投与 1 日目の OCS の用量がプレドニゾロン相当量で 10 mg/日以上の患者は 12 例（100 mg 群 6 例、300 mg 群 3 例、1000 mg 群 3 例）であった。本試験では投与 365 日目に OCS を 7.5 mg/日以下まで減量できた患者はいなかった（02 試験の治験総括報告書 表 11.2.16 を参照）。

第 I 期には 4 例が OCS 又は免疫抑制薬によるレスキュー治療を受けた（02 試験の治験総括報告書 表 21 を参照）。第 II 期には 3 例が OCS 又は／及び免疫抑制薬によるレスキュー治療を受けた。

2.7.6.2.5.2.4 薬物動態、薬力学、及び抗薬物抗体

アニフロルマブの血清中濃度から、100～1000 mg の用量範囲でアニフロルマブの薬物動態は非線形性が示された（02 試験の治験総括報告書 図 3 及び図 4 を参照）。トラフ濃度から、300 mg 群及び 1000 mg 群では投与 85 日目までに定常状態に到達したと考えられた（02 試験の治験総括報告書 図 5 を参照）。

第 I 期及び第 II 期のスクリーニング時には 4 遺伝子を用いた I 型 IFNGS 検査スコアを評価し、第 I 期投与 1 日目（ベースライン）から試験期間を通じて、21 遺伝子を用いた I 型インターフェロン（IFN）誘導遺伝子発現薬力学（PD）マーカー（IFN PD signature）を評価した。17 例中 15 例（88.2%）はベースライン時の全血中の 4 遺伝子による I 型 IFNGS 検査スコアが高値であった（02 試験の治験総括報告書 表 12 を参照）。

第 I 期では、100 mg 群（5 例）で I 型 IFN PD signature の一貫した低下は認められず、低下率は投与 337 日目に最大（68%）となった。300 mg 群（5 例）では投与 85 日目に十分な（50%超～95%）低下が認められ、投与 365 日目まで維持された。低下率は投与 253 日目及び投与 337 日目に最大（95%）となった。1000 mg 群（5 例）では投与 29 日目にほぼ完全な（95%超）低下が認められ、投与 422 日目まで維持された。低下率は投与 393 日目及び投与 422 日目に最大（98%）となった。

第 II 期では、継続期として 9 例（300 mg 群 7 例、1000 mg 群 2 例）にアニフロルマブが投与された。300 mg 群（7 例）では、第 II 期投与 85 日目に十分な（85%超）低下が認められ、第 II 期投与 1121 日目まで維持された（投与 814 日目［55%］を除く）。低下率は第 II 期投与 337 日目及び投与 729 日目に最大（97%）となった。1000 mg 群（2 例）では、第 II 期投与 85 日目に十分

な（80 超～99%）低下が認められ、第 II 期投与 1178 日目まで維持された。低下率は第 II 期投与 814 日目に最大（99%）となった。

3 例（各投与群 1 例）が第 I 期のベースライン時に抗薬物抗体（ADA）陽性であった。ベースライン時に ADA 陰性であった患者のうち、第 I 期の期間中に 2 例（100 mg 群及び 1000 mg 群各 1 例）が陽性となり、第 II 期の期間中に 1 例（100 mg 群）が陽性となった（02 試験の治験総括報告書 表 27 を参照）。ADA 陽性の患者の曝露量はいずれも各投与群の他の患者と同程度であった。

2.7.6.2.5.2.5 安全性

第 I 期では、17 例全例に 108 件の有害事象が認められた（02 試験の治験総括報告書 表 31 を参照）。第 I 期で発現割合の高かった有害事象は、器官別大分類では「感染症および寄生虫症」（14 例）及び「胃腸障害」（7 例）であり、基本語では鼻咽頭炎（8 例）及び上腹部痛（4 例）であった（表 8 参照）。器官別大分類及び基本語別の有害事象発現状況に用量依存性は認められなかった。治験薬との関連性ありと判断された有害事象は、17 例中 13 例に 41 件認められた（02 試験の治験総括報告書 表 31 及び表 36 を参照）。

第 II 期では、組み入れられた 9 例全例に 109 件の有害事象が認められた（02 試験の治験総括報告書 表 33 を参照）。第 II 期で発現割合の高かった有害事象は、器官別大分類では「感染症および寄生虫症」（9 例）、「胃腸障害」、及び「皮膚および皮下組織障害」（各 6 例）であり、基本語では鼻咽頭炎（5 例）及び上気道感染（4 例）であった（表 9 参照）。治験薬との関連性ありと判断された有害事象は、9 例中 5 例に 22 件認められた（02 試験の治験総括報告書 表 33 及び表 37 を参照）。第 I 期と第 II 期を比較して有害事象のプロファイルに予期されない所見はなく、アニフロルマブの投与期間との明らかな関連性は認められなかった。

第 I 期及び第 II 期の期間中に死亡に至った有害事象はなかった。

重篤な有害事象は、第 I 期では 17 例中 7 例（100 mg 群 2 例、300 mg 群 2 例、1000 mg 群 3 例）に 8 件、第 II 期では 9 例中 3 例（100 mg 群 2 例、300 mg 群 1 例）に 4 件認められた（02 試験の治験総括報告書 表 30～表 33 を参照）。第 I 期の全身性エリテマトーデス 2 例を除き、各期間に 2 例以上に発現した重篤な有害事象はなかった。脳梗塞及び流産（第 I 期）並びに急性骨髄性白血病及び全身性エリテマトーデス（第 II 期）は、治験薬の投与中止に至った有害事象であった。重篤な有害事象は、第 I 期では全身性エリテマトーデスの 1 例（300 mg 群）を除きいずれも治験薬との関連性ありと判断され、第 II 期では急性骨髄性白血病が治験薬との関連性ありと判断された。

本試験では、心血管又は悪性疾患のリスクに関連する医学的に重要な事象として、第 I 期に脳梗塞、第 II 期に肺梗塞及び急性骨髄性白血病が認められた。脳梗塞は有害事象共通用語規準（CTCAE）grade 3 の重篤な有害事象であり、100 mg 群の 1 例で認められた。当該事象は治験担当医師により治験薬との関連性ありと判断され、治験薬の投与を中止した。肺梗塞は、第 II 期の治験薬の最終投与後に重篤な有害事象として 300 mg 群の 1 例で認められた。治験担当医師により治験薬との関連性なしと判断された。急性骨髄性白血病は、第 II 期に重篤な有害事象として 100 mg 群の 1 例で投与 849 日目に認められた。

急性骨髄性白血病が発現した症例では、その症状の一つとして、投与 851 日目に白血球数の上昇（100300/μL）がみられた。また、重篤な有害事象として SLE フレアが発現した患者 3 例（第 I 期：300 mg 群及び 1000 mg 群各 1 例、第 II 期：300 mg 群 1 例）では、ループス腎炎に伴う尿蛋白及び尿沈渣が認められた。血液学的検査、血液生化学検査、凝固検査、尿検査、及びバイタルサインにおいて、その他の臨床的に重要な変化又は異常は認められなかった。Hy's Law の基準（基準値上限の 3 倍以上のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値又はアラニンアミノトラ

ンスフェラーゼ値の増加、及び基準値上限の 2 倍以上の総ビリルビン値の増加）に該当する患者はいなかった。また、心電図及び身体所見についても臨床的に重要な異常は認められなかった。

ADA 陽性の患者の有害事象プロファイルは患者全体と比較して明らかな違いは認められなかった（02 試験の治験総括報告書 表 43 及び表 44 を参照）。

表 8　　第 I 期に 2 例以上に認められた有害事象（Safety analysis set）

	Number of patients [a]			
	MEDI-546 IV			
	100 mg cohort	300 mg cohort	1000 mg cohort	Total
System organ class / Preferred term [b]	N=6 [c]	N=5	N=6	N=17
Patients with any AE	6	5	6	17
感染症および寄生虫症	5	4	5	14
鼻咽頭炎	3	1	4	8
上気道感染	2	0	1	3
気管支炎	1	1	0	2
毛包炎	1	0	1	2
胃腸炎	2	0	0	2
帯状疱疹	0	2	0	2
インフルエンザ	1	1	0	2
胃腸障害	2	2	3	7
上腹部痛	1	1	2	4
悪心	0	1	1	2
筋骨格系および結合組織障害	2	2	2	6
全身性エリテマトーデス	1	1	1	3
傷害、中毒および処置合併症	2	3	0	5
神経系障害	2	1	2	5
頭痛	1	1	1	3
皮膚および皮下組織障害	0	3	2	5
ざ瘡	0	1	1	2
蕁麻疹	0	1	1	2
一般・全身障害および投与部位の状態	2	0	2	4
疲労	1	0	1	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2	0	4
口腔咽頭痛	1	1	0	2
血液およびリンパ系障害	1	0	1	2
免疫系障害	1	0	1	2
臨床検査	2	0	0	2
代謝および栄養障害	0	1	1	2
血管障害	2	0	0	2
高血圧	2	0	0	2

AE: adverse event, IV: intravenous, PT: preferred term, SOC: system organ class

[a] Number of patients with AEs, sorted by SOC followed by PT in decreasing order of frequency (sorted by total incidence across all treatment groups).

[b] A patient experiencing more than one AE within a SOC was counted once within that SOC. A patient experiencing more than one AE within a PT was counted once within that PT. SOCs or PTs seen in 2 or more patients are listed (the number of patients in SOC low is not a sum of PTs followed).

[c] Two patients in 100 mg cohort received MEDI-546 300 mg from Day 169 (Patient 1313201001) or Day 253 (Patient 1344501001) in Stage I.

MedDRA version 19.1

Data from Table 11.3.2.3.1

表 9　　第 II 期に 2 例以上に認められた有害事象（Safety analysis set）

	Number of patients [a]			
	MEDI-546 IV			
	100 mg cohort	300 mg cohort	1000 mg cohort	Total
System organ class / Preferred term [b]	N=4 [c]	N=3	N=2	N=9
Patients with any AE [d]	4	3	2	9
感染症および寄生虫症	4	3	2	9
鼻咽頭炎	2	2	1	5
上気道感染	3	1	0	4
帯状疱疹	1	1	0	2
胃腸障害	3	2	1	6
下痢	2	0	0	2
皮膚および皮下組織障害	3	1	2	6
湿疹	1	0	1	2
乾皮症	1	0	1	2
傷害、中毒および処置合併症	3	2	0	5
靭帯捻挫	1	1	0	2
挫傷	2	0	0	2
神経系障害	2	2	0	4
血液およびリンパ系障害	2	1	0	3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	2	0	3
眼障害	1	1	0	2
免疫系障害	1	0	1	2
季節性アレルギー	1	0	1	2
筋骨格系および結合組織障害	0	2	0	2
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2	0	0	2
生殖系および乳房障害	0	1	1	2

AE: adverse event, IV: intravenous, PT: preferred term, SOC: system organ class

[a] Number of patients with AEs, sorted by SOC followed by PT in decreasing order of frequency (sorted by total incidence across all treatment groups).

[b] A patient experiencing more than one AE within a SOC was counted once within that SOC. A patient experiencing more than one AE within a PT was counted once within that PT. SOCs or PTs seen in 2 or more patients are listed (the number of patients in SOC low is not a sum of PTs followed).

[c] Patients in 100 mg cohort received MEDI-546 300 mg from Day 1 in Stage II.

[d] AEs continuing from Stage I are not included.

