サフネロー皮下注 120mg オートインジェクター に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアストラゼネカ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

アストラゼネカ株式会社

第１部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：アニフロルマブ（遺伝子組換え）

版番号：■

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯
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 3
1.5.1　開発に至った背景 4
1.5.2　開発の経緯 4
1.5.2.1　品質に関する試験の概略 4
1.5.2.2　非臨床試験の概略 4
1.5.2.3　臨床試験の概略 4
1.5.3　申請効能以外の開発状況 5

図目次

図 1　開発の経緯図 4

略語及び専門用語一覧表

本項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
IFN	Interferon：インターフェロン
IFNA	Interferon alpha receptor：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
SLE	Systemic lupus erythematosus：全身性エリテマトーデス

1.5.1　開発に至った背景

当該内容については、第 2 部 5.1 項に示した。

1.5.2　開発の経緯

現在、アニフロルマブ（遺伝子組換え）（以下、アニフロルマブ）は「既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデス」の効能又は効果で点滴静注用製剤が製造販売されている。今般の医薬品製造販売承認申請は当該効能又は効果に対してアニフロルマブの皮下投与に用いるオートインジェクター製剤（以下、申請製剤）の承認取得を目的としている。

本申請に係るアニフロルマブの開発の経緯図を図 1 に示す。

図 1　　開発の経緯図

	CTD 項番号	試験項目	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
製剤	3.2.P.8	安定性	■	■	■	■	■	■	■	■	■
臨床	5.3.3.1.1	第 I 相試験 D3465C00002							◆---◆ 3	4	
臨床	5.3.4.2.1	第 II 相試験 D3461C00008		◆---◆ 2	12						
臨床	5.3.5.1.1	第 III 相試験 D3465C00001						◆---◆ 6			◆---◆ 実施中

本申請パッケージ内で評価資料とした試験のみ

1.5.2.1　品質に関する試験の概略

本剤の原薬は既承認医薬品であるサフネロー点滴静注 300 mg の原薬と同一である。したがって、今回の申請にあたり、原薬に関する新たな試験は実施していない。

製剤に関する規格及び試験方法の設定については、第 2 部 3.P.5 項に示した。また、製剤の安定性試験成績については、第 2 部 3.P.8 項に示した。

1.5.2.2　非臨床試験の概略

アニフロルマブの非臨床プロファイルは、点滴静注用製剤の医薬品製造販売承認申請時に提出した非臨床試験成績により評価済みである。点滴静注用製剤申請に際し、非臨床薬理について、アニフロルマブに関する *in vitro* 試験及び抗マウス IFNAR サロゲート抗体 5A3 の腹腔内投与による自己免疫疾患のマウスモデルを用いた *in vivo* 試験で包括的な評価を行った。その結果、アニフロルマブは IFNAR1 に高い親和性で結合し、I 型 IFN を介したシグナル伝達を阻害することが示された。以上のことから、アニフロルマブの SLE に対する有効性を裏付ける薬理作用は確認されているため、今回の申請にあたり、新たな非臨床薬理試験は実施しなかった。

1.5.2.3　臨床試験の概略

当該内容については、第 2 部 5.3 項から 5.6 項に示した。

1.5.3　申請効能以外の開発状況

申請者は、申請製剤について全身性強皮症、多発性筋炎・皮膚筋炎及び皮膚エリテマトーデスの治療薬として臨床開発を進めており、現在、3 つの臨床試験を実施中である。

なお、現在、アストラゼネカ社は、SLE における小児適応取得を目的とした開発を計画中である。SLE は、成人、小児共に発症する原因不明の複雑、慢性、不均一な自己免疫性疾患であることから、小児 SLE 患者に対する本剤の必要性は高いと考える。2025 年 1 月現在、小児開発計画は、欧州医薬品庁及び米国食品医薬品局に提出済みであり、[redacted]、[redacted]、[redacted]を検討する試験が計画中である（20[redacted] 年 [redacted]・[redacted]より試験開始予定）。

第１部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：アニフロルマブ（遺伝子組換え）

版番号：■

1.6　外国における使用状況等に関する資料
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
1.6.1　外国における使用状況..... 3

表目次

表 1　欧州における本剤の剤形・含量、効能・効果、用法・用量..... 3

1.6.1　外国における使用状況

本剤は、2025 年 10 月にブラジル、12 月に欧州において、全身性エリテマトーデスの治療薬として承認されており、米国等において承認申請中である。

欧州における販売名、剤形・含量、効能・効果、用法・用量を、表 1 に示す。また、欧州の添付文書、企業中核データシート（CCDS）を添付する。

表 1　欧州における本剤の剤形・含量、効能・効果、用法・用量

項目	内容
販売名	Saphnelo 120 mg solution for injection in pre-filled pen
剤形・含量	1 シリンジ（0.8mL）中 アニフロルマブ（遺伝子組換え）120mg を含むプレフィルドペン型シリンジ製剤
効能・効果	Saphnelo は、標準治療を行っているにもかかわらず、中等度から重度の活動性自己抗体陽性全身性エリテマトーデス（SLE）を有する成人患者に対する追加療法に使用する。
用法・用量	推奨用量は 120mg を週 1 回皮下注射する。

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Saphnelo 300 mg concentrate for solution for infusion

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each ml of concentrate for solution for infusion contains 150 mg of anifrolumab*.

One vial of 2.0 ml of concentrate contains 300 mg of anifrolumab (150 mg/ml).

*Anifrolumab is a human, immunoglobulin G1 kappa (IgG1κ) monoclonal antibody produced in mouse myeloma cells (NS0) by recombinant DNA technology.

Excipient with known effect

Each vial contains 1 mg polysorbate 80.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Concentrate for solution for infusion (sterile concentrate)

Clear to opalescent, colourless to slightly yellow, pH 5.9 solution.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Saphnelo is indicated as an add-on therapy for the treatment of adult patients with moderate to severe, active autoantibody-positive systemic lupus erythematosus (SLE), despite standard therapy.

4.2 Posology and method of administration

Treatment should be initiated and supervised by a physician experienced in the treatment of SLE.

Posology

The recommended dose is 300 mg, administered as an intravenous infusion over a 30-minute period, every 4 weeks.

In patients with a history of infusion-related reactions, premedication (e.g., an antihistamine) may be administered before an infusion of anifrolumab (see section 4.4).

Missed dose
If a planned infusion is missed, treatment should be administered as soon as possible. A minimum interval of 14 days should be maintained between doses.

Special populations

Elderly
No dose adjustment is required. There is limited information in subjects aged ≥65 years (n=33); no data are available in patients over 75 years of age (see section 5.2).

Renal impairment
No dose adjustment is required. There is no experience in patients with severe renal impairment or end-stage renal disease (see section 5.2).

Hepatic impairment
No dose adjustment is required (see section 5.2).

Paediatric population
The safety and efficacy of Saphnelo in children and adolescents (aged <18 years old) have not yet been established. No data are available.

Method of administration

For intravenous use.

Saphnelo must not be administered as an intravenous push or bolus injection.

Following dilution with sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection, Saphnelo is administered as an infusion over 30 minutes through an intravenous infusion line containing a sterile, low-protein binding 0.2 to 15 micron in-line or add-on filter.

The infusion rate may be slowed or interrupted if the patient develops an infusion reaction.

Upon completion of the infusion, the infusion set should be flushed with 25 ml sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection to ensure that all of the solution for infusion has been administered.

Do not co-administer any other medicinal products through the same infusion line.

For instructions on dilution of the medicinal product before administration, see section 6.6.

Transitioning between routes of administration
If transitioning a patient from subcutaneous administration to intravenous administration, the first intravenous infusion should be administered approximately 3 to 4 weeks after the last subcutaneous dose.

If transitioning a patient from intravenous administration to subcutaneous administration, the first subcutaneous injection should be administered approximately 2 weeks after the last intravenous dose.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Traceability

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

Patient groups excluded from clinical studies

Anifrolumab has not been studied in combination with other biologic therapies, including B-cell-targeted therapies. Therefore, treatment with anifrolumab is not recommended in combination with biologic therapies.

Anifrolumab has not been studied in patients with severe active central nervous system lupus or severe active lupus nephritis (see section 5.1).

Hypersensitivity

Serious hypersensitivity reactions including anaphylaxis have been reported following administration of anifrolumab (see section 4.8).

In the intravenous and subcutaneous clinical trials of 52-week treatment duration, serious hypersensitivity reactions (including angioedema) were reported for 0.5% of patients receiving anifrolumab.

In patients with a history of infusion-related reactions and/or hypersensitivity, premedication (e.g., an antihistamine) may be administered before the infusion of anifrolumab (see section 4.2).

If a serious infusion-related or hypersensitivity reaction (e.g., anaphylaxis) occurs, administration of anifrolumab should be interrupted immediately, and appropriate therapy initiated.

Infections

Anifrolumab increases the risk of respiratory infections and herpes zoster (disseminated herpes zoster events have been observed), see section 4.8. SLE patients also taking immunosuppressants may be at higher risk of herpes zoster infections.

In controlled-clinical trials serious and sometimes fatal infections (including pneumonia) occurred, including in patients receiving anifrolumab.

