

## 審議結果報告書

令和 8 年 2 月 2 日  
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] サフネロー皮下注120mgオートインジェクター  
[一 般 名] アニフロルマブ（遺伝子組換え）  
[申 請 者 名] アストラゼネカ株式会社  
[申請年月日] 令和 7 年 3 月 10 日

### [審 議 結 果]

令和 8 年 1 月 29 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 6 年、製剤は劇薬に該当するとされた。

### [承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告書

令和8年1月9日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販売名] サフネロー皮下注 120 mg オートインジェクター  
[一般名] アニフロルマブ（遺伝子組換え）  
[申請者] アストラゼネカ株式会社  
[申請年月日] 令和7年3月10日  
[剤形・含量] 1 シリンジ（0.8 mL）中にアニフロルマブ（遺伝子組換え）120 mg を含有する注射剤  
[申請区分] 医療用医薬品（3）新投与経路医薬品  
[特記事項] なし  
[審査担当部] 新薬審査第四部

### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデスに対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。本品目は生物由来製品に該当し、製剤は劇薬に該当すると判断する。

### [効能又は効果]

既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデス

### [用法及び用量]

通常、成人にはアニフロルマブ（遺伝子組換え）として、1回120 mgを1週間ごとに皮下注射する。

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告 (1)

令和7年12月12日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

- [販売名] サフネロー皮下注 120 mg オートインジェクター  
[一般名] アニフロルマブ（遺伝子組換え）  
[申請者] アストラゼネカ株式会社  
[申請年月日] 令和7年3月10日  
[剤形・含量] 1 シリンジ（0.8 mL）中にアニフロルマブ（遺伝子組換え）120 mg を含有する注射剤

## [申請時の効能・効果]

既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデス

## [申請時の用法・用量]

通常、成人にはアニフロルマブ（遺伝子組換え）として、1回 120 mg を1週間ごとに皮下注射する。

## [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	9
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....	20
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 .....	20
10. その他 .....	21

## [略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

「サフネロー皮下注 120 mg オートインジェクター」（本剤）の有効成分であるアニフロルマブ（遺伝子組換え）（本薬）は、米国 Medarex 社により創製された I 型 IFN 受容体 1 に結合するヒト IgG1κ モノクローナル抗体であり、すべての I 型 IFN シグナル伝達に対する阻害作用を有する。本邦において、本薬を有効成分とするサフネロー点滴静注 300 mg が 2021 年 9 月に既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデス（SLE）の効能・効果で承認されており、患者の利便性の向上、負担軽減等を目的に、皮下投与製剤である本剤の開発が行われた。

本剤の SLE に対する臨床開発は 20■年 ■月より開始され、今般、日本を含む国際共同試験成績等に基づき製造販売承認申請が行われた。2025 年 11 月現在、本剤はブラジルで承認されており、米国及び欧州において審査中である。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

### 2.1 原薬

本剤の原薬は、既承認の本薬点滴静注製剤の原薬と同一であることから、本申請において、原薬の品質に係る新たな資料は提出されていない。

### 2.2 製剤

#### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 シリンジ（0.8 mL）あたり本薬 120 mg を含有する水性注射剤である。製剤には、L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、L-リシン塩酸塩、トレハロース水和物、ポリソルベート 80 及び注射用水が添加剤として含まれる。製剤は、薬液を充填した針付きガラス製シリンジにペン型注入器を取り付けた AI 製剤であり、コンビネーション製品である。

#### 2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、■■■■・■■■、■■■、■■■■、■■■、■■■、■■■■・■■■■、無菌ろ過、無菌充填・■■■、外観検査・■■■■・■■■■、保管及び組立・表示・包装・保管・試験工程からなる。

重要工程は、■■■■及び■■■■・■■■工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

#### 2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程で製造方法の変更は実施されていない。

#### 2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（■■■■）、浸透圧、pH、純度試験（■■■■ CE-SDS 及び SEC）、cIEF、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、生物活性（IFNα 阻害活性）、定量法（紫外可視吸光度測定法）、■■■■及び■■■■が設定されている。

#### 2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は表 1 のとおりである。

表1 製剤の主要な安定性試験の概略

	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	2~8℃	60 カ月 <sup>a)</sup>	ステンレス鋼製針付きガラス製シリンジ及びプロモブチルエラストマー製プランジャーストッパー
加速試験	3	23~27℃/55~65%RH	6 カ月 <sup>b)</sup>	
苛酷試験	3	38~42℃/70~80%RH	3 カ月	
光安定性	1	総照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m <sup>2</sup> 以上		

a) 2 ロットは 48 カ月

b) 2 ロットは 3 カ月

長期保存試験では、品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、**■**における**■**の減少傾向及び**■**の増加傾向、**■**における**■**の減少傾向及び**■**の増加傾向、**■**における**■**の減少傾向、**■**の増加傾向及び**■**の増加傾向、並びに**■**の低下傾向が認められた。

苛酷試験では、**■**における**■**の減少及び**■**の増加、**■**における**■**の減少及び**■**の増加、**■**における**■**の減少及び**■**の増加、並びに**■**の低下が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、一次容器としてステンレス鋼製針付きガラス製シリンジ及びプロモブチルエラストマー製プランジャーストッパーを用い、紙箱で遮光下、2~8℃で保存するとき、48 カ月とされた。

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

### 2.R.1 新添加剤について

製剤には、皮下投与における使用前例量を超える新添加剤である L-リシン塩酸塩が含有されている。

#### 2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、L-リシン塩酸塩について、日本薬局方適合品であり、規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。

#### 2.R.1.2 安全性について

機構は、L-リシン塩酸塩について、提出された資料等から、申請された製剤での使用量及び投与経路において、安全性上の問題が生じる可能性は低いと判断した。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新投与経路医薬品に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は既承認の本薬点滴静注製剤の初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新投与経路医薬品に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は既承認の本薬点滴静注製剤の初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新投与経路医薬品に係るものであるが、「毒性試験に関する資料」は既承認の本薬点滴静注製剤の初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血清中本薬濃度（定量下限：20.0 ng/mL）、血清中 ADA（検出感度：8.91 ng/mL）及び中和抗体（検出感度：115 ng/mL）は電気化学発光法により測定された。

### 6.2 臨床薬理試験

臨床薬理試験に関する資料として、健康成人を対象に APFS 製剤と申請製剤である AI 製剤の薬物動態プロファイルを検討した臨床試験成績<sup>1)</sup>、SLE 患者を対象とした臨床試験成績<sup>2)</sup>、PPK 解析が提出された。なお、SLE 患者を対象とした第Ⅲ相試験では、APFS 製剤が用いられた。

#### 6.2.1 SLE 患者における検討

##### 6.2.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1 : D3465C00001 試験〔2021年6月～継続中（2021年12月データカットオフ<sup>3)</sup>）〕

SLE 患者に本薬 120 mg を QW で反復皮下投与したときの血清中本薬トラフ濃度は表 2 のとおりであった。I 型 IFN 誘導遺伝子発現（IFNGS）スコア<sup>4)</sup>高値の患者における I 型 IFNGS スコアの推移は表 3 のとおりであった。また、本剤投与後に認められた ADA 陽性例は本剤群 5.6%（6/107 例）、プラセボ群 6.7%（7/105 例）であり、中和抗体陽性例は認められなかった。

表 2 本剤反復皮下投与時の血清中本薬トラフ濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）

対象集団	体重 (kg)	I 型 IFNGS スコア	例数	投与 12 週時	投与 24 週時	投与 36 週時	投与 48 週時	投与 52 週時
全体	73.8 $\pm$ 18.8	高値	82	58.3 $\pm$ 29.1 (71)	70.9 $\pm$ 41.3 (72)	70.5 $\pm$ 44.8 (67)	71.2 $\pm$ 41.8 (58)	69.1 $\pm$ 42.8 (53)
		低値	26	62.8 $\pm$ 27.9 (24)	84.8 $\pm$ 46.6 (24)	80.5 $\pm$ 50.0 (22)	74.4 $\pm$ 53.7 (22)	78.9 $\pm$ 51.3 (20)
日本人	56.3 $\pm$ 5.62	高値	7	83.3 $\pm$ 34.2 (7)	120 $\pm$ 54.2 (7)	113 $\pm$ 57.9 (7)	118 $\pm$ 71.7 (6)	120 $\pm$ 75.2 (6)
		低値	1	99.3 (1)	179 (1)	126 (1)	97.8 (1)	98.9 (1)

平均値 $\pm$ 標準偏差（例数）、2 例以下の場合は個別値（例数）

表 3 I 型 IFNGS スコア高値患者における I 型 IFNGS スコアの推移（%）

投与群	例数	投与 4 週時	投与 16 週時	投与 24 週時	投与 48 週時	投与 52 週時
本剤	83	11.4 $\pm$ 5.60 (77)	10.2 $\pm$ 4.84 (74)	9.62 $\pm$ 4.33 (74)	8.47 $\pm$ 3.43 (60)	11.6 $\pm$ 5.51 (57)
プラセボ	82	102 $\pm$ 27.9 (79)	98.4 $\pm$ 20.9 (71)	95.7 $\pm$ 28.3 (67)	105 $\pm$ 31.9 (53)	106 $\pm$ 41.6 (55)

中央値 $\pm$ 中央絶対偏差（例数）、ベースライン値を 100%としたときのスコア（%）

<sup>1)</sup> D3465C00002 試験。外国人健康成人を対象に本薬の薬物動態に対する注入器（APFS 又は AI）の影響が検討され、使用製剤間で本薬の曝露量に明らかな違いは認められなかった。また、投与 57 日時点で APFS 群 2.2%（2/90 例）、AI 群 1.1%（1/90 例）に ADA 及び中和抗体の発現がそれぞれ認められたが、ADA の発現時点における血清中本薬濃度は定量限界以下であり、ADA 及び中和抗体の影響は評価できなかった。

<sup>2)</sup> 標準治療で効果不十分な I 型 IFNGS スコアが高値で活動性の皮膚疾患を有する SLE 患者を対象に本薬を皮下投与したときの薬物動態、薬力学等を検討した海外第Ⅱ相試験（D3461C00008 試験）及び標準治療で効果不十分な SLE 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（D3465C00001 試験）

<sup>3)</sup> 中間解析に基づくデータカットオフ

<sup>4)</sup> I 型 IFN により誘導される 4 遺伝子（*IFI27*、*IFI44*、*IFI44L* 及び *RSAD2*）の発現量に基づき算出されたスコア。本薬点滴静注製剤の初回申請時資料と同一のカットオフ値（高値集団（スコア値-10.45 以下）/低値集団（スコア値-10.45 超））が使用された。