MedDRA version 19.1

Data from Table 11.3.2.3.2

2.7.6.2.5.3 結論

SLE の標準治療薬で効果不十分な中等症から重症の活動性を有する SLE と診断された日本人患者を対象にアニフロルマブを 48 週間 IV 投与（第 I 期）及び 156 週間 IV 投与（第 II 期）した本試験から、以下の結論が得られた。

- 本試験の患者数は少数であるものの、日本人の活動性 SLE 患者に、第 I 期としてアニフロルマブ 100 mg、300 mg、及び 1000 mg を 48 週間 Q4W で IV 投与したとき、並びに第 II 期としてアニフロルマブ 300 mg を 156 週間 Q4W で IV 投与したときの忍容性は良好であり、許容可能な安全性プロファイルを示した。
- アニフロルマブの血清中濃度から、100～1000 mg の用量範囲でアニフロルマブの薬物動態は非線形性が示された。
- トラフ濃度から、300 mg 群及び 1000 mg 群では投与 85 日目までに定常状態に到達したと考えられた。
- 21 遺伝子による I 型 IFN PD signature は、アニフロルマブの投与後、用量増加及びトラフ濃度上昇に伴い用量依存的に低下した。
- アニフロルマブの安全性に対して ADA の明らかな影響は認められなかった。

2.7.6.2.6 皮下投与による第 II 相海外試験（D3461C00008）

2.7.6.2.6.1 試験方法

治験の標題	I 型インターフェロン誘導遺伝子発現（IFNGS）検査スコアが高値で活動性の皮膚病変を有する全身性エリテマトーデス（SLE）患者を対象にアニフロルマブを皮下（SC）投与したときの薬物動態、薬力学（PD）、及び安全性を検討する第 II 相多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検試験
治験期間	最初の患者の組入れ日：2017 年 2 月 14 日 最後の患者の来院日：2018 年 12 月 [redacted] 日
開発フェーズ	第 II 相
実施施設	4 カ国、12 施設

2.7.6.2.6.1.1 目的

主要目的

アニフロルマブの血清中濃度、薬物動態パラメータ、I 型インターフェロン誘導遺伝子発現 PD マーカー（IFN PD signature）及び投与 12 週目の I 型 IFN PD signature の低下率を指標として、アニフロルマブ 150 mg 及び 300 mg を 2 週ごとに 1 回（Q2W）SC 投与したときの薬物動態及び PD を検討する。

副次目的

- アニフロルマブを 52 週間 SC 投与したときの安全性及び忍容性を検討する。
- アニフロルマブを 52 週間 SC 投与したときの免疫原性を検討する。

その他の目的及び評価項目の詳細は、D3461C00008 試験（以下、08 試験）の治験総括報告書第 4.3 項を参照のこと。

2.7.6.2.6.1.2 試験デザイン

本試験は、安定した標準治療を受け、I 型 IFNGS 検査スコアが高値かつ活動性の皮膚病変を有する成人 SLE 患者を対象に、アニフロルマブを SC 投与したときの薬物動態、PD、安全性及び忍容性を検討する第 II 相、多施設共同、無作為化、プラセボ対照試験であった。患者を 3：1：3：1 の比で 4 投与群（150 mg SC 群、プラセボ 1 SC 群、300 mg SC 群、及びプラセボ 2 SC 群）のうちの 1 つに無作為に割り付けた。

本試験は、すべての患者が投与 12 週目の来院を完了後に実施した主要目的の解析のためのデータ固定まで、二重盲検とした。その後、アストラゼネカ社の一部の社員では盲検は解除されたが、試験のモニター、治験責任医師、及び患者は試験終了まで盲検下のままであった。

2.7.6.2.6.1.3 対象集団及び患者数

本試験では、SLE の標準治療にもかかわらず、I 型 IFNGS 検査スコアが高値で活動性の皮膚病変（CLASI 活動性スコアが 10 点以上）を有する中等症から重症の成人 SLE 患者を対象とした。I 型 IFNGS 検査スコアが高値であった患者のみを対象とすることで、主要な PD 評価である I 型 IFN PD signature のベースラインからの低下の適切な評価が可能となった。

目標患者数は 32 例（アニフロルマブ投与患者 24 例、プラセボ投与患者 8 例）であった。本第 II 相 PK/PD 試験は、今後の試験のために情報を得るために計画されたものであり、仮説検定を含めておらず、正式な検出力の算出は行わなかった。

2.7.6.2.6.1.4 治験薬の用量及び投与方法

治験薬はアニフロルマブ及び同じ外観のプラセボであった。アニフロルマブは SC 投与用の 150 mg/mL 液剤を用い、プラセボも SC 投与用の液剤を用いた。

アニフロルマブ又はプラセボを 14 日（±3 日）ごとに 1 回反復 SC 投与し、各投与の間には 10 日間以上の間隔を設けた。

- 150 mg SC Q2W 群：アニフロルマブ 150 mg/mL 液剤 1 mL を Q2W で SC 投与した（目標症例数 12 例）。
- プラセボ 1 SC Q2W 群：プラセボ液剤 1 mL を Q2W で SC 投与した（目標症例数 4 例）。
- 300 mg SC Q2W 群：アニフロルマブ 150 mg/mL 液剤 2 mL を Q2W で SC 投与した（目標症例数 12 例）。
- プラセボ 2 SC Q2W 群：プラセボ液剤 2 mL を Q2W で SC 投与した（目標症例数 4 例）。

2.7.6.2.6.1.5 試験期間

本試験は、以下の 3 つのパートから構成された。

- スクリーニング期間：最大 30 日間
- 投与期間（Treatment period）：投与 1 日目～52 週目（投与 50 週目に治験薬を最終回投与）
- 追跡調査期間：投与終了後 8 週間

2.7.6.2.6.1.6 解析方法

本第 II 相 PK/PD 試験は将来の試験のための情報を得る目的で計画されたものであり、投与群間の差を検出するには患者数が少なかったため、検出力は算出せず、統計学的仮説検定も行わなかった。

カテゴリカルデータは、解析対象集団における群ごとの患者数及び患者数を分母とした割合を提示した。連続変数については、観測数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、及び最大値を用いて要約した。

中間解析（本試験の主要目的の解析）は、すべての患者が投与 12 週目の来院を完了後、又は試験を中止後に実施することとした。

解析方法の詳細は、08 試験の治験総括報告書 5.8 項を参照。

2.7.6.2.6.2 結果

2.7.6.2.6.2.1 患者の内訳

本試験では 36 例が無作為割付けされ（アニフロルマブ 150 mg 群 14 例、300 mg 群 13 例、両プラセボ群計 9 例）、31 例が投与 12 週目の治験薬の投与を完了し（同 12 例［85.7%］、10 例［76.9%］、9 例［100.0%］）、29 例が投与 52 週目の治験薬の投与を完了した（同 10 例［71.4%］、10 例［76.9%］、9 例［100.0%］）（08 試験の治験総括報告書 表 7 を参照）。

アニフロルマブ 150 mg 群 2 例（14.3%）及びアニフロルマブ 300 mg 群 3 例（23.1%）が有害事象により、アニフロルマブ 150 mg 群 1 例（7.1%）が患者の自由意思により、アニフロルマブ 150 mg 群 1 例（7.1%）が中止基準に抵触したことにより試験を中止した。

本試験で割り付けられた 36 例全例が最大解析対象集団（FAS）に、両アニフロルマブ群の 27 例が薬物動態解析対象集団に、両アニフロルマブ群の 25 例（92.6%）及び両プラセボ群の 9 例（100.0%）が PD 解析対象集団に含められた（08 試験の治験総括報告書 表 8 を参照）。

患者の内訳の詳細は、08 試験の治験総括報告書 6.1 項～6.3 項を参照のこと。

2.7.6.2.6.2.2 人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性

患者の大部分は女性（88.9%、32/36 例）で、ほとんどが白人（77.8%、28/36 例）であり、平均年齢は 44.9 歳であった。アジア系の患者（22.2%、8/36 例）はすべてアニフロルマブ群に無作為に割り付けられたが、それ以外では患者背景は投与群間で概ね同様であった。

最初の SLE 診断から無作為割付けまでの平均期間は 8.9 年であった。平均罹病期間は両アニフロルマブ群（10.0 年）の方が、両プラセボ群（5.5 年）よりも長かった。ベースラインで 10 mg/日以上の経口コルチコステロイド（OCS）を使用していた患者の割合は、両プラセボ群の方が高く（77.8%、7/9 例）、アニフルマブ 150 mg 群では 42.9%（6/14 例）、アニフルマブ 300 mg 群では 46.2%（6/13 例）であった。

選択基準と一致して、すべての患者はスクリーニング時に I 型 IFNGS 検査スコアが高値であり、抗核抗体（94.4%、34/36 例）、抗二本鎖 DNA（dsDNA）抗体（63.9%、23/36 例）、抗 Sm 抗体（33.3%、12/36 例）のうち少なくとも 1 つが陽性であった。ベースラインで、合計 34 例（94.4%、34/36 例）は I 型 IFN PD signature が高値、52.8%（19/36 例）は補体 C3 が低値、36.1%（13/36 例）は補体 C4 が低値であった。

FAS では、ベースラインの CLASI 活動性スコアは平均 15.5 点であり、ベースラインの平均スコアは各群で同程度であった。

人口統計学的特性及びベースラインの特性は、08 試験の治験総括報告書 6.4 項及び 6.5 項を参照。

2.7.6.2.6.2.3 有効性

探索的解析として、皮膚病変に対するアニフロルマブの効果を、CLASI 活動性スコアのベースラインからの経時的変化により評価した。CLASI 活動性スコアが 50%以上改善した患者を達成例とみなした。52 週間の試験期間中、アニフロルマブ群の達成例の割合が時間の経過とともに増加した。

- 投与 12 週目における達成例の割合は、アニフロルマブ群とプラセボ群で同程度であり、両アニフロルマブ群で 45.8%（11/24 例）、両プラセボ群で 44.4%（4/9 例）であった。
- 投与 24 週目における達成例の割合は、プラセボ群（50.0%、4/8 例）と比較して、アニフロルマブ 300 mg 群（81.8%、9/11 例）及びアニフロルマブ 150 mg 群（66.7%、8/12 例）の方が高かった。
- 投与 52 週目における達成例の割合は、アニフロルマブ 300 mg 群（90.9%、10/11 例）及びアニフロルマブ 150 mg 群（80.0%、8/10 例）で引き続き高かったが、プラセボ群の達成例の割合は 44.4%（4/9 例）のままであった。

2.7.6.2.6.2.4 薬物動態、薬力学及び抗薬物抗体

これまでの試験の結果から予想されたように、アニフロルマブを Q2W で SC 投与したときの薬物動態は非線形であり、血清中トラフ濃度（C_{trough}）は用量比を上回る増加を示した。

アニフロルマブの初回 SC 投与 5～8 日目にベースラインとして採取した試料中濃度の中央値は、150 mg 群で 16.60 µg/mL、300 mg 群で 25.85 µg/mL と、アニフロルマブの 2 用量群間でほぼ用量に比例した増加を示した。C_{trough} の中央値は、投与 4 週目（アニフロルマブ 150 mg 群 10.85 対［vs］アニフロルマブ 300 mg 群 29.80 µg/mL）、投与 8 週目（同 14.30 vs 41.75 µg/mL）、及び投与 12 週目（同 14.60 vs 72.90 µg/mL）において、2 用量群間で用量比以上に増加し、薬物動態は非線形であることが示唆された。

主要な PD 解析では、ベースラインから投与 12 週目までの I 型 IFN PD signature の低下率を評価した。投与 12 週目の I 型 IFN PD signature の低下率（中央値）は、アニフロルマブ 150 mg 群で 88.0%、アニフロルマブ 300 mg 群で 90.7%、両プラセボ群で 18.5%であった。

I 型 IFN PD signature の低下率について、カテゴリカルデータ分析を行った。投与 12 週目において I 型 IFN PD signature の低下率が 75%以上であった患者は、アニフロルマブ 150 mg 群 8 例（66.7%、8/12 例）、アニフロルマブ 300 mg 群 10 例（76.9%、10/13 例）及び両プラセボ群 1 例（11.1%、1/9 例）であった。

アニフロルマブ濃度が高くなるにしたがい、I 型 IFN PD signature の低下率が高くなった。

抗薬物抗体（ADA）の発現割合は低かった。アニフロルマブ 150 mg 群の患者 14 例中 1 例、アニフロルマブ 300 mg 群の患者 13 例中 1 例のみで投与開始後に ADA が検出された。

2.7.6.2.6.2.5 安全性

36 例全例に少なくとも 1 回治験薬を投与した。大部分の患者（80.6%、29/36 例）では投与期間が 351 日以上であった。アニフロルマブ全体の総暴露期間は 22.0 人・年であった。

有害事象

アニフロルマブ 150 mg 群、アニフロルマブ 300 mg 群及び両プラセボ群で、それぞれ 85.7%（12/14 例）、84.6%（11/13 例）及び 77.8%（7/9 例）に 1 件以上の有害事象が認められた。重篤な有害事象は 6 例で認められ、うち 4 例がアニフロルマブ 150 mg 群（28.6%［4/14 例］）、2 例がアニフロルマブ 300 mg 群（15.4%［2/13 例］）であった。重篤な有害事象のうち 2 例は全身性エリテマトーデス、2 例はループス腎炎であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は 5 例で

認められ、うち 2 例がアニフロルマブ 150 mg 群（14.3%［2/14 例］）、3 例がアニフロルマブ 300 mg 群（23.1%［3/13 例］）であった。

治験薬との関連性ありと判断された有害事象は、アニフロルマブ 150 mg 群 57.1%（8/14 例）、アニフロルマブ 300 mg 群 30.8%（4/13 例）、両プラセボ群 33.3%（3/9 例）で認められた。

両アニフロルマブ群でよくみられた有害事象は、上気道感染（22.2%［6/27 例］）及び上咽頭炎（18.5%［5/27 例］）であった（表 10 参照）。両プラセボ群でよくみられた有害事象は、上気道感染（33.3%［3/9 例］）及び下痢（22.2%［2/9 例］）であった。

試験期間中に死亡は報告されなかった。

注目すべき有害事象

帯状疱疹、インフルエンザ、日和見感染、日和見感染以外の重篤な感染症、結核、悪性疾患、血管炎（非 SLE 性）、アナフィラキシー、及び主要心血管イベント（MACE）を、注目すべき有害事象として事前に定義した。試験期間中に発現した注目すべき有害事象は以下のとおりであった。