Due to the mechanism of action, anifrolumab should be used with caution in patients with a chronic infection, a history of recurrent infections, or known risk factors for infection. Treatment with anifrolumab should not be initiated in patients with any clinically significant active infection until the infection resolves or is adequately treated. Patients should be instructed to seek medical advice if signs or symptoms of clinically significant infection occur. If a patient develops an infection, or is not responding to standard therapy, they should be closely monitored and careful consideration given to interrupting anifrolumab therapy until the infection resolves.

Studies in patients with a history of primary immunodeficiency have not been conducted.

The placebo-controlled clinical trials excluded patients with a history of active TB or latent TB in whom an adequate course of treatment could not be confirmed. Anti-tuberculosis (anti-TB) therapy should be considered prior to initiation of anifrolumab in patients with untreated latent TB. Anifrolumab should not be administered to patients with active TB.

Immunisations

Prior to initiating therapy, completion of all appropriate immunisations should be considered according to current immunisation guidelines. Concurrent use of live or attenuated vaccines should be avoided in patients treated with anifrolumab.

Immune responses to non-live vaccines have been assessed in a small number of patients (see section 4.5).

Malignancy

The impact of treatment with anifrolumab on the potential development of malignancies is not known. Studies in patients with a history of malignancy have not been conducted; however, patients with squamous or basal cell skin cancers and uterine cervical cancer that had been fully excised or adequately treated were eligible for enrolment in the SLE clinical trials.

In the intravenous and subcutaneous clinical trials of 52-week treatment duration, malignant neoplasm (including non-melanoma skin cancers) was reported for 1.1% of patients receiving anifrolumab compared to 0.5% patients receiving placebo (exposure-adjusted incidence rate [EAIR]: 1.1 and 0.5 events per 100 patient years [PY], respectively). Malignancies excluding non-melanoma skin cancers were observed in 0.5% and 0.5% of patients receiving anifrolumab and placebo, respectively. In patients receiving anifrolumab, breast and squamous cell carcinoma were the malignancies observed in more than one patient.

Individual benefit-risk should be considered in patients with known risk factors for the development or reoccurrence of malignancy. Caution should be exercised when considering continuing therapy for patients who develop malignancy.

Excipient with known effect

This medicinal product contains 1 mg of polysorbate 80 (E 433) in each vial, which is equivalent to 0.5 mg/ml. Polysorbates may cause allergic reactions.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies have been performed.

Anifrolumab is not expected to undergo metabolism by hepatic enzymes or renal elimination.

The formation of some CYP450 enzymes is suppressed by increased levels of certain cytokines during chronic inflammation. Anifrolumab modestly suppresses the levels of some cytokines; the impact on CYP450 activity is unknown. In patients who are being treated with other medicines that are CYP substrates with a narrow therapeutic index, where the dose is individually adjusted (e.g., warfarin), therapeutic monitoring is recommended.

Immune response

Non-live vaccines
Immune response to non-live seasonal influenza vaccine was assessed in a small number of adult patients with moderate to severe SLE in an exploratory study. Humoral antibody responses induced by seasonal influenza virus vaccination were numerically comparable between patients receiving anifrolumab in addition to standard of care and those receiving standard of care alone.

Live vaccines
The concurrent use of anifrolumab with live and live-attenuated vaccines has not been studied (see section 4.4).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are limited data (less than 300 pregnancy outcomes) from the use of Saphnelo in pregnant women.

Animal studies are inconclusive with respect to reproductive toxicity (see section 5.3).

Saphnelo is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception, unless the possible benefit justifies the potential risk.

Breast-feeding

It is not known whether anifrolumab is excreted in human milk. Anifrolumab was detected in the milk of female cynomolgus monkeys (see section 5.3).

A risk to the suckling child cannot be excluded.

A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue from Saphnelo therapy, taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

There are no fertility data in humans.

Animal studies show no adverse effects of anifrolumab on indirect measures of fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Saphnelo has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most commonly reported adverse reactions during anifrolumab treatment were upper respiratory tract infection (31%), bronchitis (10%), infusion-related reaction (9.4%) and herpes zoster (6.0%). The most common serious adverse reaction was herpes zoster (0.4%).

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions reported from controlled clinical trials and post-marketing data are classified by MedDRA System Organ Class (SOC), see Table 1. Within each SOC, preferred terms are arranged by decreasing frequency and then by decreasing seriousness. Frequencies of occurrence of adverse reactions are defined as: very common (≥1/10); common (≥1/100 to <1/10); uncommon (≥1/1 000 to <1/100); rare (≥1/10 000 to <1/1 000); very rare (<1/10 000) and not known (cannot be estimated from available data).

Table 1 Adverse reactions

MedDRA SOC	MedDRA Preferred Term	Frequency
Infections and infestations	Upper respiratory tract infection*	Very common
	Bronchitis*	Very common
	Herpes zoster	Common
	Respiratory tract infection*	Common
Immune system disorders	Hypersensitivity	Common
	Anaphylactic reaction	Uncommon§
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Arthralgia	Not known

MedDRA SOC	MedDRA Preferred Term	Frequency
Injury, poisoning and procedural complications	Infusion-related reaction‡	Common

* Grouped terms: Upper respiratory tract infection (including Upper respiratory tract infection, Nasopharyngitis, Pharyngitis); Bronchitis (including Bronchitis, Bronchitis viral, Tracheobronchitis); Respiratory tract infection (including Respiratory tract infection, Respiratory tract infection viral, Respiratory tract infection bacterial).
§ See 'Description of selected adverse reactions' below and section 4.4.
‡ Applies to intravenous infusion route of administration only.

Long-term safety

Patients who completed Trials 1 and 2 (Phase III intravenous trials) through Week 52 were eligible to continue on treatment in a randomised, double-blind, placebo-controlled long-term extension (LTE) for an additional 3 years (see section 5.1). The overall long-term safety profile of intravenous anifrolumab was consistent with the 52-week trials.

Description of selected adverse reactions

Hypersensitivity
In controlled intravenous and subcutaneous clinical trials of 52-week treatment duration, the incidence of hypersensitivity reactions was 2.5% in the anifrolumab group and 0.5% in the placebo group. Hypersensitivity reactions were predominantly mild to moderate in intensity. One event of hypersensitivity in the subcutaneous trial led to discontinuation of anifrolumab.

In the intravenous clinical trials of 52-week treatment duration, all hypersensitivity reactions were reported within the first 6 infusions. One serious adverse reaction of hypersensitivity was reported during the patient's first infusion; the patient continued to receive anifrolumab with premedication given for subsequent infusions.

In the SLE development program, anaphylactic reaction was reported in one patient, which occurred following the intravenous administration of 150 mg anifrolumab, the patient was treated and recovered (see section 4.4).

Infusion-related reactions
In the controlled intravenous clinical trials of 52-week treatment duration, the incidence of infusion-related reactions was 9.4% in the anifrolumab group and 7.1% in the placebo group. Infusion-related reactions were mild or moderate in intensity (the most common symptoms were headache, nausea, vomiting, fatigue, and dizziness); none were serious, and none led to discontinuation of anifrolumab. Infusion-related reactions were most commonly reported at the start of treatment, on the first and second infusions, with fewer reports on subsequent infusions.

Respiratory infections
In the controlled intravenous and subcutaneous clinical trials of 52-week treatment duration, the incidence rates for anifrolumab compared to placebo were: upper respiratory tract infection (30.9% vs 20.3%), bronchitis (10.2% vs 5.2%) and respiratory tract infection (3.0% vs 1.4%). Infections were predominantly non-serious, mild or moderate in intensity and resolved without discontinuation of anifrolumab therapy (see section 4.4).

Herpes zoster
In the controlled intravenous and subcutaneous clinical trials of 52-week treatment duration, the incidence of herpes zoster infections was 6.0% in the anifrolumab group and 1.4% in the placebo group (see section 4.4). The mean time to onset in patients receiving anifrolumab was 129 days (range 2-351 days).

In the LTE (intravenous administration), incidence rates decreased over time.

Herpes zoster infections were predominantly of localised cutaneous presentation, mild or moderate in intensity and resolved without discontinuation of anifrolumab therapy. Cases with multidermatomal involvement and cases of disseminated disease (including central nervous system involvement) have been reported (see section 4.4).

Immunogenicity

In the intravenous Phase III trials, treatment-emergent anti-drug antibodies were detected in 6 out of 352 patients (1.7%) treated with anifrolumab at the recommended dosing regimen during the 60-week study period.

In the LTE (years 2 through 4 on treatment), treatment-emergent anti-drug antibodies were detected in an additional 5 patients treated with anifrolumab.

Due to methodological limitations, the clinical relevance of these findings is not known.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

In clinical trials, doses of up to 1 000 mg have been administered intravenously in patients with SLE with no evidence of dose limiting toxicities.

There is no specific treatment for an overdose with anifrolumab. If overdose occurs, the patient should be treated supportively with appropriate monitoring as necessary.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Immunosuppressants, Monoclonal antibodies, ATC code: L04AG11

Mechanism of action

Anifrolumab is a human immunoglobulin G1 kappa monoclonal antibody that binds to subunit 1 of the type I interferon receptor (IFNAR1) with high specificity and affinity. This binding inhibits type I IFN signalling thereby blocking the biologic activity of type I IFNs. Anifrolumab also induces the internalisation of IFNAR1, thereby reducing the levels of cell surface IFNAR1 available for receptor assembly. Blockade of receptor mediated type I IFN signalling inhibits IFN responsive gene expression as well as downstream inflammatory and immunological processes. Inhibition of type I IFN blocks plasma cell differentiation and normalises peripheral T-cell subsets, restoring the balance between adaptive and innate immunity that is dysregulated in SLE.