## 6.2.2 PPK 解析

健康成人及び SLE 患者を対象とした臨床試験 10 試験<sup>5)</sup>から得られた静脈内及び皮下投与の血清中本薬濃度データ (1,193 例、14,176 測定点) 等を用いて、PPK 解析 (NONMEM version 7.5.1) が実施された。本薬を静脈内投与したときのデータを用いて構築された既存の PPK モデル (令和 3 年 8 月 25 日付け審査報告書「サフネロー点滴静注 300 mg」参照) に皮下吸収過程を組み込み、線形 CL 及び標的介在性の非線形の消失 (ミカエリス・メンテン型) を並立する 1 次吸収を伴う 2-コンパートメントモデルを基本モデルとした。共変量を検討<sup>6)</sup>した結果、CL に対してクレアチニンクリアランス、I 型 IFNGS スコア、アルブミン、体重及び性別、中央コンパートメントの分布容積 ( $V_c$ ) に対して体重、ミカエリス・メンテン式の最大消失速度 ( $V_{max}$ ) に対して人種 (白人/黒人/アジア人/その他) がそれぞれ選択され、最終モデルに組み込まれた。各共変量の曝露量への影響を評価した結果、体重の影響が最も大きく、人種の影響が最も小さかった<sup>7)</sup>。いずれの共変量においても、概ね 0.80~1.25 倍の範囲内の変動であり、臨床的に意義のある差ではないと考えられた。最終モデルから推定された本薬 120 mg を QW で皮下投与したときの日本人及び外国人 SLE 患者の定常状態における薬物動態パラメータは表 4 であった。また、最終モデルを用いて予測された、本薬 120 mg を QW で皮下投与したとき及び本薬 300 mg を Q4W で静脈内投与したときの血清中本薬濃度は表 5 及び図 1 のとおりであった。

表 4 最終モデルにより推定された定常状態における全身曝露量

対象集団	体重 (kg)	例数	AUC <sub>ss</sub> (µg·day/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	CL (L/day)
日本人	56.3±5.6	8	3,132±1,051	114±38.0	0.094±0.026
外国人	75.2±18.8	100	2,042±800	74.5±28.6	0.142±0.057

平均値±標準偏差

表 5 最終モデルを用いて予測された投与 52 週時における血清中本薬濃度 (µg/mL)

投与群	C <sub>min</sub>	C <sub>max</sub>	C <sub>avg</sub>
本薬 120 mg QW 皮下投与	53.9 [33.0, 85.4]	63.7 [38.7, 105]	54.8 [34.3, 86.6]
本薬 300 mg Q4W 静脈内投与	17.0 [0.215, 45.2]	109 [70.0, 174]	46.9 [29.0, 74.3]

中央値 [90%CI]

<sup>5)</sup> 健康成人対象の第 I 相試験 (静脈内投与及び皮下投与 (D3461C00006 試験、D3465C00002 試験))、SLE 患者対象の第 II 相試験 (静脈内投与 (CD-IA-MEDI-546-1013 試験、CD-IA-MEDI-546-1145 試験、D3461C00002 試験)、皮下投与 (D3461C00008 試験)) 及び第 III 相試験 (静脈内投与 (D3461C00004 試験、D3461C00005 試験、D3461C00009 試験)、皮下投与 (D3465C00001 試験))

<sup>6)</sup> ステップワイズ法により、体重 (ベースライン時)、年齢、性別、民族、人種 (白人/黒人/アジア人/その他)、地域、eGFR、尿蛋白/クレアチニン比、クレアチニンクリアランス、ALT、AST、ALP、総ビリルビン、ADA、I 型 IFNGS スコア、アルブミン (ベースライン時)、併用薬 (抗マラリア薬、アザチオプリン、メトトレキサート、ミコフェノール酸、ミゾリビン、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、NSAIDs、HMG-CoA 還元酵素阻害薬)、投与対象 (健康成人/SLE 患者)、投与方法 (静脈内投与/皮下投与) が検討された。

<sup>7)</sup> 典型的なケース (体重 68 kg、女性、白人、I 型 IFNGS 高値、アルブミン 4.1 g/dL、クレアチニンクリアランス 113 mL/min) に本薬 120 mg を QW で皮下投与したときと比べて、ベースラインにおける体重が 49 kg (5 パーセントイル値) 及び 107 kg (95 パーセントイル値) の患者では AUC<sub>ss</sub> が 1.23 倍及び 0.76 倍、C<sub>max,ss</sub> が 1.21 倍及び 0.77 倍であった。また、人種 (アジア人/黒人/その他) で AUC<sub>ss</sub> が 1.05 倍/1.00 倍/0.96 倍、C<sub>max,ss</sub> が 1.04 倍/1.00 倍/0.97 倍であった。

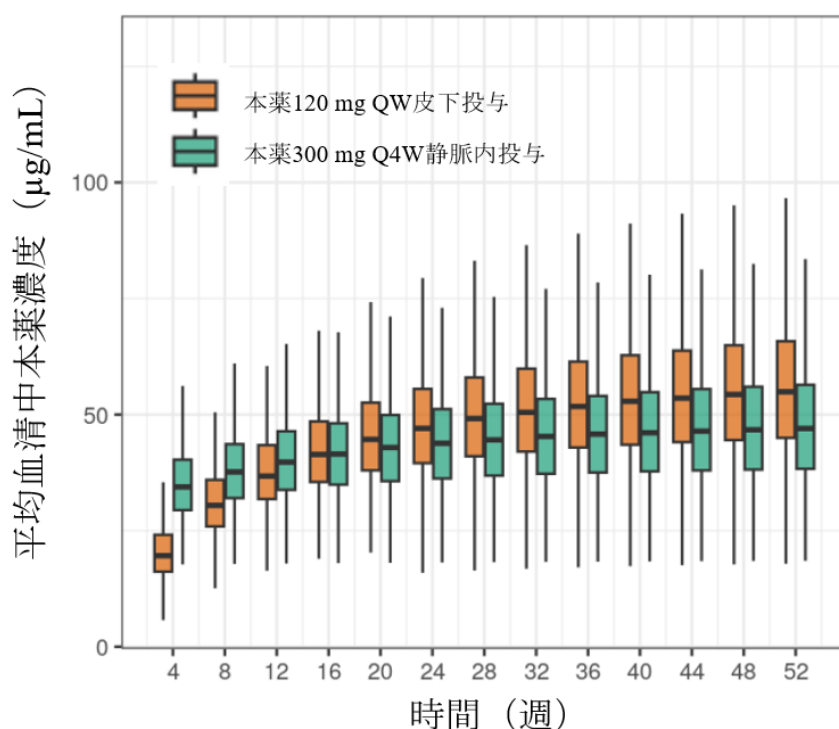


図1 投与52週時までの平均血清中本薬濃度

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 本薬の薬物動態における民族差について

申請者は、本剤の薬物動態における民族差について、以下のように説明している。

国際共同第Ⅲ相試験において、本薬 120 mg を QW で皮下投与したときの定常状態における全身曝露量は、日本人でわずかに高い傾向が認められるものの（6.2.1.1 項及び 6.2.2 項参照）、日本人が外国人と比べて低体重であったこと及び日本人例数が少数であることに起因すると考える。

機構は、申請者の説明を了承し、既承認の本薬点滴静注製剤（令和 3 年 8 月 25 日付け審査報告書「サフネロー点滴静注 300 mg」参照）と同様に、本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性のある民族差は示されていないと判断した。

### 6.R.2 ADA について

申請者は、ADA の発現状況並びに ADA が本薬の薬物動態、有効性及び安全性に及ぼす影響について、以下のように説明している。

国際共同第Ⅲ相試験の本剤群において、ADA 陽性は 11 例に認められ、このうち 6 例は本剤投与後に ADA の発現が認められたが、中和抗体陽性例は認められなかった。ADA 発現区分別の血清中本薬トラフ濃度は表 6、有効性評価項目の成績は表 7、有害事象の発現状況は表 8 のとおりであった。ADA 発現区分別の血清中本薬濃度について、ADA 陰性例と比較して ADA 陽性例では血清中本薬濃度が低い傾向が認められ、特に TE-ADA 陽性例及び TE persistent ADA 陽性例は血清中本薬濃度が低値となる傾向が認められたものの、各有効性評価項目の達成率は ADA 陰性例と比較して ADA 陽性例において高かった。また、ADA 発現区分別の安全性について、ADA 陰性例と比べて ADA 陽性例における有害事象等の

発現割合が高かった。これらの結果について、ADA 陽性患者の例数は非常に限られていることから、ADA 発現が本薬の薬物動態、有効性及び安全性に及ぼす影響について結論付けることは困難である。

表 6 ADA 発現区分別の血清中本薬トラフ濃度 (µg/mL)

ADA 発現区分	例数	投与 1 週時	投与 12 週時	投与 24 週時	投与 36 週時	投与 48 週時	投与 52 週時
ADA 陰性	97	11.2±4.77 (94)	60.4±29.0 (84)	76.9±43.7 (85)	76.3±46.8 (78)	74.0±46.5 (70)	73.7±46.2 (63)
ADA 陽性	11	9.24±4.46 (11)	51.6±26.7 (11)	54.9±29.8 (11)	49.8±33.6 (11)	58.8±31.5 (10)	60.1±36.9 (10)
TE-ADA 陽性	6	7.79±4.09 (6)	49.2±27.3 (6)	47.9±24.0 (6)	43.5±35.3 (6)	51.5±29.8 (6)	57.5±38.1 (5)
TE persistent ADA 陽性	3	6.36±2.78 (3)	39.7±39.1 (3)	36.1±28.8 (3)	18.1±4.29 (3)	31.8±27.1 (3)	12.7, 21.5 (2)

平均値±標準偏差 (例数)、2 例以下の場合は個別値 (例数)

TE-ADA 陽性：ベースライン (BL) で陰性/欠測かつ BL 後に陽性、又は試験期間中に BL 時の 4 倍以上の力価

TE persistent ADA 陽性：BL で陰性/欠測であり、BL 後に 2 時点以上陽性かつ初回陽性時から最終陽性時が 16 週以上、又は最終測定時に ADA 陽性

表 7 ADA 発現区分別の本剤の有効性

ADA 発現区分	例数	投与 52 週時	
		BICLA 達成率	SRI(4)達成率
ADA 陰性	98	55.6 (55)	67.0 (66)
ADA 陽性	11	90.9 (10)	72.7 (8)
TE-ADA 陽性	6	100 (6)	83.3 (5)
TE persistent ADA 陽性	3	100 (3)	100 (3)