- 4 例に帯状疱疹が発現した（アニフロルマブ 150 mg 群で 3 例、両プラセボ群で 1 例）。いずれも皮膚に局在し、重症度は軽度から中等度であり、通常の処置後に消失した。
- アニフロルマブ 150 mg 群 1 例では、インフルエンザ（医師記載用語：B 型インフルエンザ感染）が認められ、重症度（最大時）は中等度であった。
- 試験期間中に新規の結核又は結核の再活性化の報告はなかった。アニフロルマブ 300 mg 群の 1 例で認められた潜伏結核は注目すべき有害事象に分類されたが（QuantiFERON-TB Gold 検査陽性）、再検査は陰性で結核は確認されなかった。
- 日和見感染、日和見感染以外の重篤な感染症、悪性疾患、血管炎（非 SLE 性）、アナフィラキシー、又は MACE と判定された事象等の注目すべき有害事象は認められなかった。

試験期間中にアナフィラキシー及び注射部位反応の有害事象はなかった。3 例では、過敏症に分類される有害事象が 1 件以上認められた（すべて軽度又は中等度）。

臨床検査及びバイタルサイン

臨床検査又はバイタルサインで臨床的に意味のある傾向又は異常値は認められなかった。

その他の安全性に関する知見

試験期間中に妊娠の報告はなかった。投与期間又は追跡調査期間中にコロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）に基づく自殺念慮又は行動を示した患者はいなかった。

表 10　　両アニフロルマブ群の患者の 10%以上で認められた基本語別の有害事象及び 100 人・年あたりの事象発現率（Full analysis set）

	Anifrolumab 150 mg (N=14)		Anifrolumab 300 mg (N=13)		Anifrolumab Total (N=27)		Placebo Total (N=9)	
	Exposure (11.6 years)		Exposure (10.4 years)		Exposure (22.0 years)		Exposure (9.0 years)	
Preferred Term	Number (%) of Subjects	Event Rate (per 100 subject years)	Number (%) of Subjects	Event Rate (per 100 subject years)	Number (%) of Subjects	Event Rate (per 100 subject years)	Number (%) of Subjects	Event Rate (per 100 subject years)
Subjects with any AE above reporting threshold of 10% in the anifrolumab total treatment group	9 (64.3)	77.7	7 (53.8)	67.0	16 (59.3)	72.6	5 (55.6)	55.7
上気道感染	5 (35.7)	43.1	1 (7.7)	9.6	6 (22.2)	27.2	3 (33.3)	33.4
上咽頭炎	3 (21.4)	25.9	2 (15.4)	19.1	5 (18.5)	22.7	1 (11.1)	11.1
気管支炎	1 (7.1)	8.6	3 (23.1)	28.7	4 (14.8)	18.2	1 (11.1)	11.1
頭痛	2 (14.3)	17.3	2 (15.4)	19.1	4 (14.8)	18.2	0	0
背部痛	2 (14.3)	17.3	1 (7.7)	9.6	3 (11.1)	13.6	1 (11.1)	11.1
帯状疱疹	3 (21.4)	25.9	0	0	3 (11.1)	13.6	1 (11.1)	11.1

Source: Table 11.3.2.4.

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

An AE during treatment is defined as an AE with a date of onset ≥ day of first dose of investigational product and ≤ date of last dose of investigational product + 14 days.

Adverse events are coded using MedDRA version 21.1.

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

Multiple occurrences of an AE in 1 subject in a preferred term will only be counted once.

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

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

2.7.6.2.6.3 結論

- これまでの試験の結果から予想されたように、アニフロルマブを Q2W で SC 投与したときの薬物動態は非線形であり、C_{trough} は用量比以上に増加した。
- 予想されたとおりに、アニフロルマブ SC Q2W 投与は、I 型 IFN PD signature の発現を 12 週間の投与期間中に用量依存的に低下させた。
- アニフロルマブを 150 mg 及び 300 mg の用量で Q2W で 52 週間 SC 投与したときの安全性プロファイルは、アニフロルマブを静脈内投与した、より大規模な SLE 患者を対象とした試験における安全性プロファイルと同様であった。

2.7.6.2.7 第 III 相海外試験（D3461C00005［TULIP1］）

2.7.6.2.7.1 試験方法

治験の標題	活動性全身性エリテマトーデス（SLE）患者を対象としたアニフロルマブ 2 用量の有効性及び安全性を検討する第 III 相多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検試験
治験期間	最初の患者の組入れ日：2015 年 6 月 9 日 最後の患者の来院日：2018 年 7 月 [redacted] 日
開発フェーズ	第 III 相
実施施設	18 カ国、123 施設

2.7.6.2.7.1.1 目的

主要目的

投与 52 週目に SRI(4)を達成した患者の割合（以下、SRI(4)達成率）の差に基づき、プラセボと比較して疾患活動性に対するアニフロルマブ 300 mg の効果を評価する。

主な副次目的

以下について、プラセボと比較してアニフロルマブの効果を評価する。

- I 型インターフェロン誘導遺伝子発現（IFNGS）検査スコアが高値の部分集団における投与 52 週目の SRI(4)達成率
- ベースライン時の経口コルチコステロイド（OCS）用量が prednisone（日本ではプレドニゾロンを使用）10 mg/日相当量以上の部分集団において、投与 40 週目で OCS 用量 7.5 mg/日相当量以下に減量し、かつ投与 52 週目まで 7.5 mg/日相当量以下を維持している患者の割合
- 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
- 投与 24 週目の SRI(4)達成率
- 52 週間の SLE フレアの年間発現率

以下について、アニフロルマブとプラセボの差を評価する。

- 投与 52 週目の SRI(4)以外の SRI 達成、BICLA、SRI の個々のコンポーネントの評価基準、腫脹関節数及び圧痛関節数、並びに経時的な SRI 及び BICLA を含む疾患活動性の評価

その他の目的及び評価項目の詳細は、D3461C00005 試験（以下、05 試験）の治験総括報告書 4 項を参照のこと。また、副次目的である SRI の個々のコンポーネントの評価基準並びに経時的な SRI 及び BICLA を含む疾患活動性の評価の結果は、05 試験の治験総括報告書 7.1.3.1 項を参照のこと。

2.7.6.2.7.1.2 試験デザイン

本試験は、標準治療を実施中の中等症から重症の疾患活動性を有する自己抗体陽性の SLE 患者（18～70 歳）を対象に、アニフロルマブ 300 mg を静脈内（IV）投与したときの有効性及び安全性を評価する第 III 相、多施設、国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。また、用量反応関係を明らかにするために、アニフロルマブ 150 mg の IV 投与レジメンを含めた。

適格例を 1：2：2 の割合で、アニフロルマブ 150 mg、300 mg 又はプラセボに無作為割付けし、4 週ごとに 1 回投与（Q4W）で合計 13 回（投与 48 週目まで）IV 投与し、投与 52 週目の来院時に主要評価項目を評価した。患者は、投与 52 週目に以下のいずれかを選択可能であった。有効性及び安全性の評価は、52 週間の投与期間中に毎月実施した。

- 本試験を更に 8 週間継続し、治験薬の最終投与後 12 週間の安全性追跡調査を完了する（追跡調査は、最終投与から 8 週後及び 12 週後に実施）
- 適格であった場合は、長期安全性継続投与試験である D3461C00009 試験（以下、09 試験）に移行する

2.7.6.2.7.1.3 対象集団及び患者数

中等症から重症の自己抗体陽性の SLE 患者（18～70 歳）合計 450 例を対象とした。

主要評価項目の SRI(4)達成率が、プラセボ群及びアニフロルマブ 300 mg 群でそれぞれ 39%及び 63%と仮定すると、各群 180 例で、群間差がないという仮説を棄却するための検出力が 99%以上であった（両側α =0.05）。プラセボ群及びアニフロルマブ 300 mg 群の SRI(4)の最小検出可能差異は、約 10%であった。

2.7.6.2.7.1.4 治験薬の用量及び投与方法

アニフロルマブ 150 mg、300 mg、又はプラセボを Q4W で合計 13 回（投与 48 週目まで）投与した。治験薬は輸液ポンプを用い 30 分間以上かけて点滴 IV 投与した。

2.7.6.2.7.1.5 試験期間

09 試験に参加しなかった患者：約 64 週間（スクリーニング期間及び追跡調査期間を含む）

09 試験に参加した患者：約 56 週間（スクリーニング期間を含む）

2.7.6.2.7.1.6 解析方法

本試験の有効性解析の estimand は、最大解析対象集団（FAS）を対象として、最初に割り付けられ投与された治験薬の効果を反映した、投与 52 週目における SRI(4)で評価した全体的な疾患活動性がベースラインから低下した患者の割合であった。これは、疾患活動性の低下と中間事象を組み合わせた 2 値の複合評価項目で、以下の評価基準をすべて満たした場合に SRI(4)を達成したと判断した。

1 SLEDAI-2K スコアがベースラインから 4 点以上改善（減少）している
2 BILAG-2004 で、ベースラインと比較して新たなカテゴリーA の臓器系が 1 つ以上、又は新たなカテゴリーB の臓器系が 2 つ以上ない

3 Physician’s global assessment（PGA）がベースラインから悪化していない（悪化は、0～3点の視覚的評価スケールでベースラインから 0.30 点以上の増加と定義）

4 治験薬の投与を中止していない

5 評価前に治験実施計画書（CSP）で許容された上限を超えて使用制限薬を使用していない

帰無仮説は、SRI(4)達成率がアニフロルマブ 300 mg 群とプラセボ群で等しいと設定した。対立仮説は、SRI(4)達成率がアニフロルマブ 300 mg 群とプラセボ群で異なると設定した。

H0：SRI(4)達成率の差（アニフロルマブ 300 mg 対［vs］プラセボ）= 0

Ha：SRI(4)達成率の差（アニフロルマブ 300 mg vs プラセボ）≠ 0

無作為割付けに用いた層別因子に基づき層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いて、アニフロルマブ 300 mg 群の SRI(4)達成率をプラセボ群の SRI(4)達成率と比較した。

本試験の主要評価項目及び副次評価項目のいくつかは、「評価前に、使用制限薬を CSP で許容された上限を超えて使用していない」という条件を含む複合評価項目である。投与 52 週目データの固定後、CSP で規定した使用制限薬の規則の一部が CSP で意図したとおりに解析に反映されておらず、実臨床に則していなかったことが判明した。そこで、投与 52 週目の非盲検データからは独立して、臨床的に適切であることを確認するためにすべての種類の薬物療法を見直し、社内外の SLE 専門家による委員会と協議のうえ使用制限薬の規則を改訂した。変更後の使用制限薬の規則を試験データに適用し、事後解析を実施した。詳細については、臨床的有効性 2.7.3.1.2.1.7 項を参照のこと。

2.7.6.2.7.2 結果

2.7.6.2.7.2.1 患者の内訳

本試験には 847 例が組み入れられ、457 例が無作為割付けされた（アニフロルマブ 150 mg 群 93 例、アニフロルマブ 300 mg 群 180 例、プラセボ群 184 例）（05 試験の治験総括報告書 表 9 参照）。無作為割付けされた全例が治験薬を 1 回以上投与され、この集団を FAS とした。

全試験期間で、治験薬の投与を完了した患者の割合は全体で 79.9%（365/457 例）であり、治験薬投与を中止した患者の割合はすべての投与群で同程度であった（アニフロルマブ 150 mg 群 19.4%［18/93 例］、300 mg 群 20.0%［36/180 例］、プラセボ群 20.7%［38/184 例］）。主な治験薬投与の中止理由は、有害事象（アニフロルマブ 150 mg 群 7.5%［7/93 例］、300 mg 群 8.3%［15/180 例］、プラセボ群 4.3%［8/184 例］）、患者の希望（同 4.3%［4/93 例］、7.8%［14/180 例］、7.1%［13/184 例］）、及び有効性欠如（同 3.2%［3/93 例］、1.7%［3/180 例］、4.9%［9/184 例］）であった。試験を完了した患者の割合は全体で 79.4%（363/457 例）であり、試験を中止した患者の割合はすべての投与群で同程度であった（アニフロルマブ 150 mg 群 18.3%［17/93 例］、300 mg 群 18.9%［34/180 例］、プラセボ群 19.0%［35/184 例］）。

全体で 70.9%（324/457 例）の患者が 09 試験に組み入れられた（アニフロルマブ 150 mg 群 74.2%［69/93 例］、300 mg 群 70.0%［126/180 例］、プラセボ群 70.1%［129/184 例］）。

2.7.6.2.7.2.2 人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性

人口統計学的特性、ベースラインの SLE 疾患の特性、疾患に関連する治療特性、既往歴、及び心疾患リスクは、投与群間で概して類似していた（05 試験の治験総括報告書 表 11 及び表 12 参照）。全体の年齢の中央値は 41.0 歳、大部分（92.3%）が女性、71.3%が白人であった。ベースラインの SLEDAI-2K スコアの平均値は 11.3 点であり、組み入れられた患者は中等症から重症の疾患活動性を有していた。