Pharmacodynamic effects

In adult patients with SLE, administration of anifrolumab at doses ≥300 mg, via intravenous infusion every 4 weeks demonstrated consistent neutralisation (≥80%) of a 21 gene type I interferon pharmacodynamic (PD) signature in blood. This suppression occurred as early as 4 weeks post-treatment and was either maintained or further suppressed over the 52-week treatment period. Following withdrawal of anifrolumab at the end of the 52-week treatment period in the SLE clinical

trials, the type I IFN PD signature in blood samples returned to baseline levels within 8 to 12 weeks. Anifrolumab 150 mg intravenous showed <20% suppression of the gene signature at early timepoints, that reached a maximum of <60% by the end of the treatment period.

In SLE patients with positive anti-dsDNA antibodies at baseline, treatment with anifrolumab 300 mg led to numerical reductions in anti-dsDNA antibodies over time through Week 52.

In patients with low complement levels (C3 and C4), increases in complement levels were observed in patients receiving anifrolumab 300 mg through Week 52.

Clinical efficacy

The safety and efficacy of anifrolumab were evaluated in two 52-week treatment period, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, Phase III studies (Trial 1 [TULIP 1] and Trial 2 [TULIP 2]). Patients were diagnosed with SLE according to the American College of Rheumatology (1997) classification criteria.

All patients were ≥18 years of age and had moderate to severe disease, with a SLE Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K) score ≥6 points, organ level involvement based on British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) assessment, and a Physician's Global Assessment [PGA] score ≥1, despite receiving standard SLE therapy consisting of either one or any combination of oral corticosteroids (OCS), antimalarials and/or immunosuppressants at baseline. With the exception of OCS (prednisone or equivalent) where tapering was a component of the protocol, patients continued to receive their existing SLE therapy at stable doses during the clinical trials. Patients who had severe active lupus nephritis and patients who had severe active central nervous system lupus were excluded. The use of other biologic agents and cyclophosphamide were not permitted during the clinical trials. Patients receiving other biologic therapies were required to complete a wash-out period of at least 5 half-lives prior to enrolment. Both studies were conducted in North America, Europe, South America and Asia. Patients received anifrolumab or placebo, administered by intravenous infusion, every 4 weeks.

Trial 1 (N=457) and Trial 2 (N=362) were similar in design.

In Trial 1 the primary endpoint was SLE Responder Index (SRI-4) response, defined as meeting each of the following criteria at Week 52 compared with baseline:

- Reduction from baseline of ≥4 points in the SLEDAI-2K;
- No new organ system affected as defined by 1 or more BILAG A or 2 or more BILAG B items compared to baseline;
- No worsening from baseline in the lupus disease activity defined by an increase ≥0.30 points on a 3-point PGA visual analogue scale (VAS);
- No use of restricted medication beyond the protocol-allowed thresholds;
- No discontinuation of treatment.

In Trial 2 the primary endpoint was British Isles Lupus Assessment Group based Composite Lupus Assessment (BICLA) response at Week 52, defined as improvement in all organ domains with moderate or severe activity at baseline:

- Reduction of all baseline BILAG A to B/C/D and baseline BILAG B to C/D, and no BILAG worsening in other organ systems, as defined by ≥1 new BILAG A or ≥2 new BILAG B;
- No worsening from baseline in SLEDAI-2K, where worsening is defined as an increase from baseline of >0 points;
- No worsening from baseline in lupus disease activity, where worsening is defined by an increase ≥0.30 points on a 3-point PGA VAS;
- No use of restricted medication beyond the protocol-allowed thresholds;
- No discontinuation of treatment.

The secondary efficacy endpoints included in both studies included maintenance of OCS reduction and annual flare rate. Both studies evaluated the efficacy of anifrolumab 300 mg versus placebo.

Patient demographics were generally similar in both trials; the median age was 41.3 and 42.1 years (range 18-69), 4.4% and 1.7% were ≥65 years of age, 92% and 93% were female, 71% and 60% were White, 14% and 12% were Black/African American, and 5% and 17% were Asian, in Trials 1 and 2 respectively. In both trials, 72% of patients had high disease activity (SLEDAI-2K score ≥10). In Trials 1 and 2 respectively, 48% and 49% had severe disease (BILAG A) in at least 1 organ system and 46% and 47% of patients had moderate disease (BILAG B) in at least 2 organ systems. The most commonly affected organ systems (BILAG A or B at baseline) were the mucocutaneous (Trial 1: 87%, Trial 2: 85%) and musculoskeletal (Trial 1: 89%, Trial 2: 88%) systems.

In Trials 1 and 2, 90% of patients (both trials) were seropositive for anti-nuclear antibodies (ANA), and 45% and 44% for anti-double-stranded DNA (anti-dsDNA) antibodies; 34% and 40% of patients had low C3, and 21% and 26% had low C4.

Baseline concomitant standard therapy medications included oral corticosteroids (Trial 1: 83%, Trial 2: 81%), antimalarials (Trial 1: 73%, Trial 2: 70%) and immunosuppressants (Trial 1: 47%, Trial 2: 48%; including azathioprine, methotrexate, mycophenolate and mizoribine). For those patients taking OCS (prednisone or equivalent) at baseline, the mean daily dose was 12.3 mg in Trial 1 and 10.7 mg in Trial 2. During Weeks 8-40, patients with a baseline OCS ≥10 mg/day were required to taper their OCS dose to ≤7.5 mg/day, unless there was worsening of disease activity.

For BICLA and SRI-4 response, patients who withdrew from treatment prior to Week 52 were considered non-responders. In Trial 1 and 2 respectively, 35 (19%) and 27 (15%) patients receiving anifrolumab, and 38 (21%) and 52 (29%) patients receiving placebo withdrew from treatment prior to Week 52. The results are presented in Table 2.

Table 2 Efficacy results in adults with SLE in Trial 1 and Trial 2

	Trial 1		**Trial 2**	
	Anifrolumab 300 mg	**Placebo**	**Anifrolumab 300 mg**	**Placebo**
BICLA response at Week 52*				
Responder rate, % (n/N)	47.1 (85/180)	30.2 (55/184)	47.8 (86/180)	31.5 (57/182)
Difference % (95% CI)	17.0 (7.2, 26.8)		16.3 (6.3, 26.3)	
Components of BICLA response:				
BILAG improvement, n (%) †	85 (47.2)	58 (31.5)	88 (48.9)	59 (32.4)
No worsening of SLEDAI-2K, n (%) †	121 (67.2)	104 (56.5)	122 (67.8)	94 (51.6)
No worsening of PGA, n (%) †	117 (65.0)	105 (57.1)	122 (67.8)	95 (52.2)
No discontinuation of treatment, n (%)	145 (80.6)	146 (79.3)	153 (85.0)	130 (71.4)
No use of restricted medication beyond protocol allowed threshold, n (%)	140 (77.8)	128 (69.6)	144 (80.0)	123 (67.6)
SRI-4 response at Week 52*				
Responder rate, % (n/N) †	49.0 (88/180)	43.0 (79/184)	55.5 (100/180)	37.3 (68/182)
Difference % (95% CI)	6.0 (-4.2, 16.2)		18.2 (8.1, 28.3)	

	Trial 1		Trial 2	
	Anifrolumab 300 mg	**Placebo**	**Anifrolumab 300 mg**	**Placebo**
Sustained OCS reduction ‡				
Responder rate, % (n/N) †	49.7 (51/103)	33.1 (34/102)	51.5 (45/87)	30.2 (25/83)
Difference % (95% CI)	16.6 (3.4, 29.8)		21.2 (6.8, 35.7)	
Flare rate				
Annualised flare rate estimate, (95% CI)	0.57 (0.43, 0.76)	0.68 (0.52, 0.90)	0.43 (0.31, 0.59)	0.64 (0.47, 0.86)
Rate ratio estimate (95% CI)	0.83 (0.61, 1.15)		0.67 (0.48, 0.94)	

BICLA: British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment; BILAG: British Isles Lupus Assessment Group, PGA: Physician's Global Assessment; SLEDAI-2K: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; SRI-4: SLE Responder Index.
All patients received standard therapy.

* BICLA and SRI-4 are based on the composite estimand where treatment discontinuation or restricted medication use are part of the response criteria.

† Patients who discontinued treatment or used restricted medications beyond protocol allowed threshold are considered non-responders.

‡ Subgroup of patients with OCS ≥10 mg/day at baseline. Responders were defined as patients with OCS reduction to ≤7.5 mg/day at Week 40, maintained through Week 52.

Long-term extension
Patients who completed Trials 1 and 2 (feeder trials) through Week 52 were eligible to continue on treatment in a randomised, double-blind, placebo-controlled, 3-year LTE. Patients who had received anifrolumab, either 150 mg or 300 mg, in Trials 1 and 2 received anifrolumab 300 mg in the LTE. Patients who had received placebo in Trials 1 and 2 were re-randomised 1:1 to receive either anifrolumab 300 mg or placebo, giving an approximate anifrolumab 300 mg: placebo ratio of 4:1 in the LTE.