% (例数)、無作為化時の層別因子を用いた Cochran-Mantel-Haenszel 推定値

表 8 ADA 発現区分別の本剤の安全性

	ADA 陰性 (99 例)	ADA 陽性 (11 例)		
			TE-ADA 陽性 (6 例)	
				TE persistent ADA 陽性 (3 例)
全有害事象	84.8 (84)	90.9 (10)	100 (6)	100 (3)
重篤な有害事象	12.1 (12)	0	0	0
中止に至った有害事象	7.1 (7)	0	0	0
副作用	36.4 (36)	72.7 (8)	100 (6)	100 (3)
過敏症	1.0 (1)	0	0	0
注入に伴う反応	16.2 (16)	27.3 (3)	33.3 (2)	33.3 (1)

% (例数)

機構は、申請者の説明を了承するものの、ADA の発現により本薬の曝露量の低下傾向が認められていることから、ADA の発現が本薬の薬物動態及び有効性に影響を及ぼす可能性は否定できないと考える。本剤の臨床試験における ADA の発現状況等について添付文書で適切に情報提供するとともに、製造販売後も ADA の発現による影響を引き続き注視し、新たな情報が得られた場合には、速やかに当該情報を医療現場へ提供する必要がある。

### 6.R.3 第Ⅲ相試験における用法・用量の設定について

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験における用法・用量の設定について、以下のように説明している。

本剤の国際共同第Ⅲ相試験における用法・用量は、予備的な PPK 解析結果<sup>8)</sup>に基づき、本薬 300 mg を Q4W で静脈内投与したときの曝露量と同程度となることが期待される用法・用量として、本薬 120 mg を QW で皮下投与することと設定した (図 2)。

<sup>8)</sup> 当該 PPK 解析は申請者の開発の意思決定のために実施され、解析計画書及び解析報告書の作成、並びにデータセット及びシミュレーション結果の品質管理及び品質保証は実施されておらず、解析報告書等の根拠資料は提出されていない。

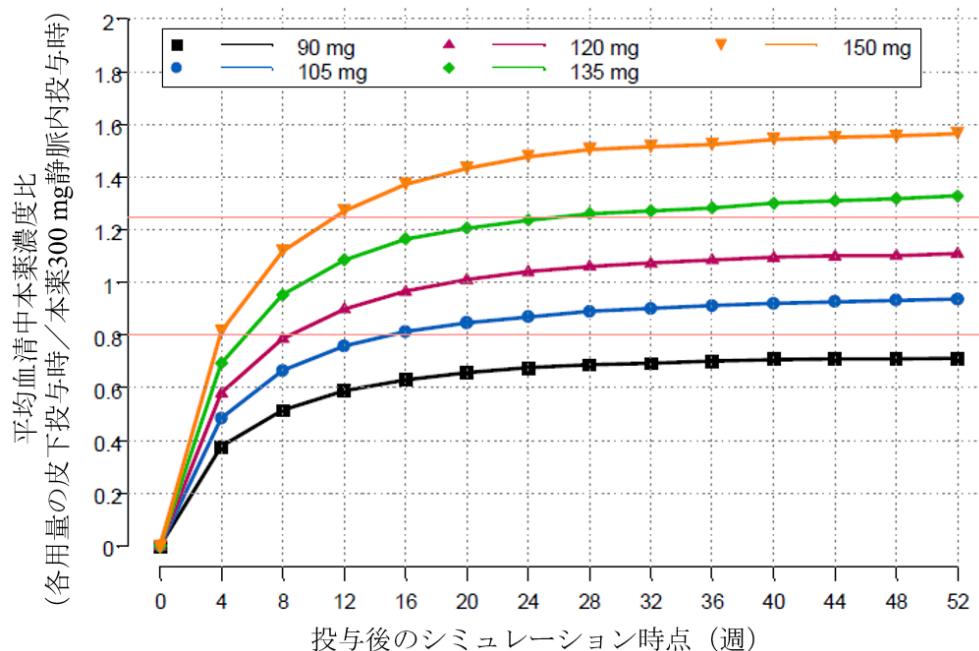


図2 各用量の本薬を QW で皮下投与したときと本薬 300 mg を Q4W で静脈内投与したときの平均血清中本薬濃度比

機構は、臨床薬理の観点から国際共同第Ⅲ相試験における用法・用量を本薬 120 mg を QW で皮下投与と設定したことは理解可能と考える。なお、申請用法・用量の妥当性については、国際共同第Ⅲ相試験の有効性及び安全性を踏まえて最終的に判断したい（7.R.5 項参照）。

#### 6.R.4 本薬の投与経路の切替えについて

申請者は、既承認の本薬点滴静注製剤を用いた本薬静脈内投与と本剤を用いた本薬皮下投与の投与経路の切替えについて、以下のように説明している。

投与経路の切替え時の有効性、安全性等は臨床試験において検討していないものの、PPK 解析の最終モデルを用いて、投与開始から 16 週間後に投与経路を切り替えた場合の投与間隔を予測した<sup>9)</sup>。その結果、本薬点滴静注製剤の最終投与から 2 週間後に本剤へ切り替えた場合、切替え直後の 1 カ月間における  $C_{min}$  [90%予測区間] は 41.4 [18.1, 72.1]  $\mu\text{g/mL}$  であり、本剤投与時の定常状態における  $C_{min}$  (53.9 [33.0, 85.4]  $\mu\text{g/mL}$ ) と同程度であった。また、本剤の最終投与から 3 週間後及び 4 週間後に本薬点滴静注製剤へ切り替えた場合、切替え直後の 1 カ月間における  $C_{max}$  [90%予測区間] は 119.1 [77.1, 181.9]  $\mu\text{g/mL}$  及び 109.8 [69.3, 168.4]  $\mu\text{g/mL}$  であり、本薬点滴静注製剤投与時の定常状態における  $C_{max}$  (108.5 [70.0, 174.1]  $\mu\text{g/mL}$ ) と同程度であった。いずれもこれまでの本薬の臨床試験における全身曝露量の範囲内であり、有効性及び安全性に懸念はなく、臨床的に意義のある差は認められないと考える。

以上より、実臨床での使用も考慮して、本薬点滴静注製剤から本剤への切替えを行う場合は、本薬点滴静注製剤の最終投与から約 2 週間後に本剤の投与を開始すること、及び本剤から本薬点滴静注製剤への切替えを行う場合は、本剤の最終投与から約 3~4 週間後に本薬点滴静注製剤へ切り替えることが適切と考える。また、製剤切替え時の投与間隔について添付文書の用法・用量に関連する注意の項において、注意喚起を行うこととする。

<sup>9)</sup> 投与開始から 16 週未満で投与経路を切り替えた場合の投与間隔は、シミュレーション時点により検討が複雑になるため実施されていない。

機構は、申請者の説明を了承し、投与経路の切替えに係る臨床試験成績は得られていないものの、患者の状態等に応じて本薬の静脈内投与と皮下投与との投与経路の切替えは想定されることから、医師の判断により適切な時期に切替えが行われるよう、添付文書等において医療現場に対して切替え時期に係る情報提供を行うことは重要と判断した。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な評価資料として、表 9 に示す 1 試験の成績が提出された。

表 9 有効性及び安全性に関する主な評価資料

相	試験名	実施地域	対象患者	登録例数	用法・用量の概略 (すべて皮下投与)	主な評価項目 【主要評価項目】
III	D3465C00001 試験	国際共同	標準治療で効果不十分な SLE 患者	①175 ②171	①本剤 120 mg QW ②プラセボ	有効性・安全性 【投与 52 週時における BICLA 達成率】

### 7.1 第Ⅲ相試験

#### 7.1.1 標準治療で効果不十分な SLE 患者を対象とした国際共同試験 (CTD 5.3.5.1.1 : D3465C00001 試験 [2021 年 6 月～継続中 (2021 年 12 月データカットオフ<sup>3)</sup>])

標準治療で効果不十分な SLE 患者 (表 10) (目標症例数 360 例 (各群 180 例)<sup>10)</sup> を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、米国、ポーランド等の 16 の国又は地域で実施された。

表 10 主な選択・除外基準

<p>&lt;主な選択基準&gt;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>18 歳以上 70 歳以下</li> <li>同意取得の 24 週以上前に ACR 1997 改訂基準 (Arthritis Rheum 1997; 40: 1725) に基づき SLE と診断され、かつスクリーニング時に以下の①～③のいずれかを満たす <ol style="list-style-type: none"> <li>① 中央検査機関での免疫蛍光分析 (IFA) による抗核抗体 (ANA) 力価が 1:80 以上で陽性</li> <li>② 中央検査機関の測定による抗 dsDNA 抗体が陽性</li> <li>③ 中央検査機関の測定による抗 Sm 抗体が陽性</li> </ol> </li> <li>スクリーニング時に SLEDAI-2K スコア (定義は 10 項参照) が 6 点以上、かつ Clinical SLEDAI-2K スコア (定義は 10 項参照) が 4 点以上。なお、SLEDAI-2K スコア及び Clinical SLEDAI-2K スコアに関しては、以下の①～④をすべて満たす必要がある <ol style="list-style-type: none"> <li>① Day 1 (無作為化日) の Clinical SLEDAI-2K スコアが 4 点以上</li> <li>② スクリーニング時の関節炎の SLEDAI-2K スコアに適格となるためには、SLE による圧痛関節数が 3 関節以上かつ腫脹関節数が 3 関節以上 (同一関節) である</li> <li>③ スクリーニング時の発疹の SLEDAI-2K スコアに適格となるためには、著明な紅斑を伴う発疹がある</li> <li>④ スクリーニング時の Clinical SLEDAI-2K スコアに係る基準について、脱毛症及び粘膜潰瘍の点数のみで適格とすることはできない</li> </ol> </li> <li>スクリーニング時に BILAG-2004 でカテゴリー A スコアの臓器系病変が 1 つ以上又はカテゴリー B スコアの臓器系病変が 2 つ以上</li> <li>スクリーニング時の PGA スコアが 1.0 以上</li> <li>以下の①又は②の標準治療レジメンを 1 つ以上受けている <ol style="list-style-type: none"> <li>① OCS について、同意取得の 6 週以上前から Day 1 (無作為化日) まで 7.5 mg/日以上 40 mg/日 (プレドニゾン換算) 以下であり、かつ Day 1 の 2 週以上前から一定用量で投与されている</li> <li>② アザチオプリン (200 mg/日以下、日本では 3 mg/kg/日以下)、抗マラリア薬、ミコフェノール酸 モフェチル (2 g/日以下)、ミコフェノール酸 (1.44 g/日以下)、メトトレキサート (経口・皮下・筋肉内投与、25 mg/週以下)、ミゾリピン (150 mg/日以下)、シクロスポリン (3 mg/kg/日以下) 又はタクロリムス (0.2 mg/kg/日以下) を同意取得の 12 週以上前から使用し、かつ同意取得の 8 週以上前から一定用量で投与されている</li> </ol> </li> </ol> <p>&lt;主な除外基準&gt;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>活動性の重症又は不安定な SLE 精神神経症状を有する</li> <li>SLE による活動性で重症の腎疾患を有する</li> <li>混合性結合組織病と診断されている (同意取得前 1 年以内)、又は全身性強皮症と SLE のオーバーラップ症候群の既往を有す</li> </ol>
--