2.7.6.2.7.2.3 有効性

事前に規定した解析による主な有効性の結果を表 11 に、事後解析による主な有効性の結果を表 12 に示す。

投与 52 週目の SRI(4)達成率は、アニフロルマブ 300 mg 群とプラセボ群で統計学的に差がなく（群間差-4.2%、95%信頼区間［CI］：-14.2～5.8、p=0.412）、本試験の主要目的は達成されなかった。主要評価項目について統計学的に有意差が認められなかったため、統計解析計画書に従い、主要な副次評価項目はいずれも正式な検定を実施しなかった。

全体集団の投与 24 週目、及びベースラインの I 型 IFNSG 検査スコアが高値の部分集団（すなわち、アニフロルマブ治療の反応性が高い可能性がある患者集団）の投与 52 週目において、アニフロルマブ 300 mg 群とプラセボ群の SRI(4)達成率の差は、統計学的に有意ではなかった（それぞれ、群間差 0.6%、95%CI：-9.4～10.6、群間差-3.4%、95%CI：-14.4～7.6）。変更した使用制限薬の規則を適用した事後解析（以下、事後解析）では、投与 52 週目の SRI(4)達成率は、アニフロルマブ 150 mg 群及び 300 mg 群ともに事前に規定した解析と比較して数値的に高かったが、プラセボ群とアニフロルマブ 300 mg 群の値は概ね同程度であった。

SLEDAI-2K スコアのより高い判定基準（SRI[7]及び SRI[8]）による SRI 達成率は、事前に規定した解析及び事後解析ともに、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。別の複合評価項目である BICLA（主に BILAG-2004）による全体的な疾患活動性の評価では、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で数値的に高い改善率が認められた（事前に規定した解析：群間差 10.1%、95%CI：0.6～19.7、事後解析：群間差 16.4%、95%CI：6.7～26.2）。

プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群では、数値的に多くの患者で OCS を目標用量まで減量（投与 40 週目で 7.5 mg/日以下、かつ投与 52 週目まで維持）することができた（事前に規定した解析：群間差 8.9%、95%CI：-4.1～21.9、事後解析：群間差 16.7%、95%CI：3.5～29.8）。また、多くの患者で投与 12 週目までに皮膚病変の CLASI 活動性スコアの改善が達成され（事前に規定した解析：群間差 17.0%、95%CI：-0.3～34.3、事後解析：群間差 18.7%、95%CI：1.4～36.0）、投与 52 週目まで維持された。

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は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で数値的に多く、この差は試験期間中一貫して認められた（投与 52 週目において、事前に規定した解析：群間差 14.7%、95%CI：-1.4～30.8、事後解析：群間差 20.7%、95%CI：4.7～36.7）。

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 300 mg 群で数値的に低かった（改善した）（発現率比：0.83、95%CI：0.60～1.14）。投与期間中に 1 つ以上のフレア（それ以前の来院時と比較して、BILAG で新たなカテゴリーA が 1 つ以上、又は新たなカテゴリーB が 2 つ以上と定義）を発現した患者の割合は、アニフロルマブ 300 mg 群で 36.1%、プラセボ群で 43.5%であった。

表 11　　事前に規定した解析による主な有効性の結果（Full analysis set）

					Comparison with placebo				
Endpoint	Type of estimate	Treatment group	Responder[a]	Estimate	Estimate	95% CI	Unadjusted p-value	Adjusted p-value	Significant following multiplicity
Primary									
SRI(4) at Week 52	Response rate	Anifrolumab 150 mg (N=93)	35	37.6					
		Anifrolumab 300 mg (N=180)	65	36.2	-4.2	-14.2, 5.8	0.412		No
		Placebo (N=184)	74	40.4					
Key secondary									
SRI(4) at Week 52 in IFN test-high subjects	Response rate	Anifrolumab 150 mg (N=76)	30	39.5					
		Anifrolumab 300 mg (N=148)	53	35.9	-3.4	-14.4, 7.6	0.549	NA	NA
		Placebo (N= 151)	59	39.3					
Maintained OCS reduction at Week 52	Response rate	Anifrolumab 150 mg (N=48)	17	35.2					
		Anifrolumab 300 mg (N=103)	42	41.0	8.9	-4.1, 21.9	0.180	NA	NA
		Placebo (N=102)	33	32.1					
CLASI response at Week 12	Response rate	Anifrolumab 150 mg (N=30)	15	50.0					
		Anifrolumab 300 mg (N=58)	24	41.9	17.0	-0.3, 34.3	0.054	NA	NA
		Placebo (N=54)	14	24.9					
SRI(4) at Week 24	Response rate	Anifrolumab 150 mg (N=93)	34	36.6					
		Anifrolumab 300 mg (N=180)	74	41.5	0.6	-9.4, 10.6	0.905	NA	NA
		Placebo (N=184)	75	40.9					
Annual flare rate through week 52[b]	Annualized rate	Anifrolumab 150 mg (N=93)	36	0.62					
		Anifrolumab300 mg (N=180)	65	0.60	0.83[b]	0.60, 1.14	0.258	NA	NA
		Placebo (N=184)	80	0.72					

Source: Table 11.2.1

[a] Number of responders, except for Annual flare rate, where number of patients with at least one flare is presented.

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

For information on what constitutes a response for each variable and about details of the analysis used, consult the relevant sections in the SAP (see Appendix 12.1.9) or corresponding tables within this document.

CI confidence interval; CLASI Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index; IFN interferon; N number of subjects in treatment group; NA not applicable; OCS oral corticosteroids; SAP statistical analysis plan; SRI Systemic Lupus Erythematosus Responder Index.

表 12　　事後解析による主な有効性の結果（Full analysis set）

					Comparison with placebo				
Endpoint	Type of estimate	Treatment group	Responder[a]	Estimate	Estimate	95% CI	Unadjusted p-value	Adjusted p-value	Significant following multiplicity
Primary									
SRI(4) at Week 52	Response rate	Anifrolumab 150 mg (N=93)	45	48.4					
		Anifrolumab 300 mg (N=180)	84	46.9	3.9	-6.3, 14.1	0.455	NA	NA
		Placebo (N=184)	79	43.0					
Key secondary									
SRI(4) at Week 52 in IFN test-high subjects	Response rate	Anifrolumab 150 mg (N=76)	40	52.6					
		Anifrolumab 300 mg (N=148)	71	48.2	6.4	-4.8, 17.7	0.261	NA	NA
		Placebo (N= 151)	63	41.8					
Maintained OCS reduction at Week 52	Response rate	Anifrolumab 150 mg (N=48)	24	49.6					
		Anifrolumab 300 mg (N=103)	50	48.8	16.7	3.5, 29.8	0.013	NA	NA
		Placebo (N=102)	33	32.1					
CLASI response at Week 12	Response rate	Anifrolumab 150 mg (N=30)	16	53.3					
		Anifrolumab 300 mg (N=58)	25	43.6	18.7	1.4, 36.0	0.034	NA	NA
		Placebo (N=54)	14	24.9					
SRI(4) at Week 24	Response rate	Anifrolumab 150 mg (N=93)	40	43.1					
		Anifrolumab 300 mg (N=180)	83	46.4	3.3	-6.7, 13.4	0.515	NA	NA
		Placebo (N=184)	79	43.1					
Annual flare rate through week 52[b]	Annualized rate	Anifrolumab 150 mg (N=93)	36	0.62					

表 12　　事後解析による主な有効性の結果（Full analysis set）

					Comparison with placebo				
Endpoint	Type of estimate	Treatment group	Responder[a]	Estimate	Estimate	95% CI	Unadjusted p-value	Adjusted p-value	Significant following multiplicity
		Anifrolumab 300 mg (N=180)	65	0.60	0.83[b]	0.60, 1.14	0.258	NA	NA
		Placebo (N=184)	80	0.72					

Source: Table 11.2.1a

[a] Number of responders, except for Annual flare rate, where number of patients with at least one flare is presented.

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

For information on what constitutes a response for each variable and about details of the analysis used, consult the relevant sections in the SAP (see Appendix 12.1.9) or corresponding tables within this document.

CI confidence interval; CLASI Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index; IFN interferon; N number of subjects in treatment group; NA not applicable; OCS oral corticosteroids; SAP statistical analysis plan; SRI Systemic Lupus Erythematosus Responder Index.

2.7.6.2.7.2.4 薬物動態、薬力学、及び抗薬物抗体

アニフロルマブの薬物動態は、150 mg と 300 mg の用量間で非線形であった。初回投与後の血清中濃度は概ね用量比例的に増加したが、投与 24 週目のトラフ濃度は用量比を上回る増加を示した。血清中濃度は、すべての来院時において、ベースラインの I 型 IFNGS 検査スコアが低値の患者と比較して高値の患者で低かった。

ベースラインの I 型 IFNGS 検査スコアが高値の患者において、21 遺伝子による I 型インターフェロン（IFN）誘導遺伝子発現薬力学（PD）マーカー（INF PD sigunature）はアニフロルマブ 150 mg 又は 300 mg の初回投与後から低下し、アニフロルマブ 300 mg 群の方が低下率は高く、また投与期間（52 週間）を通して維持された。

全体として、アニフロルマブ 150 mg 群及び 300 mg 群で抗薬物抗体（ADA）を発現した患者（ベースライン後に ADA が陽転した患者）、及び持続的に ADA 陽性の患者（最初と最後の陽性の間が 16 週以上で、2 つ以上の評価時点で ADA 陽性の患者）の割合は低く、プラセボ群と同程度であった（ADA を発現した患者の割合：アニフロルマブ 150 mg 群 2.2%及び 300 mg 群 2.9% vs プラセボ群 3.9%、持続的に ADA 陽性の患者の割合：同 0%及び 1.8% vs 2.3%）。このことは、アニフロルマブに対する ADA の特異的誘導がほとんどないことを示唆している。

2.7.6.2.7.2.5 安全性

治験薬を 48 週間以上投与した患者の割合は、すべての投与群で同程度であった（すべての投与群で 81%以上）。

アニフロルマブ 150 mg 及び 300 mg 投与の忍容性は良好であり、有害事象の大部分は非重篤であり、重症度は軽度又は中等度であった（05 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.1.1 参照）。投与期間の有害事象の発現割合は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 150 mg 群及び 300 mg 群で高かった（アニフロルマブ 150 mg 群 84.9%［79/93 例］及び 300 mg 群 89.4%［161/180 例］vs プラセボ群 78.3%［144/184 例］）。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 150 mg 群及びアニフロルマブ 300 mg 群で高かった（アニフロルマブ 150 mg 群 5.4%［5/93 例］及び 300 mg 群 6.1%［11/180 例］vs プラセボ群 2.7%［5/184 例］）。重篤な有害事象の発現割合は、すべての投与群間で同程度であった（アニフロルマブ 150 mg 群 10.8%［10/93 例］及び 300 mg 群 13.9%［25/180 例］vs プラセボ群 16.3%［30/184 例］）（05 試験の治験総括報告書 表 34 参照）。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、アニフロルマブ 150 mg 群では全身性エリテマトーデス 2 例、300 mg 群では全身性エリテマトーデス 3 例、肺炎 3 例、喘息 2 例、胸痛 2 例、プラセボ群では全身性エリテマトーデス 3 例、心房細動 2 例であった。死亡例は 2 例（1 例はアニフロルマブ 300 mg 投与中の肺炎、1 例は追跡調査期間中のプラセボ群の脳炎）であり、いずれも治験薬との関連性なしと判断された。治験薬との関連性ありと判断された有害事象は、アニフロルマブ 150 mg 群 35.5%（33/93 例）及び 300 mg 群 30.6%（55/180 例）vs プラセボ群 22.8%（42/184 例）に認められた（05 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.1.8 参照）。

投与期間中、アニフロルマブ群で発現割合の高かった有害事象は、上咽頭炎、上気道感染、及び尿路感染であった（表 13 参照）。アニフロルマブ群での注入に伴う一時的な有害事象は、非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、アニフロルマブの忍容性は概ね良好であった。重篤な有害事象であるアナフィラキシーが 1 例（アニフロルマブ 150 mg 群）に発現し、治験薬の投与を中止した。帯状疱疹については、プラセボ群と比較してアニフロルマブ群で発現割合が高かったが（アニフロルマブ 150 mg 群 5.4%［5/93 例］及び 300 mg 群 5.6%［10/180 例］vs プラセボ群 1.6%［3/184 例］）、いずれも非重篤であった。他の感染に関する注目すべき有害事象（すなわち、日和見感染以外の重篤な感染症、日和見感染、結核、及びインフルエンザ）については、発現割合は低く、すべての投与群間で同程度であった。悪性疾患については、重篤な有害事象とし

て、投与期間中に浸潤性乳癌 1 例（アニフロルマブ 150 mg 群）及び追跡調査期間中に浸潤性乳管癌 1 例（アニフロルマブ 300 mg 群）が認められた。主要心血管イベントは、非致死的心筋梗塞 1 例（アニフロルマブ 150 mg 群）のみであった。