Long-term efficacy was evaluated in patients who received anifrolumab 300 mg or placebo in a feeder trial and continued to receive the same treatment in the LTE (anifrolumab N=257; placebo N=112). Of these, 69% of patients who received anifrolumab (177/257) and 46% of patients who received placebo (52/112) completed a total of 4 years on treatment. At Week 208, the mean SLEDAI-2K score (SE) was 3.4 (0.25) and 4.0 (0.46) in patients who received anifrolumab (n=140) and placebo (n=44) respectively.

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with anifrolumab in one or more subset of the paediatric population in treatment of systemic lupus erythematosus (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetics (PK) of anifrolumab was studied in adult patients with SLE following intravenous doses ranging from 100 to 1 000 mg administered once every 4 weeks and subcutaneous weekly doses of 120 mg and in healthy volunteers following a single intravenous or subcutaneous dose.

Anifrolumab exhibits nonlinear PK in the dose range of 100 mg to 1 000 mg. PK exposure decreased more rapidly at doses lower than 300 mg every 4 weeks (the recommended intravenous dose).

Absorption

Anifrolumab is administered by intravenous infusion.

Distribution

Based on population PK analysis, the estimated central and peripheral volumes of distribution for anifrolumab were 3.48 L and 1.72 L, respectively for a 68 kg patient.

Biotransformation

Anifrolumab is a protein, therefore specific metabolism studies have not been conducted.

Anifrolumab is eliminated by target IFNAR-mediated elimination pathway and reticuloendothelial system where anifrolumab is expected to be degraded, into small peptides and individual amino acids, by proteolytic enzymes that are widely distributed in the body.

Elimination

Due to saturation of IFNAR1-mediated clearance at higher doses, exposure increases are greater-than-dose-proportional.

From population PK modelling the estimated typical systemic clearance (CL) was 0.146 L/day. Following long-term observations, the clearance of anifrolumab was found to be stable in years 2 through 4 on treatment.

Based on population PK analysis, serum concentrations were below detection in the majority (95%) of patients approximately 16 weeks after the last dose of anifrolumab, when anifrolumab has been dosed for one year.

Special populations

There was no clinically meaningful difference in systemic clearance based on age, race, ethnicity, region, gender, IFN status or body weight that requires dose adjustment.

Elderly
Based on the population PK analysis, age (range 18 to 70 years) did not impact the clearance of anifrolumab; the population PK dataset included 33 (3%) patients ≥65 years of age.

Renal impairment
No specific clinical studies have been conducted to investigate the effect of renal impairment on anifrolumab. Based on population PK analyses, anifrolumab clearance was comparable in SLE patients with mild (60-89 ml/min/1.73 m^2) and moderate decrease in eGFR (30-59 ml/min/1.73 m^2) values and patients with normal renal function (≥90 ml/min/1.73 m^2). SLE patients with a severe decrease in eGFR or end-stage renal disease (<30 ml/min/1.73 m^2) were excluded from the clinical trials; anifrolumab is not cleared renally.

Patients with urine protein/creatinine ratio (UPCR) >2 mg/mg were excluded from the clinical trials. Based on population PK analyses, increased UPCR did not significantly affect anifrolumab clearance.

Hepatic impairment
No specific clinical studies have been conducted to investigate the effect of hepatic impairment on anifrolumab.

As an IgG1 monoclonal antibody, anifrolumab is principally eliminated via catabolism and is not expected to undergo metabolism via hepatic enzymes, as such changes in hepatic function are unlikely to have any effect on the elimination of anifrolumab. Based on population PK analyses, baseline

hepatic function biomarkers (ALT and AST ≤2.0 × ULN, and total bilirubin) had no clinically relevant effect on anifrolumab clearance.

Interactions

Based on population PK analyses, concomitant use of oral corticosteroids, antimalarials, immunosuppressants (including azathioprine, methotrexate, mycophenolate and mizoribine), NSAIDS, ACE inhibitors, HMG-CoA reductase inhibitors did not significantly influence the PK of anifrolumab.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology or repeated dose toxicity studies in cynomolgus monkeys.

Mutagenicity and carcinogenicity

Anifrolumab is a monoclonal antibody, as such genotoxicity and carcinogenicity studies have not been conducted.

In rodent models of IFNAR1 blockade, increased carcinogenic potential has been observed. The clinical relevance of these findings is unknown.

Reproductive toxicity

Developmental toxicity
In a pre- and postnatal development study, conducted in cynomolgus monkeys, there was an increased incidence of embryo-foetal loss; the incidence of these findings were within historical control values and were not statistically significant. The relevance of these findings to humans is not known. No maternal, or postnatal developmental effects were observed for exposures up to approximately 28-times the maximum recommended human dose (MRHD) on an AUC basis. Based on the available data, a potential effect of anifrolumab on conception and implantation cannot be excluded.

Fertility
Effects on male and female fertility have not been directly evaluated in animal studies. In the 9-month repeat-dose study, there were no anifrolumab-related adverse effects on indirect measures of male or female fertility, based on semen analysis, spermatogenesis staging, menses cycle, organ weights and histopathological findings in the reproductive organs, in cynomolgus monkeys at approximately 58-times the intravenous MRHD and 52-times the subcutaneous MRHD, on an AUC basis.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Histidine
Histidine hydrochloride monohydrate
Lysine hydrochloride
Trehalose dihydrate
Polysorbate 80 (E 433)
Water for injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

Unopened vial

3 years.

Diluted solution for infusion

Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 24 hours at 2 °C – 8 °C and for 4 hours at 25 °C.

From a microbiological point of view, the product should be used immediately after dilution. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2 °C – 8 °C.

6.4 Special precautions for storage

Unopened vial

Store in a refrigerator (2 °C – 8 °C).
Store in the original package in order to protect from light.
Do not freeze, shake or expose to heat.

Diluted solution for infusion

For storage conditions after dilution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

2.0 ml of concentrate in a clear type I glass vial with an elastomeric stopper and a gray flip-off aluminium seal.

Pack size of 1 vial.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Saphnelo is supplied as a single-dose vial. The solution for infusion should be prepared and administered by a healthcare professional, using aseptic technique as follows:

Preparation of solution

1. Visually inspect the vial for particulate matter and discolouration. Saphnelo is a clear to opalescent, colourless to slightly yellow solution. Discard the vial if the solution is cloudy, discoloured or visible particles are observed. Do not shake the vial.

2. Dilute 2.0 ml of Saphnelo solution for infusion in an infusion bag to 50 ml or 100 ml with sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection.

3. Mix the solution by gentle inversion. Do not shake.

4. Any concentrate remaining in the vial must be discarded.

5. It is recommended that the solution for infusion should be administered immediately after preparation. If the solution for infusion has been stored in a refrigerator (see section 6.3), allow it to reach room temperature (15 °C – 25 °C) prior to administration.

Disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Sweden

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/21/1623/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 14 February 2022

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency https://www.ema.europa.eu.

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Saphnelo 120 mg solution for injection in pre-filled syringe
Saphnelo 120 mg solution for injection in pre-filled pen

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each pre-filled syringe contains 120 mg of anifrolumab* in 0.8 ml.

Each pre-filled pen contains 120 mg of anifrolumab* in 0.8 ml.

*Anifrolumab is a human, immunoglobulin G1 kappa (IgG1κ) monoclonal antibody produced in mouse myeloma cells (NS0) by recombinant DNA technology.

Excipient with known effect

Each pre-filled syringe/pre-filled pen contains 0.4 mg polysorbate 80.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection (injection)

Clear to opalescent, colourless to slightly yellow, pH 5.9 solution.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Saphnelo is indicated as an add-on therapy for the treatment of adult patients with moderate to severe, active autoantibody-positive systemic lupus erythematosus (SLE), despite standard therapy.

4.2 Posology and method of administration

Treatment should be initiated and supervised by a physician experienced in the treatment of SLE.

A patient may self-inject or the patient caregiver may administer Saphnelo subcutaneously after the healthcare professional determines that it is appropriate. The healthcare professional should provide proper training in subcutaneous injection technique according to the 'Instructions for Use' and education about signs and symptoms of hypersensitivity reactions (see section 4.4).

Posology

The recommended dose is 120 mg administered as a subcutaneous injection every week.

Missed dose
If a subcutaneous dose is missed, instruct the patient to administer Saphnelo as soon as they remember. Thereafter, the patient can start a new weekly schedule from the day that the missed dose

was administered or resume dosing on their usual day of administration providing that a minimum interval of 3 days is maintained between injections.

Special populations

Elderly
No dose adjustment is required. There is limited information in subjects aged ≥65 years (n=33); no data are available in patients over 75 years of age (see section 5.2).

Renal impairment
No dose adjustment is required. There is no experience in patients with severe renal impairment or end-stage renal disease (see section 5.2).

Hepatic impairment
No dose adjustment is required (see section 5.2).

Paediatric population
The safety and efficacy of Saphnelo in children and adolescents (aged <18 years old) have not yet been established. No data are available.

Method of administration

For subcutaneous use.

Saphnelo is administered as a subcutaneous injection into the thigh or abdomen, except for the 5 cm around the navel. If a healthcare professional or caregiver administers the injection, the upper arm can also be used. It should not be injected into areas where the skin is tender, bruised, erythematous or hardened. When injecting in the same region, patients should be advised to use an injection site that is at least 3 cm away from the last injection site.

Comprehensive instructions for subcutaneous administration of Saphnelo in a pre-filled syringe or pre-filled pen are provided in the 'Instructions for Use'.

Transitioning between routes of administration
If transitioning a patient from intravenous administration to subcutaneous administration, the first subcutaneous injection should be administered approximately 2 weeks after the last intravenous dose.