<sup>10)</sup> SLE 患者を対象とした本薬点滴静注製剤の第Ⅲ相試験 (D3461C00004 試験及び D3461C00005 試験) の併合解析の結果に基づき、投与 52 週時における BICLA 達成率の期待値を本剤群 47.5%、プラセボ群 30.8%と仮定し、両側有意水準 5%の下、90%の検出力を確保するために必要な症例数として目標症例数は各群 180 例と設定された。

る
4. 劇症型抗リン脂質抗体症候群と診断されている（同意取得前1年以内）（12週間以上にわたり抗凝固薬又はアスピリンで十分コントロールされている劇症型以外の患者は組入れ可能）
5. SLE以外の炎症性関節又は皮膚疾患（SLEの疾患活動性の評価に影響を及ぼす可能性がある場合）、若しくはSLEに関連しない臨床的に重大な血管炎症候群に現在罹患している又は既往を有する
6. 過去6カ月以内に自殺念慮（重症度4（積極的な方法及び企図あり、ただし計画性なし）又は5（積極的な自殺念慮、具体的な計画及び意思あり））の既往歴若しくは兆候がある、又はスクリーニング時若しくはベースライン時のC-SSRSによる評価に基づく過去12カ月以内の自殺行為が認められる

本試験は二重盲検期（52週間）及び非盲検継続投与期（52週間）から構成され、二重盲検期の用法・用量は、本剤120mg又はプラセボをQWで52週間皮下投与することとされ、ベースライン時にOCSを10mg/日以上（プレドニゾン換算、以下同様）使用している患者は、投与8週時以降40週時まで、初回投与量に応じたOCS漸減スケジュールを参考にOCSを7.5mg/日以下へ漸減することとされた。同意取得の12週以上前から使用し、かつ同意取得の8週以上前から一定用量で投与されているヒドロキシクロロキン等の抗マalaria薬及び免疫抑制剤（表10の選択基準6②）の併用が許容され、二重盲検期を完了するまで継続して一定用量で投与することとされた。また、二重盲検期を完了した患者は、非盲検継続投与期において、本剤120mgをQWで52週間皮下投与することが可能とされた。

試験実施中に統計解析計画が変更され（表11）、中間解析の実施が計画された。当該計画に従い、無作為化され、52週の投与を完了した又は治験を早期に中止した患者が220例に達した時点で中間解析が実施され、中間解析の結果に基づき本申請が行われた。

表11 統計解析計画の主な変更点

治験実施計画書	第2版（試験開始■） （20■年■月■日付け）	第3版（試験開始■） （20■年■月■日付け）	第4版（試験開始後） （20■年■月■日付け）
第一種の過誤確率の制御方法			Pocock型のLan DeMetsの $\alpha$ 消費関数
中間解析の実施時期			無作為化された患者のうち220例が52週の投与を完了した又は早期中止した時点
中間解析における両側有意水準			<予定> 3.59%（情報分数：220/360） <実際> 3.54%（情報分数：220/367）
変更理由			組入れ状況及び本薬点滴静注製剤の第Ⅲ相試験の有効性試験成績に基づき最終的な統計解析計画を再評価したため。

a) 症例の集積率、COVID-19の影響等の要因に基づき、本剤の開発を加速する必要がある場合に中間解析を実施する可能性があるとされた。

無作為化<sup>11)</sup>された346例（本剤群175例、プラセボ群171例）のうち、治験薬が1回以上投与され、52週の投与を完了した又は治験を早期に中止した220例（本剤群109例、プラセボ群111例）がFASとされ、FASが有効性解析対象集団とされた。無作為化され、治験薬が1回以上投与された患者のうち、プラセボ群の1例に誤って本剤が投与されたため、本剤群176例、プラセボ群170例が安全性解析対象集団とされた。

FASのうち、データカットオフ時点までの試験中止例は、本剤群21.1%（23/109例）及びプラセボ群21.6%（24/111例）に認められ、主な中止理由は、患者の判断（本剤群8.3%（9/109例）、プラセボ群6.3%

<sup>11)</sup> スクリーニング時のSLEDAI-2Kスコア（10点未満/10点以上）、Day1（無作為化日）におけるOCS用量（10mg/日未満/10mg/日以上）、I型IFNGSスコアの結果（高値/低値）<sup>4)</sup>が層別因子とされた。

(7/111 例))、有害事象 (本剤群 8.3% (9/109 例)、プラセボ群 2.7% (3/111 例)) 及び治療反応の欠如 (本剤群 0.9% (1/109 例)、プラセボ群 3.6% (4/111 例)) であった。

FAS のうち、日本人部分集団は 14 例 (本剤群 8 例、プラセボ群 6 例) であり、データカットオフ時点までの試験中止例は本剤群 12.5% (1/8 例、有害事象)、プラセボ群 16.7% (1/6 例、医師の判断) に認められた。

有効性の主要評価項目である投与 52 週時における BICLA 達成率は表 12 のとおりであり<sup>12)</sup>、本剤群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤の優越性が検証された。また、日本人部分集団における成績は表 12 のとおりであった。

表 12 投与 52 週時における BICLA 達成率 (FAS)

		本剤群	プラセボ群
全体集団	BICLA 達成率 <sup>a)</sup>	59.4 (65/109)	43.9 (49/111)
	プラセボ群との差 [96.46%CI] <sup>a)</sup> p 値 <sup>b)</sup>	15.5 [1.4, 29.6] 0.0211	
日本人部分集団	BICLA 達成率 <sup>a)</sup>	25.0 (2/8)	50.0 (3/6)
	プラセボ群との差 [95%CI] <sup>a)</sup>	-25.0 [-76.6, 26.6]	

% (例数)

a) 層別因子で調整した Mantel-Haenszel 法

b) 有意水準両側 3.54% (Pocock 型の Lan DeMets の  $\alpha$  消費関数に基づく)、層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定

二重盲検期における有害事象は、本剤群 74.4% (131/176 例)、プラセボ群 71.2% (121/170 例) に認められ、主な事象は表 13 のとおりであった。

死亡は、本剤群 1 例 (消化管感染) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、本剤群 10.8% (19/176 例 (肺炎 4 例、デング熱 3 例、細菌性尿路感染、多発ニューロパチー、脾臓膿瘍、急性心筋梗塞、全身性エリテマトーデス、動静脈奇形、消化管感染、てんかん、胃潰瘍、インフルエンザ性肺炎、ループス胸膜炎、骨壊死、処置後合併症、脳卒中、膜性糸球体腎炎、気管支炎各 1 例、重複あり))、プラセボ群 8.8% (15/170 例 (全身性エリテマトーデス、肺外結核、卵管卵巣膿瘍、蜂巣炎、大腸菌性腎盂腎炎、背部痛、ループス血管炎、皮膚壊死、血小板減少症、虫垂炎、慢性閉塞性肺疾患、肺炎、急性心筋梗塞、腎膿瘍、水腎症、尿管結石症各 1 例、重複あり)) に認められ、このうち、本剤群 4 例 (肺炎 3 例、インフルエンザ性肺炎 1 例)、プラセボ群 5 例 (肺炎、肺外結核、卵管卵巣膿瘍、蜂巣炎、腎膿瘍各 1 例) については治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、本剤群 5.1% (9/176 例 (肺炎、急性心筋梗塞、過敏症、消化管感染、胃潰瘍、関節リウマチ、帯状疱疹、骨壊死、脳卒中各 1 例))、プラセボ群 2.9% (5/170 例 (肺外結核、ループス血管炎、皮膚創傷、血小板減少症、蕁麻疹各 1 例)) に認められ、このうち本剤群 3 例 (肺炎、過敏症、帯状疱疹各 1 例)、プラセボ群 2 例 (肺外結核、蕁麻疹各 1 例) については治験薬との因果関係は否定されなかった。

副作用は、本剤群 34.7% (61/176 例)、プラセボ群 29.4% (50/170 例) に認められた。

<sup>12)</sup> BICLA のいずれかの要素が欠測の場合、要素ごとに多重補完された。中間事象として、併用制限薬及び併用禁止薬の使用、治験薬投与の早期中止並びに死亡は BICLA 非達成とされ、市民生活上の危機、自然災害又は公衆衛生上の危機に関連する不遵守は単一補完された。単一補完は、各患者と同じ群及び同じ層の中間事象を有していない部分集団における BICLA 達成率をパラメータとする Bernoulli 分布からのランダムサンプリングにより実施された。

表 13 いずれかの群で3%以上認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	本剤群 (176 例)	プラセボ群 (170 例)	事象名	本剤群 (176 例)	プラセボ群 (170 例)
上咽頭炎	19 (10.8)	16 (9.4)	注射部位疼痛	7 (4.0)	8 (4.7)
COVID-19	16 (9.1)	11 (6.5)	頭痛	7 (4.0)	6 (3.5)
上気道感染	14 (8.0)	9 (5.3)	帯状疱疹	7 (4.0)	2 (1.2)
気管支炎	13 (7.4)	13 (7.6)	注射部位紅斑	6 (3.4)	15 (8.8)
注射部位反応	12 (6.8)	7 (4.1)	インフルエンザ	6 (3.4)	5 (2.9)
尿路感染	10 (5.7)	13 (7.6)	嘔吐		
下痢	9 (5.1)	1 (0.6)	片頭痛		

例数 (%)

二重盲検期の日本人部分集団における有害事象は、本剤群 83.3% (10/12 例)、プラセボ群 78.6% (11/14 例) に認められ、主な事象は表 14 のとおりであった。

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

投与中止に至った有害事象は、本剤群 8.3% (1/12 例、関節リウマチ) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