臨床検査、バイタルサイン、心電図、及び身体所見については、臨床的に重要な傾向は認められなかった。試験期間中に臨床的に重要な異常を有する可能性のある患者はほとんどいなかった。うつ病の指標に臨床的に意味のある変化は認められなかった。自殺念慮が認められた患者はほとんどいなかった。

表 13　　投与期間中にいずれかの群で 5%以上の発現割合で認められた有害事象（Full analysis set）

	Anifrolumab 150 mg (N=93)		Anifrolumab 300 mg (N=180)		Total Anifrolumab (N=273)		Placebo (N=184)	
Preferred Term	Number (%) of subjects	Event rate (per 100 subject years)	Number (%) of subjects	Event rate (per 100 subject years)	Number (%) of subjects	Event rate (per 100 subject years)	Number (%) of subjects	Event rate (per 100 subject years)
上咽頭炎	14 (15.1)	16.8	36 (20.0)	22.4	50 (18.3)	20.5	22 (12.0)	13.3
上気道感染	16 (17.2)	19.2	22 (12.2)	13.7	38 (13.9)	15.6	18 (9.8)	10.9
尿路感染	9 (9.7)	10.8	22 (12.2)	13.7	31 (11.4)	12.7	27 (14.7)	16.4
注入に伴う反応	9 (9.7)	10.8	16 (8.9)	10.0	25 (9.2)	10.2	13 (7.1)	7.9
気管支炎	7 (7.5)	8.4	16 (8.9)	10.0	23 (8.4)	9.4	10 (5.4)	6.1
頭痛	6 (6.5)	7.2	17 (9.4)	10.6	23 (8.4)	9.4	16 (8.7)	9.7
咽頭炎	6 (6.5)	7.2	12 (6.7)	7.5	18 (6.6)	7.4	13 (7.1)	7.9
帯状疱疹	5 (5.4)	6.0	10 (5.6)	6.2	15 (5.5)	6.1	3 (1.6)	1.8
過敏症	4 (4.3)	4.8	11 (6.1)	6.8	15 (5.5)	6.1	2 (1.1)	1.2
咳嗽	2 (2.2)	2.4	11 (6.1)	6.8	13 (4.8)	5.3	7 (3.8)	4.2
下痢	8 (8.6)	9.6	5 (2.8)	3.1	13 (4.8)	5.3	13 (7.1)	7.9
副鼻腔炎	5 (5.4)	6.0	8 (4.4)	5.0	13 (4.8)	5.3	13 (7.1)	7.9
嘔吐	4 (4.3)	4.8	9 (5.0)	5.6	13 (4.8)	5.3	4 (2.2)	2.4
関節痛	2 (2.2)	2.4	10 (5.6)	6.2	12 (4.4)	4.9	3 (1.6)	1.8
背部痛	2 (2.2)	2.4	10 (5.6)	6.2	12 (4.4)	4.9	13 (7.1)	7.9
うつ病	7 (7.5)	8.4	5 (2.8)	3.1	12 (4.4)	4.9	5 (2.7)	3.0
悪心	3 (3.2)	3.6	9 (5.0)	5.6	12 (4.4)	4.9	13 (7.1)	7.9
肺炎	5 (5.4)	6.0	7 (3.9)	4.4	12 (4.4)	4.9	3 (1.6)	1.8
胃腸炎	5 (5.4)	6.0	5 (2.8)	3.1	10 (3.7)	4.1	3 (1.6)	1.8
消化不良	6 (6.5)	7.2	3 (1.7)	1.9	9 (3.3)	3.7	5 (2.7)	3.0

Data derived from Table 11.3.2.1.7
Percentages are based upon all subjects in the full analysis set.

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

Adverse events are coded using MedDRA version 21.0.

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

Multiple occurrences of an AE in 1 subject in a preferred term will only be counted once.

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

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

2.7.6.2.7.3 結論

標準治療を実施中の中等症から重症の疾患活動性を有する自己抗体陽性 SLE 患者（18～70歳）を対象に、アニフロルマブ 150 mg 又は 300 mg を Q4W で IV 投与した本試験から以下の結論が得られた。

- 本試験では、主要評価項目は達成されなかった。アニフロルマブ 300 mg とプラセボの SRI(4)達成率には、統計学的に有意な差はなかった。
  - 事前に規定した解析及び使用制限薬の規則を変更した事後解析のいずれでも、SLEDAI-2K スコアの高い SRI（SRI[7]及び SRI[8]）及び BICLA で、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で数値的に高い改善率が認められ、これはステロイドの目標値への減量、皮膚病変活動性、圧痛関節数と腫脹関節数の評価でも同様であった。
- アニフロルマブ 300 mg 投与により、I 型 IFN PD signature は速やかに低下し、その後維持された。
- アニフロルマブ 150 mg 及び 300 mg の Q4W での IV 投与の忍容性は良好であり、許容可能な安全性プロファイルが確認された。

2.7.6.2.8 第 III 相国際共同試験（D3461C00004［TULIP2］）

2.7.6.2.8.1 試験方法

治験の標題	活動性全身性エリテマトーデス（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第 III 相多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検試験
治験期間	最初の患者の組入れ日：2015 年 7 月 9 日 最後の患者の来院日：2018 年 ■ 月 ▌ 日
開発フェーズ	第 III 相
実施施設	15 カ国、119 施設（日本含む）

2.7.6.2.8.1.1 目的

主要目的

投与 52 週目に BICLA を達成した被験者の割合（達成率）の差に基づき、疾患活動性におけるアニフロルマブのプラセボに対する効果を評価する。

主な副次目的

以下のアニフロルマブのプラセボに対する効果を評価する。

- I 型インターフェロン誘導遺伝子発現（IFNGS）検査スコア高値の部分集団における投与 52 週目の BICLA 達成率
- ベースラインの経口コルチコステロイド（OCS）用量が prednisone（日本ではプレドニゾロンを使用）10 mg/日相当量以上の部分集団において、投与 40 週目で OCS 用量 7.5 mg/日相当量以下に減量し、投与 52 週目まで 7.5 mg/日相当量以下を維持している患者の割合
- 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

- ベースラインにおいて腫脹関節数が 6 カ所以上及び圧痛関節数が 6 カ所以上確認され、投与 52 週目において腫脹関節数及び圧痛関節数がベースラインから 50%以上減少した患者の割合
- 52 週間の SLE フレアの年間発現率

その他の目的及び評価項目の詳細は、D3461C00004 試験（04 試験）の治験総括報告書 4.2 項を参照のこと。

なお、治験依頼者は、主要及び重要な副次評価項目を再評価し、治験実施計画書を改訂した。投与 52 週目の主要評価項目は、SRI が 4 点以上改善（SRI(4)）に代わり、BICLA の達成率に変更した。変更の経緯については、臨床的有効性 2.7.3 の 1.2.1.7 項を参照のこと。

2.7.6.2.8.1.2 試験デザイン

本試験は、標準治療を実施中の中等症から重症の疾患活動性を有する自己抗体陽性の SLE 患者（18～70 歳）を対象に、アニフロルマブ 300 mg を静脈内投与したときのプラセボに対する有効性及び安全性を評価する第 III 相、多施設、国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。

適格例を 1：1 の割合でアニフロルマブ 300 mg の用量又はプラセボに無作為割付けし、4 週ごとに 1 回投与（Q4W）で合計 13 回静脈内投与（48 週まで）し、52 週来院時に主要評価項目を評価した。投与 52 週目に患者は、以下のいずれかを選択することができた。有効性及び安全性の評価は、52 週の投与期間中に毎月実施した。

- 本試験を更に 8 週間継続し、治験薬の最終投与後 12 週間の安全性追跡調査を完了する（追跡調査は、最終投与から 8 週後及び 12 週後に実施）
- 適格であった場合は、長期安全性継続投与試験（D3461C00009［09 試験］）に移行する

2.7.6.2.8.1.3 対象集団及び患者数

中等症から重症の自己抗体陽性の SLE 患者（18～70 歳）合計 360 例を対象とした。

主要評価項目の BICLA 達成率は、プラセボ群及びアニフロルマブ群でそれぞれ 30%及び 46%と仮定すると、各群 180 例で群間差がないという仮説を棄却するための検出力が約 88%であった（両側$\alpha = 0.05$）。プラセボ群及びアニフロルマブ群の BICLA の最小検出可能差異は、約 10%であった。

2.7.6.2.8.1.4 治験薬の用量及び投与方法

アニフロルマブ 300 mg の用量又はプラセボを Q4W で合計 13 回（48 週まで）投与した。治験薬は輸液ポンプを用い 30 分間以上かけて点滴静注した。

2.7.6.2.8.1.5 試験期間

09 試験に参加しなかった患者：約 64 週間（スクリーニング期間及び追跡調査期間を含む）

09 試験に参加した患者：約 56 週間（スクリーニング期間を含む）

2.7.6.2.8.1.6 解析方法

主要な有効性解析の estimand は、最大解析対象集団（FAS）での投与 52 週目のアニフロルマブ群とプラセボ群との BICLA 達成率の差である。BICLA 達成は、2 値の複合評価項目で記録し、BILAG により測定された疾患活動性のベースラインからの改善、SLEDAI-2K と Physician’s global assessment（PGA）の悪化なし、及び計画された治療の遵守と定義した。

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 視覚的評価スケール（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。

帰無仮説として BICLA 達成率がアニフロルマブ群とプラセボ群で等しいと仮定し、対立仮説として、BICLA 達成率がアニフロルマブ群とプラセボ群で異なると以下のように設定した。

H0：BICLA 達成率における差（アニフロルマブ対［vs］プラセボ）＝0

Ha：BICLA 達成率における差（アニフロルマブ vs プラセボ）≠0

無作為割付けに用いた項目での層別化に基づき Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）法を用いて、アニフロルマブ群の BICLA 達成率を、プラセボ群の BICLA 達成率と比較した。解析方法の詳細については、臨床的有効性 2.7.3 の 1.2.1.8 項を参照のこと。

2.7.6.2.8.2 結果

2.7.6.2.8.2.1 患者の内訳

本試験には 649 例が組み入れられ、365 例（アニフロルマブ群 181 例、プラセボ群 184 例）が無作為割付けされた（04 試験の治験総括報告書 表 9 を参照）。少なくとも 1 回治験薬を投与された 362 例（アニフロルマブ群 180 例、プラセボ群 182 例）を FAS とした。

全試験期間で、治験薬の投与を完了した患者の割合は、全体で 78.2%（283/362 例）であり、治験薬の投与を中止した患者は、プラセボ群に比較してアニフロルマブ群で少なかった（アニフロルマブ群 15.0%［27/180 例］、プラセボ群 28.6%［52/182 例］）。主な治験薬の投与の中止理由は、患者の希望（アニフロルマブ群 3.9%［7/180 例］、プラセボ群 8.8%［16/182 例］）、有害事象（同 2.8%［5/180 例］、7.7%［14/182 例］）、有効性欠如（同 1.1%［2/180 例］、6.6%［12/182 例］）等であった。試験を完了した患者の割合は、全体で 80.7%（292/362 例）であり、試験を中止した患者は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ群で少なかった（アニフロルマブ群 13.3%［24/180 例］、プラセボ群 25.3%［46/182 例］）。

全体で 65.5%（237/362 例）が 09 試験に組み入れられた（アニフロルマブ群 73.9%［133/180 例］、プラセボ群 57.1%［104/182 例］）。

2.7.6.2.8.2.2 人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性

人口統計学的特性、ベースラインの SLE 疾患の特性、疾患に関連する治療特性、既往歴や心疾患リスクは、投与群間で概して類似していた（04 試験の治験総括報告書 表 11、表 12 を参照）。全体の年齢の中央値は 43.0 歳、大部分（93.4%）が女性、59.9%が白人であった。ベースラインでは、SLEDAI-2K スコアの平均値は 11.5 点、SLEDAI-2K スコアが 10 点以上の患者は 71.8%、BILAG-2004 スコアの平均値は 18.8 点、PGA の中央値は 1.70 点であり、組み入れられた患者は中等症から重症の疾患活動性を有していた。

2.7.6.2.8.2.3 有効性

主な有効性の結果を表 14 に示す。

投与 52 週目における BICLA 達成率は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ群で統計学的に有意に高く（47.8% vs 31.5%、群間差 16.3%、95%信頼区間［CI］：6.3～26.3、p=0.0013）、全体的な疾患活動性に臨床的に意義のあるベネフィットが認められ、本試験の主要目的が達成された。BICLA 達成率の数値的な群間差は、投与 8 週目から認められ、投与期間を通じて維持された。

IFNGS 検査スコアが高値であった患者では、投与 52 週目で BICLA 達成率は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ群で統計学的に有意に高く（群間差 17.3%、95%CI：6.5～28.2、p=0.0022）、臨床的に意義のある全体の疾患活動性の低下が認められ、全体集団の結果と概ね一貫していた。

ベースライン時に 10 mg/日以上の OCS を使用していた患者において、投与 40 週目までに OCS を 7.5 mg/日以下に減量でき、かつ投与 52 週目まで減量を維持できた患者の割合は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ群で統計学的に有意に高く（群間差 21.2%、95%CI：6.8～35.7、p=0.0135）、臨床的に意義のあるベネフィットが認められた。