If transitioning a patient from subcutaneous administration to intravenous administration, the first intravenous infusion should be administered approximately 3 to 4 weeks after the last subcutaneous dose.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Traceability

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

Patient groups excluded from clinical studies

Anifrolumab has not been studied in combination with other biologic therapies, including B-cell-targeted therapies. Therefore, treatment with anifrolumab is not recommended in combination with biologic therapies.

Anifrolumab has not been studied in patients with severe active central nervous system lupus or severe active lupus nephritis (see section 5.1).

Hypersensitivity

Serious hypersensitivity reactions including anaphylaxis have been reported following administration of anifrolumab (see section 4.8).

In the intravenous and subcutaneous clinical trials of 52-week treatment duration, serious hypersensitivity reactions (including angioedema) were reported for 0.5% of patients receiving anifrolumab.

If a serious hypersensitivity reaction (e.g., anaphylaxis) occurs, administration of anifrolumab should be interrupted immediately, and appropriate therapy initiated.

Infections

Anifrolumab increases the risk of respiratory infections and herpes zoster (disseminated herpes zoster events have been observed), see section 4.8. SLE patients also taking immunosuppressants may be at higher risk of herpes zoster infections.

In controlled-clinical trials serious and sometimes fatal infections (including pneumonia) occurred, including in patients receiving anifrolumab.

Due to the mechanism of action, anifrolumab should be used with caution in patients with a chronic infection, a history of recurrent infections, or known risk factors for infection. Treatment with anifrolumab should not be initiated in patients with any clinically significant active infection until the infection resolves or is adequately treated. Patients should be instructed to seek medical advice if signs or symptoms of clinically significant infection occur. If a patient develops an infection, or is not responding to standard therapy, they should be closely monitored and careful consideration given to interrupting anifrolumab therapy until the infection resolves.

Studies in patients with a history of primary immunodeficiency have not been conducted.

The placebo-controlled clinical trials excluded patients with a history of active TB or latent TB in whom an adequate course of treatment could not be confirmed. Anti-tuberculosis (anti-TB) therapy should be considered prior to initiation of anifrolumab in patients with untreated latent TB. Anifrolumab should not be administered to patients with active TB.

Immunisations

Prior to initiating therapy, completion of all appropriate immunisations should be considered according to current immunisation guidelines. Concurrent use of live or attenuated vaccines should be avoided in patients treated with anifrolumab.

Immune responses to non-live vaccines have been assessed in a small number of patients (see section 4.5).

Malignancy

The impact of treatment with anifrolumab on the potential development of malignancies is not known. Studies in patients with a history of malignancy have not been conducted; however, patients with squamous or basal cell skin cancers and uterine cervical cancer that had been fully excised or adequately treated were eligible for enrolment in the SLE clinical trials.

In the intravenous and subcutaneous clinical trials of 52-week treatment duration, malignant neoplasm (including non-melanoma skin cancers) was reported for 1.1% of patients receiving anifrolumab compared to 0.5% patients receiving placebo (exposure-adjusted incidence rate [EAIR]: 1.1 and 0.5 events per 100 patient years [PY], respectively). Malignancies excluding non-melanoma skin cancers were observed in 0.5% and 0.5% of patients receiving anifrolumab and placebo, respectively. In patients receiving anifrolumab, breast and squamous cell carcinoma were the malignancies observed in more than one patient.

Individual benefit-risk should be considered in patients with known risk factors for the development or reoccurrence of malignancy. Caution should be exercised when considering continuing therapy for patients who develop malignancy.

Excipient with known effect

This medicinal product contains 0.4 mg of polysorbate 80 (E 433) in each pre-filled syringe/pre-filled pen, which is equivalent to 0.5 mg/ml. Polysorbates may cause allergic reactions.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies have been performed.

Anifrolumab is not expected to undergo metabolism by hepatic enzymes or renal elimination.

The formation of some CYP450 enzymes is suppressed by increased levels of certain cytokines during chronic inflammation. Anifrolumab modestly suppresses the levels of some cytokines; the impact on CYP450 activity is unknown. In patients who are being treated with other medicines that are CYP substrates with a narrow therapeutic index, where the dose is individually adjusted (e.g., warfarin), therapeutic monitoring is recommended.

Immune response

Non-live vaccines
Immune response to non-live seasonal influenza vaccine was assessed in a small number of adult patients with moderate to severe SLE in an exploratory study. Humoral antibody responses induced by seasonal influenza virus vaccination were numerically comparable between patients receiving anifrolumab in addition to standard of care and those receiving standard of care alone.

Live vaccines
The concurrent use of anifrolumab with live and live-attenuated vaccines has not been studied (see section 4.4).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are limited data (less than 300 pregnancy outcomes) from the use of Saphnelo in pregnant women.

Animal studies are inconclusive with respect to reproductive toxicity (see section 5.3).

Saphnelo is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception, unless the possible benefit justifies the potential risk.

Breast-feeding

It is not known whether anifrolumab is excreted in human milk. Anifrolumab was detected in the milk of female cynomolgus monkeys (see section 5.3).

A risk to the suckling child cannot be excluded.

A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue from Saphnelo therapy, taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

There are no fertility data in humans.

Animal studies show no adverse effects of anifrolumab on indirect measures of fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Saphnelo has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most commonly reported adverse reactions during anifrolumab treatment were upper respiratory tract infection (31%), bronchitis (10%), infusion-related reaction (9.4%) and herpes zoster (6.0%). The most common serious adverse reaction was herpes zoster (0.4%).

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions reported from controlled clinical trials and post-marketing data are classified by MedDRA System Organ Class (SOC), see Table 1. Within each SOC, preferred terms are arranged by decreasing frequency and then by decreasing seriousness. Frequencies of occurrence of adverse reactions are defined as: very common (≥1/10); common (≥1/100 to <1/10); uncommon (≥1/1 000 to <1/100); rare (≥1/10 000 to <1/1 000); very rare (<1/10 000) and not known (cannot be estimated from available data).

Table 1 Adverse reactions

MedDRA SOC	MedDRA Preferred Term	Frequency
Infections and infestations	Upper respiratory tract infection*	Very common
	Bronchitis*	Very common
	Herpes zoster	Common
	Respiratory tract infection*	Common
Immune system disorders	Hypersensitivity	Common
	Anaphylactic reaction	Uncommon§
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Arthralgia	Not known
Injury, poisoning and procedural complications	Infusion-related reaction‡	Common

* Grouped terms: Upper respiratory tract infection (including Upper respiratory tract infection, Nasopharyngitis, Pharyngitis); Bronchitis (including Bronchitis, Bronchitis viral, Tracheobronchitis); Respiratory tract infection (including Respiratory tract infection, Respiratory tract infection viral, Respiratory tract infection bacterial).

§ See 'Description of selected adverse reactions' below and section 4.4.

‡ Applies to intravenous infusion route of administration only.

Long-term safety:

Patients who completed Trials 1 and 2, the Phase III intravenous trials through Week 52 were eligible to continue on treatment in a randomised, double-blind, placebo-controlled long-term extension (LTE) for an additional 3 years (see section 5.1). The overall long-term safety profile of intravenous anifrolumab was consistent with the 52-week trials.

Description of selected adverse reactions

Hypersensitivity
In controlled intravenous and subcutaneous clinical trials of 52-week treatment duration, the incidence of hypersensitivity reactions was 2.5% in the anifrolumab group and 0.5% in the placebo group. Hypersensitivity reactions were predominantly mild to moderate in intensity. One event of hypersensitivity in the subcutaneous trial led to discontinuation of anifrolumab.

In the intravenous clinical trials of 52-week treatment duration, all hypersensitivity reactions were reported within the first 6 infusions. One serious adverse reaction of hypersensitivity was reported during the patient's first infusion; the patient continued to receive anifrolumab with premedication given for subsequent infusions.

In the SLE development program, anaphylactic reaction was reported in one patient, which occurred following the intravenous administration of 150 mg anifrolumab, the patient was treated and recovered (see section 4.4).

Infusion-related reactions
In the controlled intravenous clinical trials of 52-week treatment duration, the incidence of infusion-related reactions was 9.4% in the anifrolumab group and 7.1% in the placebo group. Infusion-related reactions were mild or moderate in intensity (the most common symptoms were headache, nausea, vomiting, fatigue, and dizziness); none were serious, and none led to discontinuation of anifrolumab. Infusion-related reactions were most commonly reported at the start of treatment, on the first and second infusions, with fewer reports on subsequent infusions.

Respiratory infections
In controlled intravenous and subcutaneous clinical trials of 52-week treatment duration, the incidence rates for anifrolumab compared to placebo were: upper respiratory tract infection (30.9% vs 20.3%), bronchitis (10.2% vs 5.2%) and respiratory tract infection (3.0% vs 1.4%). Infections were predominantly non-serious, mild or moderate in intensity and resolved without discontinuation of anifrolumab therapy (see section 4.4).

Herpes zoster
In the controlled intravenous and subcutaneous clinical trials of 52-week treatment duration, the incidence of herpes zoster infections was 6.0% in the anifrolumab group and 1.4% in the placebo group (see section 4.4). The mean time to onset in patients receiving anifrolumab was 129 days (range 2-351 days).

In the LTE (intravenous administration), incidence rates decreased over time.