副作用は、本剤群 33.3% (4/12 例)、プラセボ群 14.3% (2/14 例) に認められた。

表 14 いずれかの群で2例以上認められた有害事象（安全性解析対象集団、日本人部分集団）

事象名	本剤群 (12 例)	プラセボ群 (14 例)	事象名	本剤群 (12 例)	プラセボ群 (14 例)
上咽頭炎	3 (25.0)	3 (21.4)	浮動性めまい		
口腔咽頭痛	3 (25.0)	2 (14.3)	インフルエンザ		
節足動物咬傷			COVID-19	1 (8.3)	2 (14.3)

例数 (%)

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 開発計画について

申請者は、本剤の開発計画について、以下のように説明している。

本薬点滴静注製剤について、SLE 患者を対象とした第Ⅲ相試験（D3461C00004 試験、D3461C00005 試験及び D3461C00009 試験）の成績等に基づき、SLE に係る承認を取得済みである（1 項参照）。皮下投与製剤である本剤の開発に当たっては、本薬点滴静注製剤の第Ⅲ相試験と同様の対象患者を設定した国際共同第Ⅲ相試験（D3465C00001 試験）において、本薬点滴静注製剤を 300 mg Q4W で投与したときと同程度の曝露量が得られるように本剤の用法・用量を設定し（6.R.3 項参照）、成人 SLE 患者に本剤を投与したときの有効性及び安全性を確認することが適切と考えた。また、本剤の D3465C00001 試験における主要評価項目は、本薬点滴静注製剤の開発時に海外第Ⅲ相試験（D3461C00005 試験）の結果等に基づき国際共同第Ⅲ相試験（D3461C00004 試験）の主要評価項目を投与 52 週時における BICLA 達成率に変更したこと（令和 3 年 8 月 25 日付け審査報告書「サフネロー点滴静注 300 mg」参照）を踏まえ、投与 52 週時における BICLA 達成率とすることとした。

機構は、申請者の説明を了承し、国際共同第Ⅲ相試験（D3465C00001 試験）の成績から、本剤の日本人 SLE 患者に対する有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

### 7.R.2 有効性について

申請者は、本剤の有効性について、以下のように説明している。

標準治療で効果不十分な SLE 患者を対象とした D3465C00001 試験では、主要評価項目である投与 52 週時における BICLA 達成率について、本剤群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤の優越性が検証された（表 12）。なお、D3465C00001 試験では試験実施中に統計解析計画を変更し（表 11）、52 週の投与を完了した又は治験を早期に中止した患者が 220 例に達した時点で中間解析を行ったが、当該変更の主な理由は開発スケジュールの遅延を考慮したことによるものであり、盲検下で行われことから、試験結果の解釈に影響するものではないと考える。

また、主な有効性評価項目（定義は 10 項参照）の成績は表 15 のとおりであり、D3465C00001 試験の全体集団において、いずれの評価項目についても本剤群でプラセボ群を上回る成績が認められた。

表 15 主な有効性評価項目の成績（FAS）

	本剤群	プラセボ群
全体集団		
投与 52 週時における BICLA 達成率 <sup>a)</sup>	59.4 (65/109)	43.9 (49/111)
BILAG-2004 カテゴリー改善 <sup>a)</sup>	59.5 (65/109)	44.1 (49/111)
SLEDAI-2K の悪化なし <sup>a)</sup>	74.3 (81/109)	71.6 (80/111)
PGA の悪化なし <sup>a)</sup>	74.4 (81/109)	73.7 (82/111)
投与 52 週時における SRI(4)達成率 <sup>a)</sup>	67.8 (74/109)	59.4 (66/111)
投与 52 週時における OCS 減量達成率 <sup>a)</sup>	74.2 (42/57)	48.6 (24/49)
年間フレア発現率 <sup>b)</sup> [合計フレア回数] (総観察期間)	0.59 [51] (92.4 人・年)	0.75 [64] (91.1 人・年)
日本人部分集団		
投与 52 週時における BICLA 達成率 <sup>a)</sup>	25.0 (2/8)	50.0 (3/6)
BILAG-2004 カテゴリー改善 <sup>a)</sup>	25.0 (2/8)	50.0 (3/6)
SLEDAI-2K の悪化なし <sup>a)</sup>	75.0 (6/8)	66.7 (4/6)
PGA の悪化なし <sup>a)</sup>	75.0 (6/8)	83.3 (5/6)
投与 52 週時における SRI(4)達成率 <sup>a)</sup>	37.5 (3/8)	66.7 (4/6)
投与 52 週時における OCS 減量達成率 <sup>a)</sup>	50.0 (1/2)	— (0/0)
年間フレア発現率 <sup>b)</sup> [合計フレア回数] (総観察期間)	0.43 [3] (7.0 人・年)	0.18 [1] (5.4 人・年)

% (例数)

a) 層別因子で調整した Mantel-Haenszel 法

b) 群及び層別因子を説明変数、フレアまでの曝露時間の自然対数をオフセット項とする負の二項回帰モデル

さらに、D3465C00001 試験におけるフレアの初回発現までの時間は図 3 のとおり、フレアの初回発現までの時間は、本剤群がプラセボ群より長期化する傾向が認められた。

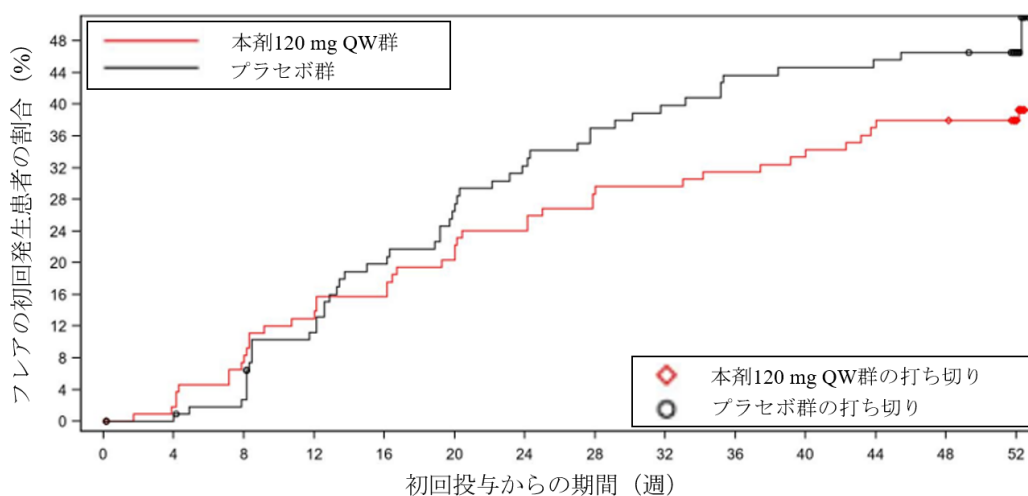


図 3 初回のフレアをイベントとした Kaplan-Meier プロット (D3465C00001 試験、FAS)

D3465C00001 試験の投与 52 週時における BILAG-2004 の臓器系別の改善率は表 16 のとおりであった。D3465C00001 試験では SLE による活動性の重症の腎疾患患者及び活動性の重症又は不安定な SLE 精神神経症状を有する患者を除外していたため、BILAG-2004 における全身症状、並びに精神神経系、心肺系、消化器系、眼症状及び腎症の臓器系ではカテゴリー A、B 又は C に該当する患者が非常に少なく、これらの臓器系に対する本剤の有効性を明確に結論付けることは困難であるが、皮膚粘膜、筋骨格系及び血液異常については、プラセボ群と比較して本剤群で改善率が上回る傾向が認められた。

表 16 投与 52 週時における BILAG-2004 の臓器系別の改善率 (D3465C00001 試験、FAS)

投与群	本剤群	プラセボ群	投与群	本剤群	プラセボ群
例数	109	111	例数	109	111
心肺系	100.0 (2/2)	75.0 (3/4)	血液異常	53.8 (28/52)	7.8 (4/51)
眼症状	100.0 (1/1)	— (0/0)	腎症	28.6 (2/7)	66.7 (2/3)
全身症状	91.7 (11/12)	25.0 (2/8)	消化器系	0 (0/1)	— (0/0)
筋骨格系	75.7 (81/107)	70.0 (77/110)	精神神経系	— (0/0)	— (0/0)
皮膚粘膜	64.2 (70/109)	49.5 (55/111)	% (例数)		

D3465C00001 試験の投与 52 週時における患者背景別の BICLA 達成率についても、すべての部分集団においてプラセボ群と比較して本剤群の達成率が上回る傾向が認められた (表 17)。

表 17 患者背景別の投与 52 週時における BICLA 達成率 (FAS)

背景因子		本剤群	プラセボ群
性別	男性	66.7 (10/15)	33.3 (3/9)
	女性	58.3 (55/94)	45.0 (46/102)
年齢	18～64 歳	59.4 (61/102)	44.0 (48/110)
	65 歳以上		
BMI	28 kg/m <sup>2</sup> 以下	52.8 (34/65)	49.2 (33/67)
	28 kg/m <sup>2</sup> 超	69.7 (31/44)	35.8 (16/44)
SLEDAI-2K スコア <sup>a)</sup>	9 点以下	56.1 (20/36)	47.6 (17/36)
	10 点以上	61.0 (45/73)	42.4 (32/75)
I 型 IFNGS スコア <sup>a)</sup>	高値	57.7 (48/83)	38.4 (32/82)
	低値	64.4 (17/26)	60.5 (18/29)
抗 dsDNA 抗体、 補体 C3 又は C4 濃度 <sup>a)</sup>	陽性/異常値あり	58.5 (39/66)	38.9 (22/57)
	すべて陰性/正常値	60.4 (26/43)	50.2 (27/54)
ベースライン時の OCS 投与量	10 mg/日未満	57.3 (30/52)	43.5 (27/62)
	10 mg/日以上	61.7 (35/57)	44.5 (22/49)

% (例数)、層別因子で調整した Mantel-Haenszel 法

a) スクリーニング時

また、申請者は、日本人における本剤の有効性について、以下のように説明している。

日本人部分集団における主な有効性評価項目の成績は表 15 のとおりであり、いずれの評価項目についても本剤群と比較してプラセボ群で達成率が高い傾向が認められた。この結果について、日本人症例数が非常に限られていたことに加え、ベースライン時の OCS 用量が 10 mg/日以上以上の患者の割合 (本剤群 25.0% (2/8 例)、プラセボ群 0% (0/6 例))、及びベースライン時に BILAG-2004 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 (本剤群 25.0% (2/8 例)、プラセボ群 0% (0/6 例)) が、本剤群でより高く、治療に難渋している症例がプラセボ群よりも本剤群で多かったことが要因として考えられた。