ベースライン時に CLASI 活動性スコアが 10 点以上であった患者では、投与 12 週目で CLASI 活動性スコアがベースラインから 50%以上減少した患者の割合は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ群で統計学的に有意に高く（群間差 24.0%、95%CI：4.3～43.6、p=0.0392）、臨床的に意義のある差が認められた。

投与 52 週目に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は、アニフロルマブ群とプラセボ群の間で顕著な差は認められなかった（群間差 4.7%、95%CI：-10.6～20.0、p=0.5469）。

52 週を通じた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数値的に低かったが、多重性を考慮した解析の結果、投与群間の差は統計学的に有意ではなかった（群間比 0.67、95%CI：0.48～0.94、p=0.0809）。総追跡期間は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ群で長かった。投与期間中にフレアを発現した患者の割合は、アニフロルマブ群 31.1%、プラセボ群 42.3%であった。フレアの 1 例当たりの平均年間発現率は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ群で数値的に低かった（0.51 vs 0.81）。

表 14　　主な有効性の結果（Full analysis set）

					Comparison with placebo				
Endpoint	Type of estimate	Treatment group	Responder[a]	Estimate	Estimate	95% CI	Unadjusted p-value	Adjusted p-value	Significant following multiplicity
Primary									
BICLA at Week 52	Response rate, %	Anifrolumab 300mg (N=180)	86	47.8	16.3	6.3, 26.3	0.0013		
		Placebo (N=182)	57	31.5					
Key secondary									
BICLA at Week 52 in IFN test-high subjects	Response rate, %	Anifrolumab 300mg (N=150)	72	48.0	17.3	6.5, 28.2	0.0018	0.0022	Yes
		Placebo (N=151)	46	30.7					
Maintained OCS reduction at Week 52	Response rate, %	Anifrolumab 300mg (N=87)	45	51.5	21.2	6.8, 35.7	0.0040	0.0135	Yes
		Placebo (N=83)	25	30.2					
CLASI response at Week 12	Response rate, %	Anifrolumab 300mg (N=49)	24	49.0	24.0	4.3, 43.6	0.0168	0.0392	Yes
		Placebo (N=40)	10	25.0					
Joint reduction at Week 52	Response rate, %	Anifrolumab 300mg (N=71)	30	42.2	4.7	-10.6, 20.0	0.5469	0.5469	No
		Placebo (N=90)	34	37.5					
Annual flare rate through Week 52[b]	Annualised rate	Anifrolumab 300mg (N=180)	56	0.43	0.67[b]	0.48, 0.94	0.0202	0.0809	No
		Placebo (N=182)	77	0.64					

Source: Table 11.2.1.

[a] Number of responders, except for annual flare rate where number of subjects with at least 1 flare are presented.

[b] 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.

For information on what constitutes a response for each variable and about details of the analysis used, consult the relevant sections in the SAP (see Appendix 12.1.9) or corresponding tables within this document.

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; OCS oral corticosteroids; SAP statistical analysis plan.

2.7.6.2.8.2.4 薬物動態、薬力学及び抗薬物抗体

アニフロルマブを反復投与したときの最高血清中薬物濃度に基づく累積係数の中央値（1 日目 vs 48 週目）は、ベースライン時に I 型 IFNGS 検査スコアが高値及び低値であった患者でそれぞれ 1.05 及び 1.08 であった。アニフロルマブを反復静脈内投与したときのトラフ濃度は投与 12 週目までに定常状態に達すると考えられた。

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の割合は、アニフロルマブ群で 83.3%（150/180 例）であった。I 型 IFNGS 検査スコアが低値であった患者と比較して高値であった患者では、血清中アニフロルマブ濃度は全来院時で低かった。投与後の検体採取時刻のばらつきが大きかったため、I 型 IFNGS 検査スコアが高値及び低値であった患者の間の血清中薬物濃度の差について結論付けることができなかった。

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、アニフロルマブの初回投与後に 21 遺伝子による I 型インターフェロン（IFN）誘導遺伝子発現薬力学（PD）マーカー（INF PD signature）の発現が抑制された。INF PD signature の低下は速やかであり、52 週の投与期間を通して維持された。

抗薬物抗体（ADA）を発現した患者（ベースライン後に ADA が陽転した患者又は治療期間中に ADA 抗体価がベースラインから 4 倍以上上昇した患者）の割合は、アニフロルマブ群 0.6%、プラセボ群 5.6%のみで、アニフロルマブに対する ADA の特異的発現はほとんどないことが示された。

2.7.6.2.8.2.5 安全性

アニフロルマブ群では、プラセボ群と比較して治験薬を 48 週間以上投与した患者の割合が高かった（85.6% vs 73.1%）。

アニフロルマブの忍容性は良好であり、有害事象の大部分は非重篤であり、重症度は軽度又は中等度であった（04 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.1.1 を参照）。投与期間中の有害事象の発現割合は、アニフロルマブ群ではプラセボ群と比較して高かった（アニフロルマブ群 88.3%［159/180 例］vs プラセボ群 84.1%［153/182 例］）。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、アニフロルマブ群ではプラセボ群と比較して低かった（2.8%［5/180 例］vs 7.7%［14/182 例］）。重篤な有害事象の発現割合は、アニフロルマブ群ではプラセボ群と比較して低かった（8.3%［15/180 例］vs 17.0%［31/182 例］）。死亡に至った有害事象は、アニフロルマブ群の 1 例（肺炎）に認められ、治験薬との関連性ありと判断された。治験薬との関連性ありと判断された有害事象は、アニフロルマブ群 43.9%（79/180 例）、プラセボ群 29.1%（53/182 例）に認められた。

アニフロルマブ群で発現割合の高かった投与期間中の有害事象は、上気道感染、上咽頭炎、注入に伴う反応、気管支炎、及び尿路感染であった（表 15 参照）。アニフロルマブ群での注入に関連する有害事象のほとんどは、非重篤で、軽度又は中等度の重症度であり、アニフロルマブの忍容性は概ね良好であった。アニフロルマブ群でアナフィラキシーの発現例はなく、過敏症の有害事象はほとんど認められなかった（1.1%［2/180 例］）。帯状疱疹については、アニフロルマブ群では、プラセボ群と比較して発現割合が高く（7.2%［13/180 例］vs 1.1%［2/182 例］）、1 件重篤な事象が発現したが、全例が帯状疱疹に対する標準治療によって概ね後遺症なく回復し、治験薬の投与中止に至った事象はなかった。投与期間中の日和見感染以外の重篤な感染症の発現割合は両群でともに低く、試験期間中の日和見感染は報告されなかった。悪性疾患については、重篤な有害事象として、アニフロルマブ群で追跡調査期間中に口唇扁平上皮癌 1 例、プラセボ群で投与期間中に子宮癌 1 例が認められた。主要心血管イベントは、アニフロルマブ群で急性冠動脈症候群 1 例のみであった。

臨床検査、バイタルサイン、心電図、及び身体所見については、臨床的に重要な傾向は認められなかった。試験期間中に臨床的に重要な異常が認められた患者はほとんどいなかった。いずれの群においても、うつ病及び自殺念慮の臨床的に意義のある変化は認められなかった。

表 15　　52 週間の投与期間中にいずれかの群で 5%以上の発現割合で認められた有害事象（Full analysis set）

	Anifrolumab 300mg (N=180)		Placebo (N=182)	
Preferred Term	Number (%) of subjects	Event rate (per 100 subject years)	Number (%) of subjects	Event rate (per 100 subject years)
上気道感染	39 (21.7)	23.5	18 (9.9)	11.6
上咽頭炎	28 (15.6)	16.9	20 (11.0)	12.9
注入に伴う反応	25 (13.9)	15.1	14 (7.7)	9.0
気管支炎	22 (12.2)	13.3	7 (3.8)	4.5
尿路感染	20 (11.1)	12.0	25 (13.7)	16.1
帯状疱疹	13 (7.2)	7.8	2 (1.1)	1.3
副鼻腔炎	12 (6.7)	7.2	9 (4.9)	5.8
関節痛	10 (5.6)	6.0	6 (3.3)	3.9
背部痛	10 (5.6)	6.0	3 (1.6)	1.9
咳嗽	10 (5.6)	6.0	6 (3.3)	3.9
ウイルス性胃腸炎	9 (5.0)	5.4	3 (1.6)	1.9
頭痛	9 (5.0)	5.4	16 (8.8)	10.3
嘔吐	9 (5.0)	5.4	6 (3.3)	3.9

Data derived from: Table 11.3.2.1.7

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

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

Adverse events are coded using MedDRA version 21.0.

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

Multiple occurrences of an AE in 1 subject in a preferred term will only be counted once.

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

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

2.7.6.2.8.3 結論

標準治療を実施中の中等症から重症の疾患活動性を有する自己抗体陽性の SLE 患者を対象に、アニフロルマブ 300 mg を投与した試験から、以下の結論が得られた。

- 投与 52 週目の BICLA 達成率は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ群で統計学的に有意に高く、全体の疾患活動性に臨床的に意義のあるベネフィットが認められた。さらに、ステロイド減量効果及び SLE の皮膚症状の改善にも効果が認められた。
- IFN PD signature の低下は速やかであり、52 週の投与期間を通して維持された。
- アニフロルマブ 300 mg Q4W 投与の忍容性は良好であり、許容可能な安全性プロファイルが確認された。

2.7.6.2.9 第 III 相国際共同試験（D3461C00009）

2.7.6.2.9.1 試験方法

治験の標題	活動性全身性エリテマトーデス（SLE）患者を対象としたアニフロルマブの長期安全性及び忍容性を評価する第 III 相多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検継続試験
治験期間	最初の患者の組入れ日：2016 年 6 月 30 日 最後の患者の来院日：試験継続中
開発フェーズ	第 III 相
実施施設	24 カ国、176 施設（日本含む）

2.7.6.2.9.1.1 目的

主要目的

アニフロルマブを静脈内投与したときの長期的な安全性と忍容性を評価する。

副次目的

該当なし。

探索的目的

- アニフロルマブを静脈内投与したときの長期的な臨床効果パラメータを評価する。
- アニフロルマブを静脈内投与したときの長期的な被験者が報告した健康状態、健康関連 QOL 及びその他の被験者が報告する評価項目を評価する。
- アニフロルマブの長期的な薬物動態（PK）、免疫原性及び薬力学を検討する。
- アニフロルマブが血漿中の炎症バイオマーカー及びその他の遺伝子発現及び/又は蛋白質発現に及ぼす長期的な影響を検討する。

2.7.6.2.9.1.2 試験デザイン

継続中の本試験（09 試験）は、第 III 相 D3461C00004 試験（04 試験）又は D3461C00005 試験（05 試験）において 52 週間の二重盲検投与期間を完了した中等症から重症の SLE 患者を対象に、アニフロルマブ 300 mg を 4 週ごとに 1 回（Q4W）静脈内投与したときのプラセボに対する長期安全性及び忍容性を評価する第 III 相、多施設、国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、長期継続試験である。

04 試験又は 05 試験の 52 週間の投与期間を完了し、継続して治験に参加する意思があり、本試験の適格性基準を満たす患者が本試験に参加した。本試験の投与群割付けは、音声/ウェブ自動応答システムのアルゴリズムに従い、アニフロルマブ 300 mg 群又はプラセボ群に 4：1 の割合で行った。

- 先行試験でアニフロルマブ 300 mg を静脈内投与されていた患者は、引き続き盲検下でアニフロルマブ 300 mg を継続した。
- 先行試験でアニフロルマブ 150 mg を静脈内投与されていた患者は盲検下でアニフロルマブ 300 mg 投与に切り替えた。
- 先行試験でプラセボを静脈内投与されていた患者は盲検下でアニフロルマブ 300 mg 又はプラセボに 1：1 の割合で再度無作為に割り付けた。

試験デザインの詳細は、09 試験の治験総括報告書 9.1 項を参照のこと。

以降に示す結果は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフまでに得られた情報に基づく。

2.7.6.2.9.1.3 対象集団及び患者数

本試験は、第 III 相試験（04 試験又は 05 試験）において 52 週間の二重盲検投与期間を完了した成人患者を対象とした。04 試験又は 05 試験の無作為割付け時点において患者は中等症から重症の SLE を有することとされたが、本試験では開始時の SLE 重症度に関する基準は設けなかった。

患者は本試験期間中、標準治療を継続する。標準治療として用いている免疫抑制薬（経口コルチコステロイドを含む）の用量の変更、又は新たな追加は治験担当医師の判断により可能である。