Herpes zoster infections were predominantly of localised cutaneous presentation, mild or moderate in intensity and resolved without discontinuation of anifrolumab therapy. Cases with multidermatomal involvement and cases of disseminated disease (including central nervous system involvement) have been reported (see section 4.4).

Immunogenicity

In the intravenous Phase III trials, treatment-emergent anti-drug antibodies were detected in 6 out of 352 patients (1.7%) treated with anifrolumab at the recommended dosing regimen during the 60-week study period.

In the LTE (years 2 through 4 on treatment), treatment-emergent anti-drug antibodies were detected in an additional 5 patients treated with anifrolumab.

Due to methodological limitations, the clinical relevance of these findings is not known.

In the subcutaneous Phase III trial, treatment-emergent anti-drug antibodies were detected in 6 out of 107 patients (5.6%) treated with anifrolumab during the 52-week treatment period, no neutralising antibodies were detected.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

In clinical trials, doses of up to 1 000 mg have been administered intravenously in patients with SLE with no evidence of dose limiting toxicities.

There is no specific treatment for an overdose with anifrolumab. If overdose occurs, the patient should be treated supportively with appropriate monitoring as necessary.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Immunosuppressants, Monoclonal antibodies, ATC code: L04AG11

Mechanism of action

Anifrolumab is a human immunoglobulin G1 kappa monoclonal antibody that binds to subunit 1 of the type I interferon receptor (IFNAR1) with high specificity and affinity. This binding inhibits type I IFN signalling thereby blocking the biologic activity of type I IFNs. Anifrolumab also induces the internalisation of IFNAR1, thereby reducing the levels of cell surface IFNAR1 available for receptor assembly. Blockade of receptor mediated type I IFN signalling inhibits IFN responsive gene expression as well as downstream inflammatory and immunological processes. Inhibition of type I IFN blocks plasma cell differentiation and normalises peripheral T-cell subsets, restoring the balance between adaptive and innate immunity that is dysregulated in SLE.

Pharmacodynamic effects

In adult patients with SLE, administration of anifrolumab ≥300 mg intravenous every 4 weeks and 120 mg subcutaneous once weekly, demonstrated consistent neutralisation (≥80%) of a 21 gene type I interferon pharmacodynamic (PD) signature in blood. This suppression occurred as early as 4 weeks post-treatment and was either maintained or further suppressed over the 52-week treatment period. Following withdrawal of anifrolumab at the end of the 52-week treatment period in the SLE clinical trials, the type I IFN PD signature in blood samples returned to baseline levels within 8 to 12 weeks.

Anifrolumab 150 mg (intravenous) showed <20% suppression of the gene signature at early timepoints, that reached a maximum of <60% by the end of the treatment period.

In SLE patients with positive anti-dsDNA antibodies at baseline, intravenous treatment with anifrolumab 300 mg led to numerical reductions in anti-dsDNA antibodies over time through Week 52.

In patients with low complement levels (C3 and C4), increases in complement levels were observed in patients receiving anifrolumab 300 mg intravenously through Week 52.

Clinical efficacy

Intravenous administration
The safety and efficacy of anifrolumab were evaluated in two 52-week treatment period, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, Phase III studies (Trial 1 [TULIP 1] and Trial 2 [TULIP 2]). Patients were diagnosed with SLE according to the American College of Rheumatology (1997) classification criteria.

All patients were ≥18 years of age and had moderate to severe disease, with a SLE Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K) score ≥6 points, organ level involvement based on British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) assessment, and a Physician's Global Assessment [PGA] score ≥1, despite receiving standard SLE therapy consisting of either one or any combination of oral corticosteroids (OCS), antimalarials and/or immunosuppressants at baseline. With the exception of OCS (prednisone or equivalent) where tapering was a component of the protocol, patients continued to receive their existing SLE therapy at stable doses during the clinical trials. Patients who had severe active lupus nephritis and patients who had severe active central nervous system lupus were excluded. The use of other biologic agents and cyclophosphamide were not permitted during the clinical trials. Patients receiving other biologic therapies were required to complete a wash-out period of at least 5 half-lives prior to enrolment. Both studies were conducted in North America, Europe, South America and Asia. Patients received anifrolumab or placebo, administered by intravenous infusion, every 4 weeks.

Trial 1 (N=457) and Trial 2 (N=362) were similar in design.

In Trial 1 the primary endpoint was SLE Responder Index (SRI-4) response, defined as meeting each of the following criteria at Week 52 compared with baseline:
- Reduction from baseline of ≥4 points in the SLEDAI-2K;
- No new organ system affected as defined by 1 or more BILAG A or 2 or more BILAG B items compared to baseline;
- No worsening from baseline in the lupus disease activity defined by an increase ≥0.30 points on a 3-point PGA visual analogue scale (VAS);
- No use of restricted medication beyond the protocol-allowed thresholds;
- No discontinuation of treatment.

In Trial 2 the primary endpoint was British Isles Lupus Assessment Group based Composite Lupus Assessment (BICLA) response at Week 52, defined as improvement in all organ domains with moderate or severe activity at baseline:
- Reduction of all baseline BILAG A to B/C/D and baseline BILAG B to C/D, and no BILAG worsening in other organ systems, as defined by ≥1 new BILAG A or ≥2 new BILAG B;
- No worsening from baseline in SLEDAI-2K, where worsening is defined as an increase from baseline of >0 points;
- No worsening from baseline in lupus disease activity, where worsening is defined by an increase ≥0.30 points on a 3-point PGA VAS;
- No use of restricted medication beyond the protocol-allowed thresholds;
- No discontinuation of treatment.

The secondary efficacy endpoints included in both studies included maintenance of OCS reduction and annual flare rate. Both studies evaluated the efficacy of anifrolumab 300 mg versus placebo.

Patient demographics were generally similar in both trials; the median age was 41.3 and 42.1 years (range 18-69), 4.4% and 1.7% were ≥65 years of age, 92% and 93% were female, 71% and 60% were White, 14% and 12% were Black/African American, and 5% and 17% were Asian, in Trials 1 and 2 respectively. In both trials, 72% of patients had high disease activity (SLEDAI-2K score ≥10). In Trials 1 and 2 respectively, 48% and 49% had severe disease (BILAG A) in at least 1 organ system and 46% and 47% of patients had moderate disease (BILAG B) in at least 2 organ systems. The most commonly affected organ systems (BILAG A or B at baseline) were the mucocutaneous (Trial 1: 87%, Trial 2: 85%) and musculoskeletal (Trial 1: 89%, Trial 2: 88%) systems.

In Trials 1 and 2, 90% of patients (both trials) were seropositive for anti-nuclear antibodies (ANA), and 45% and 44% for anti-double-stranded DNA (anti-dsDNA) antibodies; 34% and 40% of patients had low C3, and 21% and 26% had low C4.

Baseline concomitant standard therapy medications included oral corticosteroids (Trial 1: 83%, Trial 2: 81%), antimalarials (Trial 1: 73%, Trial 2: 70%) and immunosuppressants (Trial 1: 47%, Trial 2: 48%; including azathioprine, methotrexate, mycophenolate and mizoribine). For those patients taking OCS (prednisone or equivalent) at baseline, the mean daily dose was 12.3 mg in Trial 1 and 10.7 mg in Trial 2. During Weeks 8-40, patients with a baseline OCS ≥10 mg/day were required to taper their OCS dose to ≤7.5 mg/day, unless there was worsening of disease activity.

For BICLA and SRI-4 response, patients who withdrew from treatment prior to Week 52 were considered non-responders. In Trial 1 and 2 respectively, 35 (19%) and 27 (15%) patients receiving anifrolumab, and 38 (21%) and 52 (29%) patients receiving placebo withdrew from treatment prior to Week 52. The results are presented in Table 2.

Table 2 Efficacy results in adults with SLE in Trial 1 and Trial 2

	Trial 1		**Trial 2**	
	Anifrolumab 300 mg	**Placebo**	**Anifrolumab 300 mg**	**Placebo**
BICLA response at Week 52*				
Responder rate, % (n/N)	47.1 (85/180)	30.2 (55/184)	47.8 (86/180)	31.5 (57/182)
Difference % (95% CI)	17.0 (7.2, 26.8)		16.3 (6.3, 26.3)	
Components of BICLA response:				
BILAG improvement, n (%) †	85 (47.2)	58 (31.5)	88 (48.9)	59 (32.4)
No worsening of SLEDAI-2K, n (%) †	121 (67.2)	104 (56.5)	122 (67.8)	94 (51.6)
No worsening of PGA, n (%) †	117 (65.0)	105 (57.1)	122 (67.8)	95 (52.2)
No discontinuation of treatment, n (%)	145 (80.6)	146 (79.3)	153 (85.0)	130 (71.4)
No use of restricted medication beyond protocol allowed threshold, n (%)	140 (77.8)	128 (69.6)	144 (80.0)	123 (67.6)
SRI-4 response at Week 52*				
Responder rate, % (n/N) †	49.0 (88/180)	43.0 (79/184)	55.5 (100/180)	37.3 (68/182)
Difference % (95% CI)	6.0 (-4.2, 16.2)		18.2 (8.1, 28.3)	

	Trial 1		Trial 2	
	Anifrolumab 300 mg	**Placebo**	**Anifrolumab 300 mg**	**Placebo**
Sustained OCS reduction ‡				
Responder rate, % (n/N) †	49.7 (51/103)	33.1 (34/102)	51.5 (45/87)	30.2 (25/83)
Difference % (95% CI)	16.6 (3.4, 29.8)		21.2 (6.8, 35.7)	
Flare rate				
Annualised flare rate estimate, (95% CI)	0.57 (0.43, 0.76)	0.68 (0.52, 0.90)	0.43 (0.31, 0.59)	0.64 (0.47, 0.86)
Rate ratio estimate (95% CI)	0.83 (0.61, 1.15)		0.67 (0.48, 0.94)	

BICLA: British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment; BILAG: British Isles Lupus Assessment Group, PGA: Physician's Global Assessment; SLEDAI-2K: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; SRI-4: SLE Responder Index.
All patients received standard therapy.