本剤群の 8 例中 6 例において投与 52 週時の BICLA は非達成であったものの、ベースライン時の OCS 用量が 10 mg/日以上であった 2 例中 1 例で投与 52 週時に OCS 減量維持 (7.5 mg/日) を達成し、ベースライン時の OCS 用量が 10 mg/日未満であった 6 例中 4 例においても投与 52 週時の OCS 用量がベースライン時の OCS 用量を下回った。一方、プラセボ群においてはベースライン時の OCS 用量が 10 mg/日

以上の患者はおらず、ベースライン時の OCS 用量が 10 mg/日未満であった 6 例中、投与 52 週時の OCS 用量がベースライン時の OCS 用量を下回った患者は 1 例のみであり、残りの 5 例の OCS 用量は二重盲検期間を通じて一定であった。以上より、日本人症例数は限られているため結果の解釈には注意が必要であるものの、日本人部分集団において本剤による OCS 減量効果は認められていると考える。また、本薬点滴静注製剤の国際共同第Ⅲ相試験（D3461C00004 試験）では、主要評価項目を含む主な有効性の評価項目において、全体集団と同様に日本人部分集団でも本剤群でプラセボ群を上回る結果が得られていた（令和 3 年 8 月 25 日付け審査報告書「サフネロー点滴静注 300 mg」参照）ことも踏まえると、日本人における本剤の有効性は期待できると考える。

以上、D3465C00001 試験の主要評価項目を含めた主な有効性の評価項目の成績から、本剤の SLE に対する有効性は示されていると考える。

機構は、以下のように考える。

D3465C00001 試験の中間解析において、主要評価項目である投与 52 週時における BICLA 達成率について、プラセボに対する本剤の優越性が検証された。加えて主な有効性評価項目、初回フレアまでの時間、投与 52 週時における BILAG-2004 の臓器系別の改善率等においても、概ね本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向が認められていることを踏まえると、標準治療で効果不十分な SLE に対する本剤の有効性は示されたと判断した。また、D3465C00001 試験の日本人部分集団において、本剤群でプラセボ群を上回る達成率は認められなかったものの（表 15）、OCS 減量効果にかかる申請者の説明は一定程度理解可能であり、本薬点滴静注製剤の第Ⅲ相試験における日本人部分集団での試験成績も踏まえると、日本人 SLE 患者に対する本剤の有効性は期待できると考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

### 7.R.3 安全性について

申請者は、本剤の安全性について、D3465C00001 試験、本薬点滴静注製剤の国際共同第Ⅲ相試験（D3461C00004 試験）及び海外第Ⅲ相試験（D3461C00005 試験）の併合データ（以下、「Ⅳ 第Ⅲ相試験併合データ」）、本薬点滴静注製剤の臨床試験（海外第Ⅱ相試験（CD-IA-MEDI-546-1013 試験及び CD-IA-MEDI-546-1145 試験）、D3461C00004 試験、D3461C00005 試験及び国際共同第Ⅲ相試験（D3461C00009 試験）並びに国内第Ⅱ相試験（D3461C00002 試験）（日本人部分集団の安全性評価のみ）の併合データ（以下、「Ⅳ 5/6 試験併合データ」）の解析結果等に基づき、以下のように説明している。

各集団における全体集団及び日本人部分集団の安全性の概要は表 18 及び表 19 のとおりであった。

D3465C00001 試験において、投与経路に起因する有害事象として注射部位反応の発現が予想され、注目すべき有害事象に設定されていたものの、発現率は本剤群に比べてプラセボ群で高く、本剤投与において大きな安全性上の懸念とはならないと考える。

また、D3465C00001 試験の全体集団において、Ⅳ 第Ⅲ相試験併合データと比較して日和見感染以外の重篤な感染症の発現率がやや高い傾向が認められたものの、主な事象は肺炎 5 例（インフルエンザ性肺炎 1 例を含む）であった。このうち 4 例（肺炎 3 例、インフルエンザ性肺炎 1 例）については治験薬との因果関係が否定されなかったものの、大半の症例は、既往歴、併発する有害事象、高用量ステロイドの併用等の交絡因子を有していた。また、転帰が死亡となった消化管感染症 1 例について、原疾患である SLE に加えて慢性腎疾患等の合併症を有し、感染症罹患時には重度の SLE 再燃の状態であったこと

が示唆されたこと及び複数の免疫抑制剤が併用薬<sup>13)</sup>として投与され、免疫不全に陥った状態であったことを踏まえると、日和見感染症以外の重篤な感染症は、投与経路に起因する新たな安全性上の懸念ではないと考える。

また、D3465C00001 試験の日本人部分集団において、既承認の本薬点滴静注製剤と比較して、新たな安全性の懸念は認められなかった。

表 18 本剤の安全性の概要 (安全性解析対象集団、全体集団)

併合集団	D3465C00001 試験 <sup>a)</sup>		IV 第Ⅲ相試験 併合データ <sup>b)</sup>		IV 5 試験 併合データ <sup>c)</sup>	
	本剤群	プラセボ群	本薬 300 mg 群	プラセボ群	全本薬投与例	
投与群						
例数	176	170	360	365	837	
総曝露期間 (人・年)	128.6	124.7	326.0	318.8	2,272.8	
有害事象	131 (74.4) 277.8	121 (71.2) 244.9	318 (88.3) 310.9	295 (80.8) 231.7	754 (90.1) 173.7	
重篤な有害事象	19 (10.8) 15.5	15 (8.8) 12.4	40 (11.1) 12.9	60 (16.4) 20.2	207 (24.7) 10.5	
死亡に至った有害事象					8 (1.0) 0.4	
投与中止に至った有害事象	9 (5.1) 7.1	5 (2.9) 4.0	17 (4.7) 5.2	18 (4.9) 5.7	67 (8.0) 3.0	
副作用	61 (34.7) 65.9	50 (29.4) 53.2	133 (36.9) 55.5	95 (26.0) 36.6	327 (39.1) 20.6	
注目すべき有害事象等						
感染症	日和見感染症以外の 重篤な感染症	11 (6.3) 8.8	6 (3.5) 4.9	16 (4.4) 5.0	23 (6.3) 7.4	97 (11.6) 4.6
	日和見感染症	0	0			5 (0.6) 0.2
	ウイルス再活性化	12 (6.8) 9.9	9 (5.3) 7.5	42 (11.7) 13.8	18 (4.9) 5.8	150 (17.9) 7.5
	HSV/VZV	12 (6.8) 9.9	9 (5.3) 7.5	42 (11.7) 13.8	18 (4.9) 5.8	150 (17.9) 7.5
	帯状疱疹	7 (4.0) 5.6	2 (1.2) 1.6	23 (6.4) 7.3	5 (1.4) 1.6	100 (11.9) 4.7
	口腔ヘルペス	4 (2.3) 3.2	5 (2.9) 4.1	15 (4.2) 4.7	10 (2.7) 3.2	43 (5.1) 2.0
	結核 (潜伏結核を含む)	1 (0.6) 0.8	1 (0.6) 0.8	2 (0.6) 0.6	1 (0.3) 0.3	33 (3.9) 1.5
	インフルエンザ	6 (3.4) 4.8	5 (2.9) 4.1	6 (1.7) 1.9	8 (2.2) 2.5	58 (6.9) 2.7
	アナフィラキシー	0	0	0	0	1 (0.1) <0.1
	過敏症			12 (3.3) 3.8	3 (0.8) 0.9	19 (2.3) 0.9
注入に伴う反応	— <sup>d)</sup>	— <sup>d)</sup>	41 (11.4) 13.9	27 (7.4) 9.1	79 (9.4) 3.8	
注射部位反応	27 (15.3) 23.7	29 (17.1) 28.0	— <sup>d)</sup>	— <sup>d)</sup>	— <sup>d)</sup>	
悪性腫瘍	0	0	3 (0.8) 0.9	3 (0.8) 0.9	9 (1.1) 0.4	
うつ病及び自殺/自傷	1 (0.6) 0.8	2 (1.2) 1.6	11 (3.1) 3.4	12 (3.3) 3.9	44 (5.3) 2.0	
主要心血管イベント	2 (1.1) 1.6	1 (0.6) 0.8			11 (1.3) 0.5	
血管炎 (非 SLE 性)	0	0	0	0	2 (0.2) <0.1	
間質性肺疾患			1 (0.3) 0.3	1 (0.3) 0.3	3 (0.4) 0.1	
肝障害	2 (1.1) 1.6	1 (0.6) 0.8	6 (1.7) 1.9	7 (1.9) 2.2	23 (2.7) 1.0	
腎障害	1 (0.6) 0.8	3 (1.8) 2.4	15 (4.2) 4.7	16 (4.4) 5.1	61 (7.3) 2.8	

上段：例数 (%), 下段：初回イベント発生までの総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数

a) 20 年 月 日データカットオフ

b) D3461C00004 試験及び D3461C00005 試験の併合データ

<sup>13)</sup> ベースライン時の併用薬は高用量のステロイド (プレドニゾロン 20 mg) 及びミコフェノール酸 モフェチルであり、SLE の再燃に対してステロイドパルス療法、ステロイドの増量 (プレドニゾロン 40 mg) 及びシクロホスファミドが投与されていた。

- c) CD-IA-MEDI-546-1013 試験、CD-IA-MEDI-546-1145 試験、D3461C00004 試験、D3461C00005 試験及び D3461C00009 試験の併合データ
- d) 本薬点滴静注製剤の臨床試験では注入に伴う反応 (PT) が有害事象として収集された。一方で、本剤の D3465C00001 試験においては皮下投与に伴う注射部位反応の発現が予想されたため、注目すべき有害事象に設定し、医師の報告に基づき事象が収集された。
- B 型肝炎ウイルス、サイトメガロウイルス、エプスタイン・バーウイルス及び進行性多巣性白質脳症はいずれの群においても認められなかった。

表 19 本剤の安全性の概要 (安全性解析対象集団、日本人部分集団)