2.7.6.2.9.1.4 治験薬の用量及び投与方法

治験薬は輸液ポンプを用い 30 分間以上かけて点滴静注する。アニフロルマブ 300 mg の用量又はプラセボを Q4W で合計 39 回投与する。

2.7.6.2.9.1.5 試験期間

本試験の投与期間は 156 週間（最終投与は第 152 週）であり、その後 8 週間（最終投与から 12 週間）の追跡調査を行う。

2.7.6.2.9.1.6 解析方法

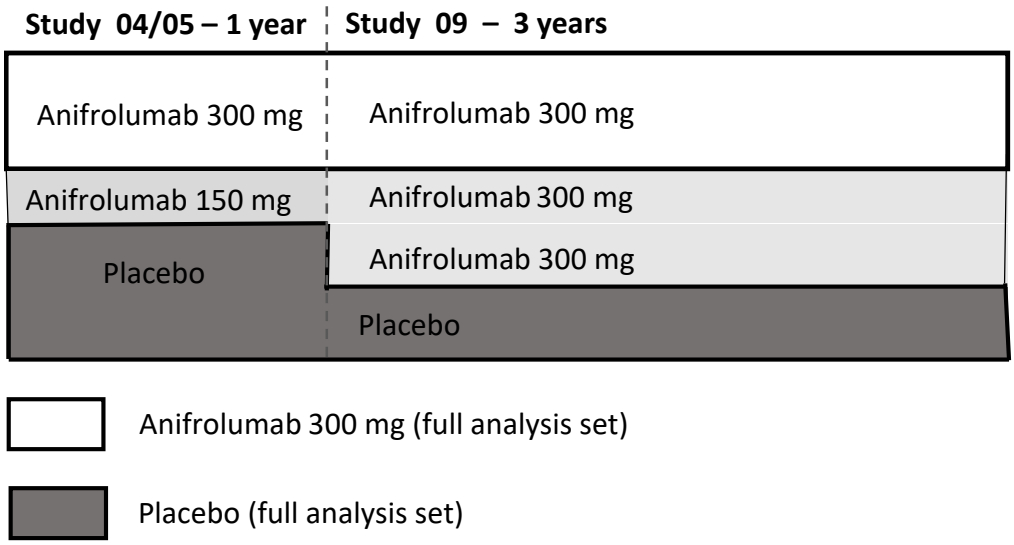
解析対象集団

最大解析対象集団（FAS）及び 09 試験解析対象集団（09 試験 FAS）の 2 つを設けた。

FAS

FAS の対象患者は、本試験への参加又は不参加にかかわらず、先行試験（04 試験及び 05 試験）においてアニフロルマブ 300 mg 群又はプラセボ群に割り付けられ、少なくとも 1 回治験薬の投与を受けたすべての患者とした。FAS を用いた解析の対象としたデータは、先行試験の開始から本試験の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフまでに得られたアニフロルマブ 300 mg 群及びプラセボ群のすべてのデータとした。ただし、先行試験でプラセボ群に割り付けられ、本試験でアニフロルマブ 300 mg 群に再割付けされた患者は先行試験のプラセボ投与時のデータのみを用いた（図 1）。

図 1　　最大解析対象集団（FAS）

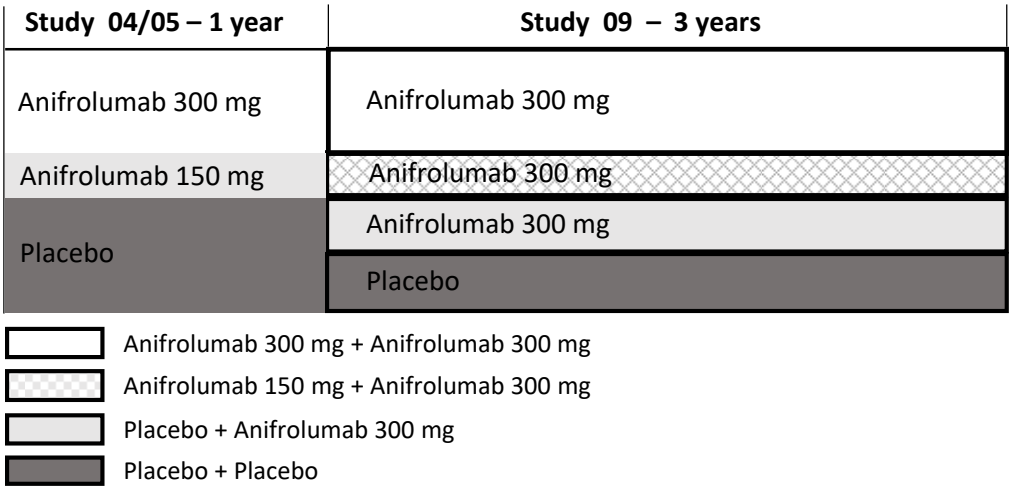


Source: CSR Figure 2
Patients randomized to 150 mg in study 05 are not included in the full analysis set.

09 試験 FAS

09 試験 FAS の対象患者は本試験で割り付けられ少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた患者とし、対象としたデータは本試験の開始から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフまでに得られたすべてのデータとした（図 2）。

図 2　　09 試験の最大解析対象集団（09 試験 FAS）



Source: CSR Figure 3

解析

主要な解析として、FAS を用いて、プラセボ群と比較したときのアニフロルマブ 300 mg 群の長期安全性を先行試験から本試験までのデータに基づき評価した。

補足的な解析として、09 試験 FAS を用いて、本試験の期間中に得られたデータに基づき、先行試験及び本試験の投与群を組合せた複合投与群による群間比較を示した。

有害事象について、記述統計量及び定性的評価の要約を示し、曝露期間で補正した発現率（EAIR）及び累積発現率を算出した。重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、死亡、及び注目すべき有害事象について、EAIR に基づき、累積発現率及びリスク差、並びにその 95%信頼区間（CI）を示した。

有効性評価項目として、Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000（SLEDAI-2K）、Physician Global Assessment（PGA）及び Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index（SDI）の各スコアの要約統計量を Visit 毎に示した。

解析方法の詳細は、09 試験の治験総括報告書 9.8 項を参照のこと。

2.7.6.2.9.2 結果

2.7.6.2.9.2.1 患者の内訳

FAS

FAS の内訳は、アニフロルマブ 300 mg 群が 360 例、プラセボ群が 365 例であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点でアニフロルマブ 300 mg 群の 187 例及びプラセボ群の 61 例が治験薬の投与を継続していた。投与中止していた患者は、アニフロルマブ 300 mg 群 129 例、プラセボ群 142 例の計 271 例であった。

09 試験 FAS

アニフロルマブ 300 mg 群 443 例及びプラセボ群 113 例の計 556 例が 09 試験において少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた。この他に 3 例が 09 試験に登録されたが、治験薬投与に至らなかった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに 09 試験の 156 週間の治験薬投与期間を完了した患者は 10 例（1.8%）であり、369 例（66.4%）が治験薬の投与を継続し、177 例（31.8%）が治験薬の投与を中止した。

患者の内訳の詳細は、09 試験の治験総括報告書 10 項を参照のこと。

2.7.6.2.9.2.2 安全性

FAS

FAS における累積曝露期間（先行試験の無作為割付けから 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフまで）はアニフロルマブ 300 mg が 872.8 人・年、プラセボ群が 525.8 人・年であった。アニフロルマブ 300 mg 群では、52 週以上が 294 例（81.7%）、104 週（2 年）以上が 237 例（65.8%）、156 週（3 年）以上が 161 例（44.7%）であった。アニフロルマブ 300 mg 群の総曝露期間がプラセボ群と比較して長い理由の一つは、先行試験でプラセボ群に割り付けられた患者が本試験において 1：1 にアニフロルマブ 300 mg 又はプラセボに再割付けされる試験デザインによるものであった。

有害事象全体の EAIR は、プラセボ群（208.8/100 人・年）と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で高かった（232.6/100 人・年）（表 16）。有害事象の多くは軽度又は中等度であった。重篤な有害事象の EAIR はプラセボ群（17.2/100 人・年）と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で低かった（10.1/100 人・年）（リスク差-7.1、95%CI -11.2, -3.2）。死亡は各群 3 例の計 6 例であった。投与中止に至った有害事象の EAIR は両群ともに低く、同程度であった（アニフロルマブ 300 mg 群 2.6/100 人・年、プラセボ群 4.2/100 人・年）。治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象はプラセボ群と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で多かった。

アニフロルマブ 300 mg 群で発現割合の高かった（10%以上）有害事象は、上咽頭炎（26.4%）、上気道感染（26.1%）、尿路感染（20.6%）、気管支炎（18.6%）、注入に伴う反応（14.4%）、頭痛（11.7%）、及び帯状疱疹（11.1%）であった。プラセボ群で発現割合の高かった（10%以上）有害事象は、尿路感染（16.2%）、上咽頭炎（14.0%）、上気道感染（13.2%）、及び頭痛（10.7%）であった（表 16）。

投与期間中における帯状疱疹の EAIR は、プラセボ群（2.2/100 人・年）と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で高かった（5.2/100 人・年）（リスク差 3.0、95%CI 0.9, 5.0）。本試験で活動性結核の報告はなかったが、潜伏結核の EAIR は、プラセボ群（0.6/100 人・年）と比較してアニフロルマブ 300 mg 群で高かった（2.1/100 人・年）（インターフェロンγ遊離試験の結果が陽性であった場合に潜伏結核として報告した）。その他の注目すべき有害事象の EAIR は、アニフロルマブ 300 mg 群及びプラセボ群で同程度であった。

FAS において、臨床的に重要な臨床検査値の傾向はみられなかった。臨床的に重要となりうる臨床検査値の異常はわずかであった。

09 試験 FAS

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに報告された有害事象の EAIR は、アニフロルマブ 300 mg +アニフロルマブ 300 mg 群 130.5/100 人・年、プラセボ+プラセボ群 134.6/100 人・年であった（表 17）。有害事象の多くは軽度又は中等度であった。重篤な有害事象の EAIR は、アニフロルマブ 300 mg +アニフロルマブ 300 mg 群 9.3/100 人・年、プラセボ+プラセボ群 13.9/100 人・年であった。本試験における死亡は、アニフロルマブ 300 mg +アニフロルマブ 300 mg 群 2 例、プラセボ+プラセボ群 1 例、及びアニフロルマブ 150 mg +アニフロルマブ 300 mg 群 1 例の計 4 例であった。

データカットオフまでの注目すべき有害事象の EAIR は、投与群間で概して同様であった。

安全性の詳細は、09 試験の治験総括報告書 12 項を参照のこと。

表 16　　投与期間中にいずれかの群で 5%以上の発現割合で認められた有害事象（Full analysis set）

System Organ Class Preferred Term	Anifrolumab 300 mg (N = 360)				Placebo (N = 365)			
	n (%) Patients	Adjusted cumulative proportion (%)	Exposure years	EAIR (per 100 PY)	n (%) Patients	Adjusted cumulative proportion (%)	Exposure years	EAIR (per 100 PY)
Patients with any AE	336 (93.3)	93.3	144.4	232.6	316 (86.6)	86.6	151.4	208.8
感染症および寄生虫症	288 (80.0)	80.0	267.7	107.6	235 (64.4)	64.4	256.5	91.6
上咽頭炎	95 (26.4)	26.4	689.6	13.8	51 (14.0)	14.0	477.4	10.7
上気道感染	94 (26.1)	26.1	702.8	13.4	48 (13.2)	13.1	459.5	10.4
尿路感染	74 (20.6)	20.6	744.7	9.9	59 (16.2)	16.2	463.6	12.7
気管支炎	67 (18.6)	18.6	752.3	8.9	24 (6.6)	6.6	508.4	4.7
帯状疱疹	40 (11.1)	11.1	816.5	4.9	11 (3.0)	3.0	511.5	2.2
副鼻腔炎	34 (9.4)	9.5	800.5	4.2	22 (6.0)	6.0	504.7	4.4
口腔ヘルペス	26 (7.2)	7.2	820.4	3.2	14 (3.8)	3.8	508.1	2.8
咽頭炎	25 (6.9)	7.0	830.0	3.0	20 (5.5)	5.5	504.7	4.0
肺炎	21 (5.8)	5.8	845.1	2.5	15 (4.1)	4.1	513.0	2.9
インフルエンザ	20 (5.6)	5.6	846.8	2.4	11 (3.0)	3.0	517.7	2.1
潜伏結核	18 (5.0)	5.0	848.9	2.1	3 (0.8)	0.8	522.6	0.6
筋骨格系および結合組織障害	146 (40.6)	40.6	618.9	23.6	103 (28.2)	28.2	434.8	23.7
背部痛	35 (9.7)	9.7	810.4	4.3	24 (6.6)	6.6	501.2	4.8
関節痛	34 (9.4)	9.4	816.0	4.2	13 (3.6)	3.6	512.6	2.5
胃腸障害	122 (33.9)	33.9	649.3	18.8	107 (29.3)	29.3	417.9	25.6
悪心	25 (6.9)	7.0	838.3	3.0	27 (7.4)	7.4	497.5	5.4
嘔吐	25 (6.9)	7.0	836.6	3.0	11 (3.0)	3.0	514.0	2.1
下痢	24 (6.7)	6.7	828.7	2.9	25 (6.8)	6.8	504.4	5.0
傷害、中毒および処置合併症	119 (33.1)	33.1	673.3	17.7	81 (22.2)	22.2	427.4	19.0
注入に伴う反応	52 (14.4)	14.4	766.4	6.8	30 (8.2)	8.2	476.9	6.3

表 16　　投与期間中にいずれかの群で 5%以上の発現割合で認められた有害事象（Full analysis set）

System Organ Class Preferred Term	Anifrolumab 300 mg (N = 360)				Placebo (N = 365)			
	n (%) Patients	Adjusted cumulative proportion (%)	Exposure years	EAIR (per 100 PY)	n (%) Patients	Adjusted cumulative proportion (%)	Exposure years	EAIR (per 100 PY)
神経系障害	112 (31.1)	31.1	673.3	16.6	66 (18.1)	18.1	455.0	14.5
頭痛	42 (11.7)	11.7	794.6	5.3	39 (10.7)	10.7	484.3	8.1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	81 (22.5)	22.5	746.7	10.8	63 (17.3)	17.3	467.6	13.5
咳嗽	32 (8.9)	8.9	809.5	4.0	14 (3.8)	3.8	514.5	2.7

Source: Derived from CSR Table 14.3.2.2.1.1

If not stated otherwise, percentages are based upon all patients in the full analysis set.