* BICLA and SRI(4) are based on the composite estimand where treatment discontinuation or restricted medication use are part of the response criteria.

† Patients who discontinued treatment or used restricted medications beyond protocol allowed threshold are considered non-responders.

‡ Subgroup of patients with OCS ≥10 mg/day at baseline. Responders were defined as patients with OCS reduction to ≤7.5 mg/day at Week 40, maintained through Week 52.

Long-term extension: Patients who completed Trials 1 and 2 (feeder trials) through Week 52 were eligible to continue on treatment in a randomised, double-blind, placebo-controlled, 3-year LTE. Patients who had received anifrolumab, either 150 mg or 300 mg, in Trials 1 and 2 received anifrolumab 300 mg in the LTE. Patients who had received placebo in Trials 1 and 2 were re-randomised 1:1 to receive either anifrolumab 300 mg or placebo, giving an approximate anifrolumab 300 mg: placebo ratio of 4:1 in the LTE.

Long-term efficacy was evaluated in patients who received anifrolumab 300 mg or placebo in a feeder trial and continued to receive the same treatment in the LTE (anifrolumab N=257; placebo N=112). Of these, 69% of patients who received anifrolumab (177/257) and 46% of patients who received placebo (52/112) completed a total of 4 years on treatment. At Week 208, the mean SLEDAI-2K score (SE) was 3.4 (0.25) and 4.0 (0.46) in patients who received anifrolumab (n=140) and placebo (n=44) respectively.

Subcutaneous administration
The safety and efficacy of anifrolumab administered subcutaneously were evaluated in a 52-week treatment period, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, Phase III study. All patients were ≥18 years of age, diagnosed with SLE according to the American College of Rheumatology (1997 revised) classification criteria, and had moderate to severe disease, with a SLEDAI-2K score ≥6 points, organ level involvement based on BILAG assessment, and a PGA score ≥1, despite receiving standard SLE therapy consisting of either one or any combination of OCS, antimalarials and/or immunosuppressants at baseline. Patients continued to receive their existing SLE therapy at stable doses during the trial, with the exception of OCS (prednisone or equivalent) where tapering was a component of the protocol. Patients who had severe active lupus nephritis or severe active central nervous system lupus were excluded. Patients were randomised (1:1) to receive 120 mg anifrolumab or placebo by subcutaneous injection once every week.

A pre-specified interim analysis was conducted when 220 randomised patients completed Week 52 or had withdrawn from the trial. Of these, 89% were female, 78% White, 7% Asian and 4% Black/African American. The median age was 43 years (range: 19-70). At baseline, 67% had high disease activity (SLEDAI-2K score ≥10), 45% had severe disease (BILAG A) in at least 1 organ system and 50% had moderate disease (BILAG B) in at least 2 organ systems. The most commonly affected organ systems (BILAG A or B at baseline) were the musculoskeletal (95%) and

mucocutaneous (92%) systems; 2% cardiorespiratory and 2% renal organ domain involvement. At baseline, 95% were seropositive for ANA antibodies and 40% for anti-dsDNA antibodies; 33% of patients had low C3, and 24% low C4. Background SLE standard therapy included OCS (82%; mean daily dose (prednisone or equivalent) 9.8 mg), immunosuppressants (56%), and antimalarials (80%). During Weeks 8-40, patients with a baseline OCS ≥10 mg/day were required to taper their OCS dose to ≤7.5 mg/day, unless there was worsening of disease activity.

Randomisation was stratified by SLEDAI-2K score at baseline (<10 vs ≥10 points), OCS dose on Day 1 (<10 mg/day vs ≥10 mg/day prednisone or equivalent) and interferon gene signature test results (high vs low).

The primary analyses assessed reduction in overall disease activity as measured by BICLA response at Week 52. At the interim analysis, anifrolumab 120 mg by subcutaneous administration demonstrated a statistically significant and clinically meaningful reduction of overall disease activity compared with placebo.

Table 3 BICLA response rate at Week 52

	Anifrolumab 120 mg	**Placebo**
BICLA response rate		
Responder rate, % (n/N)*	59.4 (65/109)	43.9 (49/111)
Difference % (95% CI)	15.5 (2.3, 28.6)	
Components of BICLA response‡		
BILAG improvement, n (%)	65 (59.5)	49 (44.1)
No worsening of SLEDAI-2K, n (%)	81 (74.3)	80 (71.6)
No worsening of PGA, n (%)	81 (74.4)	82 (73.7)

BICLA: British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment; BILAG: British Isles Lupus Assessment Group, PGA: Physician's Global Assessment; SLEDAI-2K: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000
All patients received standard therapy.
* Patients who discontinued treatment or used restricted medications, beyond protocol allowed thresholds, or died are considered non-responders.
‡ Missing data were imputed using multiple imputation.

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with anifrolumab in one or more subset of the paediatric population in treatment of systemic lupus erythematosus (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetics (PK) of anifrolumab was studied in adult patients with SLE following intravenous doses ranging from 100 to 1 000 mg administered once every 4 weeks and subcutaneous weekly doses of 120 mg and in healthy volunteers following a single intravenous or subcutaneous dose.

Anifrolumab exhibits nonlinear PK in the dose range of 100 mg to 1 000 mg. PK exposure decreased more rapidly at doses lower than 300 mg every 4 weeks (the recommended intravenous dose).

Absorption

Based on population PK analysis, following subcutaneous administration, the estimated bioavailability of anifrolumab was approximately 75%. Steady-state exposure was reached after approximately 16 weeks of subcutaneous administration.

Distribution

Based on population PK analysis, the estimated central and peripheral volumes of distribution for anifrolumab were 3.48 L and 1.72 L, respectively for a 68 kg patient.

Biotransformation

Anifrolumab is a protein, therefore specific metabolism studies have not been conducted.

Anifrolumab is eliminated by target IFNAR-mediated elimination pathway and reticuloendothelial system where anifrolumab is expected to be degraded, into small peptides and individual amino acids, by proteolytic enzymes that are widely distributed in the body.

Elimination

Due to saturation of IFNAR1-mediated clearance at higher doses, exposure increases are greater-than-dose-proportional.

From population PK modelling, the estimated typical systemic clearance (CL) was 0.146 L/day. Following long-term observations, the clearance of anifrolumab was found to be stable in years 2 through 4 on treatment.

Based on population PK analysis, serum concentrations were below detection in the majority (95%) of patients approximately 16 weeks after the last dose of anifrolumab, when anifrolumab has been dosed for one year.

Special populations

There was no clinically meaningful difference in systemic clearance based on age, race, ethnicity, region, gender, IFN status or body weight that requires dose adjustment.

Elderly
Based on the population PK analysis, age (range 18 to 70 years) did not impact the clearance of anifrolumab; the population PK dataset included 33 (3%) patients ≥65 years of age.

Renal impairment
No specific clinical studies have been conducted to investigate the effect of renal impairment on anifrolumab. Based on population PK analyses, anifrolumab clearance was comparable in SLE patients with mild (60-89 ml/min/1.73 m^2) and moderate decrease in eGFR (30-59 ml/min/1.73 m^2) values and patients with normal renal function (≥90 ml/min/1.73 m^2). SLE patients with a severe decrease in eGFR or end-stage renal disease (<30 ml/min/1.73 m^2) were excluded from the clinical trials; anifrolumab is not cleared renally.

Patients with urine protein/creatinine ratio (UPCR) >2 mg/mg were excluded from the clinical trials. Based on population PK analyses, increased UPCR did not significantly affect anifrolumab clearance.

Hepatic impairment
No specific clinical studies have been conducted to investigate the effect of hepatic impairment on anifrolumab.

As an IgG1 monoclonal antibody, anifrolumab is principally eliminated via catabolism and is not expected to undergo metabolism via hepatic enzymes, as such changes in hepatic function are unlikely to have any effect on the elimination of anifrolumab. Based on population PK analyses, baseline hepatic function biomarkers (ALT and AST ≤2.0 × ULN, and total bilirubin) had no clinically relevant effect on anifrolumab clearance.

Interactions

Based on population PK analyses, concomitant use of oral corticosteroids, antimalarials, immunosuppressants (including azathioprine, methotrexate, mycophenolate and mizoribine), NSAIDS, ACE inhibitors, HMG-CoA reductase inhibitors did not significantly influence the PK of anifrolumab.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology or repeated dose toxicity studies in cynomolgus monkeys.

Mutagenicity and carcinogenicity

Anifrolumab is a monoclonal antibody, as such genotoxicity and carcinogenicity studies have not been conducted.

In rodent models of IFNAR1 blockade, increased carcinogenic potential has been observed. The clinical relevance of these findings is unknown.