併合集団	D3465C00001 試験 <sup>a)</sup>		IV 第Ⅲ相試験 併合データ <sup>b)</sup>		IV 6 試験 併合データ <sup>c)</sup>	
	本剤群	プラセボ群	本薬 300 mg 群	プラセボ群	全本薬投与例	
例数	12	14	24	19	50	
総曝露期間 (人・年)	9.81	8.63	23.3	16.1	130.3	
有害事象	10 (83.3) 764.1	11 (78.6) 303.7	24 (100) 360.4	19 (100) 468.6	50 (100) 472.0	
重篤な有害事象	0	0	2 (8.3) 8.9	3 (15.8) 20.4	20 (40.0) 18.9	
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	
投与中止に至った有害事象					8 (16.0) 6.2	
副作用	4 (33.3) 63.7	2 (14.3) 24.0	13 (354.2) 82.0	7 (36.8) 54.8	37 (74.0) 68.4	
注目すべき有害事象						
感染症	日和見感染症以外の重篤な感染症	0	0	1 (4.2) 4.4	2 (10.5) 13.5	4 (8.0) 3.4
	ウイルス再活性化	1 (8.3) 11.3	1 (7.1) 11.9	3 (12.5) 14.2	1 (5.3) 6.3	13 (26.0) 11.8
	HSV/VZV	1 (8.3) 11.3	1 (7.1) 11.9	3 (12.5) 14.2	1 (5.3) 6.3	13 (26.0) 11.8
	帯状疱疹					11 (22.0) 9.9
	口腔ヘルペス					4 (8.0) 3.2
	結核 (潜伏結核を含む)	0	0	0	0	1 (2.0) 0.8
	インフルエンザ			0	0	9 (18.0) 8.0
	過敏症	0	0			1 (2.0) 0.8
	注入に伴う反応	— <sup>d)</sup>	— <sup>d)</sup>	1 (4.2) 4.4	2 (10.5) 13.7	5 (10.0) 4.2
	注射部位反応			— <sup>d)</sup>	— <sup>d)</sup>	— <sup>d)</sup>
悪性腫瘍	0	0	0	0	2 (4.0) 1.5	
うつ病及び自殺/自傷	0	0			1 (2.0) 0.8	
主要心血管イベント	0	0	0	0	2 (4.0) 1.5	
間質性肺疾患	0	0			1 (2.0) 0.8	
肝障害	0	0			3 (6.0) 2.4	
腎障害	0	0			2 (4.0) 1.6	

上段：例数 (%)、下段：初回イベント発生までの総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数

a) 20 年 月 日データカットオフ

b) D3461C00004 試験及び D3461C00005 試験の併合データ

c) CD-IA-MEDI-546-1013 試験、CD-IA-MEDI-546-1145 試験、D3461C00004 試験、D3461C00005 試験及び D3461C00009 試験並びに D3461C00002 試験の併合データ

d) 本薬点滴静注製剤の臨床試験では注入に伴う反応 (PT) が有害事象として収集された。一方で、本剤の D3465C00001 試験においては皮下投与に伴う注射部位反応の発現が予想されたため、注目すべき有害事象に設定し、医師の報告に基づき事象が収集された。

日和見感染症、B 型肝炎ウイルス、サイトメガロウイルス、エプスタイン・バーウイルス、アナフィラキシー、血管炎 (非 SLE 性) 及び進行性多巣性白質脳症はいずれの群においても認められなかった。

機構は、以下のように考える。

提出された臨床試験成績を踏まえると、既承認の本薬点滴静注製剤における安全性プロファイルと比較して、本剤皮下投与時の安全性プロファイルに現時点で明らかに異なる傾向は示されていない。したがって、本剤投与時には、感染症等の既知の副作用の発現に注意し、SLE 治療に関して十分な知識・経験をもつ医師のもとで使用する旨の注意喚起を行う等、本薬点滴静注製剤で実施中の安全対策を引き続き実施する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

#### 7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、本剤の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明している。

本剤は、患者の利便性の向上、負担軽減等を目的に、本薬点滴静注製剤と同様の位置付けの薬剤として開発したものであり、臨床試験成績<sup>14)</sup>等を踏まえると、本剤は本薬点滴静注製剤と同様に、ステロイド、ヒドロキシクロロキン、免疫抑制剤を中心とした SLE の標準治療を受けている患者に対して、併用して使用されるものと考えられる。

機構は以下のように考える。

SLE の標準治療を踏まえて、本薬点滴静注製剤の第Ⅲ相試験と同様の対象患者を設定した国際共同第Ⅲ相試験（D3465C00001 試験）で認められた本剤の有効性及び安全性を踏まえると、本剤は本薬点滴静注製剤と同様に、ステロイド、ヒドロキシクロロキン、免疫抑制剤等の既存の SLE 治療薬で十分な効果が得られない患者に対して、当該治療薬に上乗せして投与する治療選択肢になりうると考えられ、本剤の効能・効果を申請のとおり「既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデス」と設定することが適切と判断した。また、臨床試験のデザイン及び選択・除外基準から、既承認の本薬点滴静注製剤と同様に、以下の注意喚起を行う必要があると考える。

- 過去の治療において、ステロイド、ヒドロキシクロロキン、免疫抑制薬等による全身性エリテマトーデスに対する適切な治療を行っても、疾患活動性を有する場合に、本剤を上乗せして投与する
- 抗核抗体、抗 dsDNA 抗体等の自己抗体が陽性であることが確認された全身性エリテマトーデス患者に使用する
- 臨床試験において、活動性かつ重症のループス腎炎又は中枢神経ループスを有する全身性エリテマトーデス患者に対する有効性及び安全性は検討されていない

また、SLE の診断及び治療に精通した医師が、臨床試験成績を十分に理解した上で、個々の患者におけるベネフィットとリスクを検討し、本剤投与の適否を慎重に判断することが重要であり、そのために必要な臨床試験における選択・除外基準等の情報を、医療現場へ適切に提供する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

<sup>14)</sup> D3465C00001 試験は本薬点滴静注製剤の臨床試験と同様に、SLE の標準治療（OCS、抗マラリア薬及び免疫抑制剤）に本剤を追加して投与する計画とされ、ベースライン時において併用されていた SLE 治療薬は OCS（85.3%）、抗マラリア薬（78.0%）、免疫抑制剤（61.5%）であった。日本人部分集団では、OCS（87.5%）が最も多く使用され、次いで抗マラリア薬（62.5%）、免疫抑制剤（50.0%）が使用されていた。

### 7.R.5 用法・用量について

機構は、提出された臨床試験成績並びに 6.R.4 項、7.R.2 項及び 7.R.3 項における検討を踏まえ、本剤の用法・用量を申請のとおり「通常、成人にはアニフロルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 120 mg を 1 週間ごとに皮下注射する。」と設定することは可能と判断した。また、本薬点滴静注製剤と本剤の切替え使用に関して、医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

### 7.R.6 自己投与について

申請者は、日本人 SLE 患者における本剤の自己投与時の有効性及び安全性について、D3465C00001 試験の日本人部分集団における自己投与例の成績より、以下のように説明している。

D3465C00001 試験では APFS 製剤が使用され、投与 1 回目及び 2 回目は医療機関において医師等による投与又は医師等の監督下で自己投与を行い、治験責任医師等の判断で適切に自己投与可能と判断された場合は、3 回目以降自宅で自己投与することとされた。自己投与ができない患者は介護者等により皮下投与することとされた。

D3465C00001 試験では全体集団の 97.7% (215/220 例)、日本人部分集団の全例が自宅で患者自身による自己投与を行った。自己投与が行われなかった 5 例はいずれも 1~8 週目に投与を中止した早期中止例であったことから、自己投与時における有効性及び安全性は、本試験における全体集団及び日本人部分集団における有効性及び安全性の結果と一致していると考ええる。

申請製剤は APFS 製剤と同一の薬液が充填された AI 製剤であり、注射時に薬液が自動で注入される点において APFS 製剤と異なるものの、いずれも針刺し防止機能が付いたデバイスであり、ヒューマンファクター試験の結果等を踏まえ、使用者が安全かつ正確に投与できるように設計されていることから、デバイスの違いが自己投与の成否や投与時の安全性に影響を及ぼすものではないと考える。

以上より、日本人 SLE 患者に本剤を自己投与したときの有効性及び安全性について特段の問題は示唆されていないと考える。

機構は、以下のように考える。

D3465C00001 試験では APFS 製剤が使用され、自己投与時の安全性及び有効性について現時点で特段の問題は示唆されていない。日本人 SLE 患者に AI 製剤を投与した臨床試験成績は得られていないものの、自己投与に関して、医師がその妥当性を慎重に検討し、患者に対して十分な教育訓練を実施した上で、患者が本剤投与によるリスクと対処法を理解し、患者自身が確実に投与できると確認された上で行われる場合には、大きな問題はないものと判断する。また、自己投与適用後、感染症等の本剤の副作用が疑われる場合や、自己投与の継続が困難な状況となった場合には、直ちに自己投与を中止させ、適切な処置を行うよう注意喚起するとともに、資材による情報提供を行う必要がある。

### 7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように説明している。

7.R.3 項における検討のとおり、本剤の安全性プロファイルについて、既承認の本薬点滴静注製剤の安全性プロファイルと比較して新たな安全性上の懸念は認められていない。また、既承認の本薬点滴静注製剤で実施している既存治療で効果不十分な SLE 患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）にお

いて、本薬点滴静注製剤の承認（令和3年9月27日）以降、令和7年7月29日までに1,518例の調査票が回収されており<sup>15)</sup>、本薬の安全性に新たな懸念は認められていない。以上を踏まえ、通常の医薬品安全性監視活動により、本剤の安全性情報を収集し、得られた情報に基づき添付文書の改訂や追加の安全性監視活動の必要性を継続的に検討していく予定である。

機構は、7.R.3 項及び本項における検討を踏まえると、現時点において、本剤に本薬点滴静注製剤を上回る安全性上の懸念は認められていないとの申請者の説明は受入れ可能であり、現時点では通常の安全性監視活動から収集する情報により安全性に関するシグナル検出と評価を行うことが適切と判断し、申請者の説明を了承した。

以上の機構の判断及び更なる安全対策の必要性については、専門協議で議論したい。

### 7.R.8 小児開発について

申請者は、本薬皮下投与製剤の小児開発について、XXXXXXXXXX 18歳未満のSLE患者を対象とした国際共同臨床試験に日本からも参加することを計画中である。

機構は、小児におけるSLEの罹患状況等を踏まえると、当該患者を対象とした本薬皮下投与製剤の開発の意義はあると判断する。また、「成人を対象とした医薬品の開発期間中に行う小児用医薬品の開発計画の策定について」（令和6年1月12日付け医薬薬審発0112第3号）に基づき、申請者から提示された本薬皮下投与製剤の小児用法・用量の追加に係る開発計画を確認した。

## 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデスに対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、製剤は劇薬に該当すると判断する。本品目は全身性エリテマトーデスにおける新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

<sup>15)</sup> 登録症例数 1,628 例、調査票回収症例数 1,518 例、安全性解析対象症例数 1,515 例、有効性解析対象症例数 1,076 例