An AE during treatment is defined as an AE with a date of onset ≥ day of first ever dose of investigational product and ≤ minimum ((last dosing date + 28 days), end of study date, death date).

Adverse events are coded using MedDRA version 22.1.

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

AEs are sorted by descending frequency of SOC and PT in the anifrolumab group.

The exposure-adjusted incidence rate per 100 patient-years is defined as the number of patients with the specific event divided by the total exposure time in years and then multiplied by 100. The exposure time is defined as from the date of first administration of investigational product to the date of first event, death, end of treatment + 28 days, or end of study, whatever comes first.

AE proportions are adjusted based on the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) weighting.

AE, adverse event; EAIR, exposure-adjusted incidence rate; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; n, number of patients with an event; N, number of patients in treatment group and subgroup; PT, preferred term; PY, patient-years; SOC, system organ class.

表 17　　投与期間中にいずれかの群で 5%以上の発現割合で認められた有害事象（09 試験 Full analysis set）

Preferred Term	Anifrolumab 300 mg + Anifrolumab 300 mg (N = 259)			Placebo + Placebo (N = 113)		
	n (%) patients	Exposure years	EAIR (per 100 PY)	n (%) patients	Exposure years	EAIR (per 100 PY)
Patients with any AE	218 (84.2)	163.1	133.6	87 (77.0)	64.5	135.0
上咽頭炎	61 (23.6)	455.6	13.4	13 (11.5)	185.7	7.0
上気道感染	47 (18.1)	475.1	9.9	17 (15.0)	183.0	9.3
尿路感染	46 (17.8)	480.9	9.6	14 (12.4)	184.3	7.6
気管支炎	35 (13.5)	493.7	7.1	8 (7.1)	193.8	4.1
副鼻腔炎	21 (8.1)	508.0	4.1	3 (2.7)	200.8	1.5
頭痛	19 (7.3)	513.9	3.7	9 (8.0)	190.8	4.7
帯状疱疹	18 (6.9)	521.9	3.4	6 (5.3)	198.7	3.0
背部痛	16 (6.2)	521.3	3.1	8 (7.1)	196.3	4.1
注入に伴う反応	16 (6.2)	516.0	3.1	6 (5.3)	194.1	3.1
口腔ヘルペス	16 (6.2)	520.5	3.1	5 (4.4)	199.1	2.5
関節痛	15 (5.8)	522.9	2.9	5 (4.4)	196.1	2.5
インフルエンザ	15 (5.8)	527.0	2.8	3 (2.7)	203.5	1.5
潜伏結核	15 (5.8)	524.8	2.9	2 (1.8)	201.2	1.0
咳嗽	14 (5.4)	515.2	2.7	2 (1.8)	204.1	1.0
下痢	14 (5.4)	521.5	2.7	5 (4.4)	199.5	2.5
咽頭炎	14 (5.4)	521.7	2.7	4 (3.5)	200.7	2.0
悪心	10 (3.9)	527.4	1.9	6 (5.3)	199.3	3.0
全身性エリテマトーデス	10 (3.9)	529.6	1.9	6 (5.3)	199.8	3.0
転倒	9 (3.5)	527.3	1.7	6 (5.3)	198.5	3.0
挫傷	8 (3.1)	530.4	1.5	2 (1.8)	201.2	1.0
浮動性めまい	7 (2.7)	530.7	1.3	2 (1.8)	201.9	1.0
胃腸炎	7 (2.7)	531.7	1.3	7 (6.2)	196.2	3.6
上腹部痛	6 (2.3)	531.8	1.1	2 (1.8)	199.8	1.0

表 17　　投与期間中にいずれかの群で 5%以上の発現割合で認められた有害事象（09 試験 Full analysis set）

Preferred Term	Anifrolumab 300 mg + Anifrolumab 300 mg (N = 259)			Placebo + Placebo (N = 113)		
	n (%) patients	Exposure years	EAIR (per 100 PY)	n (%) patients	Exposure years	EAIR (per 100 PY)
不眠症	6 (2.3)	535.8	1.1	2 (1.8)	203.1	1.0
便秘	5 (1.9)	534.1	0.9	7 (6.2)	200.3	3.5

表 17　　投与期間中にいずれかの群で 5%以上の発現割合で認められた有害事象（09 試験 Full analysis set）（continued）

Preferred Term	Placebo + Anifrolumab 300 mg (N = 115)			Anifrolumab 150 mg + Anifrolumab 300 mg (N = 69)			Total (N = 556)		
	n (%) patients	Exposure years	EAIR (per 100 PY)	n (%) patients	Exposure years	EAIR (per 100 PY)	n (%) patients	Exposure years	EAIR (per 100 PY)
Patients with any AE	92 (80.0)	75.3	122.3	60 (87.0)	44.3	135.5	457 (82.2)	347.2	131.6
上咽頭炎	29 (25.2)	203.9	14.2	14 (20.3)	121.7	11.5	117 (21.0)	966.9	12.1
上気道感染	21 (18.3)	208.2	10.1	8 (11.6)	130.5	6.1	93 (16.7)	996.8	9.3
尿路感染	11 (9.6)	217.8	5.1	6 (8.7)	135.7	4.4	77 (13.8)	1018.8	7.6
気管支炎	18 (15.7)	209.4	8.6	15 (21.7)	126.3	11.9	76 (13.7)	1023.3	7.4
副鼻腔炎	9 (7.8)	223.2	4.0	5 (7.2)	134.4	3.7	38 (6.8)	1066.4	3.6
頭痛	5 (4.3)	228.6	2.2	10 (14.5)	134.7	7.4	43 (7.7)	1068.0	4.0
帯状疱疹	11 (9.6)	221.0	5.0	9 (13.0)	134.8	6.7	44 (7.9)	1076.4	4.1
背部痛	9 (7.8)	225.8	4.0	8 (11.6)	129.0	6.2	41 (7.4)	1072.3	3.8
注入に伴う反応	9 (7.8)	223.4	4.0	2 (2.9)	138.1	1.4	33 (5.9)	1071.7	3.1
口腔ヘルペス	6 (5.2)	227.5	2.6	1 (1.4)	140.9	0.7	28 (5.0)	1087.9	2.6
関節痛	4 (3.5)	232.1	1.7	3 (4.3)	136.7	2.2	27 (4.9)	1087.8	2.5
インフルエンザ	9 (7.8)	226.3	4.0	5 (7.2)	137.9	3.6	32 (5.8)	1094.8	2.9
潜伏結核	4 (3.5)	233.1	1.7	0	142.1	0	21 (3.8)	1101.2	1.9

表 17　　投与期間中にいずれかの群で 5%以上の発現割合で認められた有害事象（09 試験 Full analysis set）（continued）

Preferred Term	Placebo + Anifrolumab 300 mg (N = 115)			Anifrolumab 150 mg + Anifrolumab 300 mg (N = 69)			Total (N = 556)		
	n (%) patients	Exposure years	EAIR (per 100 PY)	n (%) patients	Exposure years	EAIR (per 100 PY)	n (%) patients	Exposure years	EAIR (per 100 PY)
咳嗽	4 (3.5)	231.0	1.7	7 (10.1)	134.2	5.2	27 (4.9)	1084.4	2.5
下痢	5 (4.3)	231.5	2.2	5 (7.2)	133.8	3.7	29 (5.2)	1086.3	2.7
咽頭炎	13 (11.3)	219.4	5.9	9 (13.0)	130.3	6.9	40 (7.2)	1072.0	3.7
悪心	6 (5.2)	228.4	2.6	3 (4.3)	139.1	2.2	25 (4.5)	1094.2	2.3
全身性エリテマトーデス	4 (3.5)	230.7	1.7	3 (4.3)	138.1	2.2	23 (4.1)	1098.2	2.1
転倒	2 (1.7)	235.0	0.9	3 (4.3)	138.2	2.2	20 (3.6)	1099.0	1.8
挫傷	4 (3.5)	233.7	1.7	6 (8.7)	133.7	4.5	20 (3.6)	1098.9	1.8
胃腸炎	12 (10.4)	219.6	5.5	3 (4.3)	140.5	2.1	29 (5.2)	1087.9	2.7
上腹部痛	3 (2.6)	235.0	1.3	4 (5.8)	137.0	2.9	15 (2.7)	1103.7	1.4
不眠症	4 (3.5)	231.6	1.7	6 (8.7)	132.6	4.5	18 (3.2)	1103.1	1.6
浮動性めまい	3 (2.6)	232.8	1.3	4 (5.8)	137.4	2.9	16 (2.9)	1102.7	1.5
便秘	4 (3.5)	230.2	1.7	0	142.1	0	16 (2.9)	1106.7	1.4

Source: Derived from CSR Table 14.3.2.3.2

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

An AE during treatment is defined as an AE with a date of onset ≥ day of first ever dose of investigational product in study 09 and ≤ minimum ((last dosing date + 28 days), end of study date in study 09, death date).

Adverse events are coded using MedDRA version 22.1.

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

AEs are sorted by descending frequency of PT in the anifrolumab 300 mg group.

The exposure-adjusted incidence rate per 100 patient-years is defined as the number of patients with the specific event divided by the total exposure time in years and then multiplied by 100. The exposure time is defined as from the date of first administration of investigational product in study 09 to the date of first event, death, end of treatment + 28 days, or end of study, whatever comes first.

AE, adverse event; EAIR, exposure-adjusted incidence rate; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; n, number of patients with an event; N, number of patients in treatment group and subgroup; PT, preferred term; PY, patient-years.

2.7.6.2.9.2.3 有効性

本試験で探索的目的とした有効性項目の評価では、先行試験の無作為割付け時から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の本試験のデータカットオフまでのデータを含む FAS を用い、アニフロルマブ 300 mg とプラセボ群との比較を行った。各有効性評価項目のベースライン値はアニフロルマブ 300 mg 群及びプラセボ群で同程度であった。先行試験でプラセボ投与を完了した患者は本試験移行時にアニフロルマブ 300 mg 群又はプラセボ群に 1：1 で再割付けされたため、プラセボ群の例数は 52 週以降大きく減少した。

SLEDAI-2K の平均スコアは、投与開始から最初の 1 年間（先行試験の期間）にアニフロルマブ 300 mg 群で 11.4 から 5.3 へ、プラセボ群で 11.5 から 6.0 へ減少し、本試験への移行後も期間を通じて比較的小さいもののさらなる減少を示した。SLEDAI-2K による評価でベースライン時に影響を受けていた割合が高かった臓器系は、皮膚粘膜系、筋骨格系及び免疫系であった。52 週の時点で多数の臓器系に改善がみられた患者は、アニフロルマブ 300 mg 群で多かった。

ベースライン時に両群とも約 1.8 であった PGA の平均スコアは、投与開始から最初の 1 年間でアニフロルマブ 300 mg 群が 0.70 まで、プラセボ群が 0.90 まで減少し、その後の期間を通じて維持された。

ベースライン時のスコアが両群とも 0.6 であった SDI のベースラインから変化量は、いずれの測定時期においてもアニフロルマブ 300 mg 群及びプラセボ群ともに小さく（両群の全測定時期で中央値が 0）、同様な変化を示した。ベースライン時のスコアが 0 の患者及び 1 以上の患者の結果に違いはみられなかった。

これまでに得られているアニフロルマブ 300 mg を 52 週以上長期投与したときの有効性データから何らかの結論に至る情報は得られていない。

有効性の詳細は、09 試験の治験総括報告書 11 項を参照のこと。

2.7.6.2.9.3 結論

現時点における FAS 及び 09 試験 FAS の結果から、標準治療にもかかわらず中等症から重症の SLE を有する患者において、最長 4 年のアニフロルマブ 300 mg Q4W の長期投与の安全性データは許容できるベネフィットリスクを示し、これまでに得られている 52 週間の安全性プロファイルと同様であった。長期投与による安全性上の新たな懸念は認められなかった。