## 10. その他

本品目の臨床試験における有効性評価方法、評価項目の定義は以下のとおりである。

項目	定義
BICLA	以下の基準をすべて満たしている場合、達成とした。 <ul style="list-style-type: none"> <li>ベースラインの BILAG-2004 カテゴリーA の臓器系病変すべてが B/C/D に、ベースラインのカテゴリーB の臓器系病変が C/D に改善し、他の臓器系でカテゴリーA に悪化した 1 つ以上の新規臓器系病変又はカテゴリーB に悪化した 2 つ以上の新規臓器系病変が認められない</li> <li>ベースラインからの SLEDAI-2K スコアの上昇がない</li> <li>PGA がベースラインから 0.30 点以上増加していない</li> </ul>
BICLA 達成率	BICLA を達成した患者の割合
BILAG-2004	9 種類の臓器系（全身症状、皮膚粘膜、精神神経系、筋骨格系、心肺系、消化器系、眼症状、腎症及び血液異常）に関する 97 項目について、医師が過去 4 週間に発生した疾患活動性をその前の 4 週間と比較して、臓器系病変が「存在しない」、「改善傾向」、「同様」、「悪化」、「新規発現」のいずれかを判定し、9 種類の臓器系の疾患活動性を 5 つのカテゴリーA～E へ分類する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>カテゴリーA（重症）：免疫抑制剤又はプレドニゾン換算で 20 mg/日を超えるコルチコステロイドを必要とする高度な疾患活動性を示す。</li> <li>カテゴリーB（中等度）：低用量のコルチコステロイド、外用ステロイド、外用免疫抑制剤、抗マラリア薬、又は NSAIDs を必要とする中等度の疾患活動性を示す。</li> <li>カテゴリーC（軽症）：軽度の安定した疾患を示す。</li> <li>カテゴリーD：疾患活動性は認められないが、当該臓器系に既往あり。</li> <li>カテゴリーE：現在及び過去にも疾患活動性がないことを示す。</li> </ul> <p>ベースラインにおける BILAG-2004 カテゴリーA 又はカテゴリーB の臓器系病変がより重症度の低いカテゴリーへ変化した場合、BILAG-2004 の改善と定義。</p>
SLEDAI-2K	9 種類の臓器系（中枢神経系、血管系、腎系、筋骨格系、漿膜系、粘膜皮膚系、免疫系、全身症状、血液系）に関する 24 項目について、医師が過去 4 週間の症状を「有り」又は「無し」で評価する。臓器系病変によってスコアの重み付け（中枢神経系：合計 48、血管系：合計 16、腎系：合計 16、筋骨格系：合計 8、粘膜皮膚系：合計 6、免疫系：合計 4、漿膜系：合計 4、血液系：合計 2、全身症状：1）がされており、最終スコアの合計は 0～105 点である。 SLEDAI-2K の改善は、ベースラインにおける臓器系スコアの改善（減少）と定義。
Clinical SLEDAI-2K	SLEDAI-2K スコアの項目のうち、急性混迷状態、ルーブス頭痛、尿円柱、血尿、蛋白尿、膿尿、低補体血症、抗 DNA 抗体上昇、発熱、血小板減少、白血球減少の項目を除いた 13 項目のスコアを合計したスコア。
SRI(4)	以下の基準をすべて満たしている場合、達成とした。 <ul style="list-style-type: none"> <li>SLEDAI-2K のベースラインから 4 点以上改善（減少）</li> <li>ベースラインと比較して BILAG-2004 カテゴリーA の新規臓器系病変が 1 つ以上、又はカテゴリーB の新規臓器系病変が 2 つ以上と定義される新たな臓器系病変がない</li> <li>PGA がベースラインから 0.30 点以上増加していない</li> </ul>
SRI(4)達成率	SRI(4)を達成した患者の割合
OCS 減量	ベースラインの OCS 使用量がプレドニゾン換算で 10 mg/日以上で、投与 40 週目までに OCS を 7.5 mg/日以下に減量かつ投与 52 週まで維持できた場合、達成とした。
PGA	医師が過去 4 週間にわたる SLE の重症度を 0（無症状）から 3（重度）の VAS スケールを用いて判定する。
フレア	前回の来院と比較して、BILAG-2004 のカテゴリーE、D、又は C からカテゴリーB へ悪化した臓器系が 2 つ以上、又は前回の来院と比較してカテゴリーE、D、C、又は B からカテゴリーA へ悪化した臓器系が 1 つ以上。

7.R.3 項に記載した各事象の定義は、以下のとおりである。

項目	定義
日和見感染症	治験責任医師等により日和見感染症と判断された事象
日和見感染症以外の重篤な感染症	治験責任医師等により日和見感染症以外の重篤な感染症と判断された事象
ウイルス再活性化	HSV/VZV、帯状疱疹、口腔ヘルペス、B 型肝炎ウイルス、サイトメガロウイルス、エプスタイン・バーウイルスの再活性化に関連する PT
HSV/VZV	申請者が選択した HSV/VZV に関する 68 の PT からなる事象
帯状疱疹	治験責任医師等により帯状疱疹と判断された事象
口腔ヘルペス	口腔ヘルペス（PT）
結核	治験責任医師等により結核と判断された事象
インフルエンザ	インフルエンザ（PT）
アナフィラキシー	治験責任医師等により特定された事象に加え、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、アナフィラキシー様ショック（PT）で定義された事象
過敏症	治験責任医師等により特定された事象に加え、過敏症反応（LLT）及び過敏症（PT）で定義された事象
注入に伴う反応	注入に伴う反応（PT）
注射部位反応	治験責任医師等により注射部位反応と判断された事象

項目	定義
悪性腫瘍	治験責任医師等により特定された事象に加え（D3465C00001 試験のみ）、血液学的悪性腫瘍（SMQ）、非血液学的悪性腫瘍（SMQ）、悪性リンパ腫（SMQ、狭域）、皮膚悪性腫瘍（SMQ、狭域）で定義された事象
うつ病及び自殺/自傷	うつ病（自殺・自傷を除く）（SMQ、狭域）、介助自殺、自殺既遂、故意の自傷行為、自傷念慮、自殺行為、自殺念慮、自殺企図、自殺恐怖（PT）
主要心血管イベント	心血管判定委員会により判定された事象
血管炎（非 SLE 性）	過敏性血管炎、血管炎（PT）
間質性肺疾患	間質性肺疾患（SMQ、狭域）
肝障害	肝胆道系障害（SOC）
腎障害	腎および尿路障害（SOC）
B 型肝炎ウイルス	急性 B 型肝炎、慢性 B 型肝炎、B 型肝炎、B 型肝炎再活性化（PT）
サイトメガロウイルス	申請者が選択したサイトメガロウイルスに関する 26 の PT からなる事象
エプスタイン・バーウイルス	慢性活動性エプスタイン・バーウイルス感染、エプスタイン・バー血症、エプスタイン・バーウイルス感染、エプスタイン・バーウイルス感染再燃（PT）
進行性多巣性白質脳症	進行性多巣性白質脳症（PT）

以上

## 審査報告 (2)

令和 8 年 1 月 9 日

### 申請品目

[販 売 名] サフネロー皮下注 120 mg オートインジェクター  
[一 般 名] アニフロルマブ (遺伝子組換え)  
[申 請 者] アストラゼネカ株式会社  
[申請年月日] 令和 7 年 3 月 10 日

[略語等一覧]  
別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

#### 1.1 有効性、安全性、臨床的位置付け、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項及び医薬品リスク管理計画 (案) について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した本剤の有効性、安全性、臨床的位置付け、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、審査報告 (1) の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における議論を踏まえ、本剤の医薬品リスク管理計画 (案) について、表 20 に示す安全性検討事項を設定した上で、表 21 に示す追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。また、当面は通常の安全性監視活動により安全性情報を収集し、新たな懸念を示唆する情報が得られた場合には製造販売後の調査等の追加の医薬品安全性監視活動の実施を検討することが適切と判断した。

表 20 医薬品リスク管理計画 (案) における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"><li>・帯状疱疹</li><li>・重篤な感染症</li><li>・アナフィラキシー</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>・悪性腫瘍</li><li>・B 型肝炎ウイルスの再活性化</li><li>・免疫原性</li></ul>	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

(変更なし)

表 21 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・特定使用成績調査（点滴静注、長期）	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布</li> <li>・患者向け資材の作成、配布</li> <li>・適正使用に関する納入前の確実な情報提供</li> </ul>

（下線部：本剤で実施予定の活動）

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。また、本品目は新投与経路医薬品であることから再審査期間は6年と判断する。

### [効能・効果]

既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデス

（申請時より変更なし）

### [用法・用量]

通常、成人にはアニフロルマブ（遺伝子組換え）として、1回120 mgを1週間ごとに皮下注射する。

（申請時より変更なし）

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACR	American College of Rheumatology	米国リウマチ学会
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
AI	Autoinjector (pre-filled pen)	オートインジェクター
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APFS	Accessorized pre-filled syringe	安全装置付きプレフィルドシリンジ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under concentration-time curve	血清中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>ss</sub>	AUC at steady state	定常状態における AUC
BMI	Body mass index	体格指数
BICLA	British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment	—
BILAG	British Isles Lupus Assessment Group	—
CE-SDS	Capillary gel electrophoresis with sodium dodecyl sulfate	キャピラリーSDS ゲル電気泳動
CI	Confidence interval	信頼区間
cIEF	Capillary Isoelectric Focusing	キャピラリー等電点電気泳動
CL	Clearance	クリアランス
C <sub>avg</sub>	Average serum concentration	平均血清中本薬濃度
C <sub>max</sub>	Maximum serum concentration	最高血清中本薬濃度
C <sub>min</sub>	Minimum serum concentration	最低血清中本薬濃度
C-SSRS	Columbia-suicide severity rating scale	—
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
HMG-CoA	3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素 A
HSV	Herpes simplex virus	単純ヘルペスウイルス
IFN	Interferon	インターフェロン
IFNGS	IFN gene signature	インターフェロン誘導遺伝子発現
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
IV	Intravenous injection	静脈内投与
LLT	Lowest level terms	下層語
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NSAIDs	Non-steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
OCS	Oral corticosteroid	経口コルチコステロイド
PGA	Physician's global assessment	医師による全般的評価
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	Preferred terms	基本語
QW	Once weekly	1週ごとに1回投与
Q4W	Once every 4weeks	4週ごとに1回投与
RH	Relative humidity	相対湿度
SEC	Size exclusion chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー

略語	英語	日本語
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	Standardized MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
TE	Treatment emergent	治験薬投与下で発現
VAS	Visual analog scale	視覚アナログ尺度
VZV	Varicella zoster virus	水痘・帯状疱疹ウイルス
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	サフネロー皮下注 120 mg オートインジェクター
本薬	—	アニフロルマブ（遺伝子組換え）