Reproductive toxicity

Developmental toxicity
In a pre- and postnatal development study, conducted in cynomolgus monkeys, there was an increased incidence of embryo-foetal loss; the incidence of these findings were within historical control values and were not statistically significant. The relevance of these findings to humans is not known. No maternal, or postnatal developmental effects were observed for exposures up to approximately 28-times the maximum recommended human dose (MRHD) on an AUC basis. Based on the available data, a potential effect of anifrolumab on conception and implantation cannot be excluded.

Fertility
Effects on male and female fertility have not been directly evaluated in animal studies. In the 9-month repeat-dose study, there were no anifrolumab-related adverse effects on indirect measures of male or female fertility, based on semen analysis, spermatogenesis staging, menses cycle, organ weights and histopathological findings in the reproductive organs, in cynomolgus monkeys at approximately 58-times the intravenous MRHD and 52-times the subcutaneous MRHD, on an AUC basis.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Histidine
Histidine hydrochloride monohydrate
Lysine hydrochloride
Trehalose dihydrate
Polysorbate 80 (E 433)
Water for injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

4 years.

If needed, an unopened carton can be stored at room temperature (20 °C – 25 °C) for up to 7 days. Once the pre-filled syringe/pre-filled pen has been removed from the refrigerator and has reached room temperature (20 °C – 25 °C), it must either be used within 7 days or discarded.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2 °C – 8 °C).
Store in the original package in order to protect from light.
Do not freeze, shake or expose to heat.

6.5 Nature and contents of container

Pre-filled syringe

0.8 ml of solution in a type I glass syringe with a 27-gauge, 12.7 mm stainless steel needle with a needle cover and a bromobutyl plunger stopper. The pre-filled syringe is assembled with a needle guard, plunger rod and a finger flange.

Pack size of 1 pre-filled syringe.

Pre-filled pen

0.8 ml of solution in a type I glass syringe with a 27-gauge, 12.7 mm stainless steel needle covered with a needle cover and a bromobutyl plunger stopper. The pre-filled pen consists of the syringe and a handheld, mechanical (spring-based) injection device.

Pack size of 1 pre-filled pen.

Not all presentations may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

This medicinal product is for single-use only.

1. Remove carton from the refrigerator and allow the solution for injection to come to room temperature for 60 minutes.

2. Visually inspect the solution for injection for particulate matter and discolouration prior to administration. Discard the pre-filled syringe or pre-filled pen if the solution is cloudy, discoloured or visible particles are observed.

3. Comprehensive instructions for the preparation and administration of Saphnelo using the pre-filled syringe or pre-filled pen are given in the ‘Instructions for Use’.

Disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Sweden

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/21/1623/002 pre-filled syringe
EU/1/21/1623/003 pre-filled pen

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 14 February 2022

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency https://www.ema.europa.eu.

ANNEX II

A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE(S) AND MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer of the biological active substance

AstraZeneca Pharmaceuticals LP Frederick Manufacturing Center (FMC)
633 Research Court
Frederick, Maryland
21703
United States

Name and address of the manufacturer(s) responsible for batch release

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Sweden

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder (MAH) shall submit the first PSUR for this product within 6 months following authorisation.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON (VIAL)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Saphnelo 300 mg concentrate for solution for infusion
anifrolumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each vial of 2 ml of concentrate contains 300 mg of anifrolumab (150 mg/ml).

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: histidine, histidine hydrochloride monohydrate, lysine hydrochloride, trehalose dihydrate, polysorbate 80, water for injections

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Concentrate for solution for infusion
1 vial

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

For intravenous use after dilution.
Read the package leaflet before use.
For single use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze, shake or expose to heat.
Store in the original package in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sweden

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/21/1623/001 1 vial

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted.

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

VIAL LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Saphnelo 300 mg sterile concentrate
anifrolumab
IV

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

2 ml

6. OTHER

AstraZeneca

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON (PRE-FILLED SYRINGE)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Saphnelo 120 mg solution for injection in pre-filled syringe
anifrolumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One pre-filled syringe contains 120 mg of anifrolumab in 0.8 ml.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: histidine, histidine hydrochloride monohydrate, lysine hydrochloride, trehalose dihydrate, polysorbate 80, water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection
1 pre-filled syringe

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Subcutaneous use
Read the package leaflet before use.
For single use only.
Open here

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze, shake or expose to heat.
Store in the original package in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sweden

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/21/1623/002 1 pre-filled syringe

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

saphnelo 120 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

PRE-FILLED SYRINGE LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Saphnelo 120 mg injection
anifrolumab
SC

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

0.8 ml

6. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON (PRE-FILLED PEN)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Saphnelo 120 mg solution for injection in pre-filled pen
anifrolumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One pre-filled pen contains 120 mg of anifrolumab in 0.8 ml.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: histidine, histidine hydrochloride monohydrate, lysine hydrochloride, trehalose dihydrate, polysorbate 80, water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection
1 pre-filled pen

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Subcutaneous use
Read the package leaflet before use.
For single use only.
Open here

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze, shake or expose to heat.
Store in the original package in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sweden

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/21/1623/003 1 pre-filled pen

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

saphnelo 120 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

PRE-FILLED PEN LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Saphnelo 120 mg injection
anifrolumab
Subcutaneous use

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

0.8 ml

6. OTHER

AstraZeneca

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

Saphnelo 300 mg concentrate for solution for infusion
anifrolumab

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you are given this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or nurse.
- If you get any side effects, talk to your doctor or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Saphnelo is and what it is used for
2. What you need to know before you are given Saphnelo
3. How Saphnelo is used
4. Possible side effects
5. How to store Saphnelo
6. Contents of the pack and other information

1. What Saphnelo is and what it is used for

What Saphnelo is
Saphnelo contains the active substance anifrolumab, a 'monoclonal antibody' (a type of specialised protein that attaches to a specific target in the body).

What Saphnelo is used for
Saphnelo is used to treat **moderate to severe lupus** (systemic lupus erythematosus, SLE) in adults whose disease is not well controlled by standard therapies ('oral corticosteroids', 'immunosuppressants' and/or 'antimalarials').

You will be given Saphnelo as well as your standard therapy for lupus.

Lupus is a disease in which the system that fights infections (the immune system) attacks your own cells and tissues. This causes inflammation and organ damage. It can affect almost any organ in the body, including skin, joints, kidneys, brain and other organs. It can cause pain, rashes, swelling in joints, fevers and make you feel very tired or weak.

How Saphnelo works
People with lupus have high levels of proteins called 'type I interferons' which stimulate the activity of the immune system. Anifrolumab attaches to a target (receptor) that these proteins act on, stopping them from working. Blocking their action in this way can reduce the inflammation in your body that causes the signs of lupus.

The benefits of using Saphnelo
Saphnelo may help to reduce your lupus disease activity and reduce the number of lupus flares you have. If you are taking medicines called 'oral corticosteroids', using Saphnelo may also allow your doctor to reduce the daily dose of oral corticosteroids that is needed to help control your lupus.

2. What you need to know before you are given Saphnelo

You should not be given Saphnelo
- if you are allergic to anifrolumab or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6). Talk to your doctor or nurse if you are not sure.

Warnings and precautions
Talk to your doctor or nurse before you are given Saphnelo:
- if you think you have had an **allergic reaction** to this medicine at any time (see below under 'Look out for signs of serious allergic reactions and infections').
- if you get an infection or have symptoms of an **infection** (see below under 'Look out for signs of serious allergic reactions and infections').
- if you have a long-term infection or if you have an infection that keeps coming back.
- if your lupus affects your kidneys or nervous system.
- if you have, or have had, cancer.
- if you have recently had an immunisation (vaccine) or plan to have one. You should not be given certain types of vaccines ('live' or 'live attenuated' vaccines) while being treated with this medicine.
- if you are receiving another biologic medicinal product (such as belimumab for your lupus).

If you are not sure if any of the above applies to you, talk to your doctor or nurse before you are given Saphnelo.

Look out for signs of serious allergic reactions and infections

Saphnelo may cause **serious allergic reactions (anaphylaxis)** see section 4. **Get medical attention immediately** if you think you may be having a serious allergic reaction. Signs may include:
- swelling of your face, tongue, or mouth
- breathing difficulties
- feeling faint, dizzy or lightheaded (due to a drop in blood pressure).

You may be more at risk of getting an **infection** when you are being treated with Saphnelo. **Tell your doctor or nurse as soon as possible** if you notice signs of any possible infection, including:
- fever or flu-like symptoms
- muscle aches
- cough or feeling short of breath (these may be signs of an infection in your airways, see section 4)
- burning when you urinate or passing urine more often than usual
- diarrhoea or stomach pain
- red skin rash that can cause pain and burning (this may be a sign of shingles, see section 4).

Children and adolescents
Do not give this medicine to children and adolescents less than 18 years of age because it has not been studied in this age group.

Other medicines and Saphnelo
- Tell your doctor if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.
- Tell your doctor if you have recently had or are going to have a vaccination. You should not be given certain types of vaccines while using this medicine. If you are not sure, talk to your doctor or nurse before and during treatment with Saphnelo.

Pregnancy and Breast-feeding
If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor for advice before taking this medicine.

Pregnancy
It is not known if Saphnelo can harm your unborn baby.
- **Before you start treatment with Saphnelo, tell your doctor if you are pregnant** or think you may be pregnant. Your doctor will decide if you can be given this medicine.
- **Talk to your doctor if you plan to become pregnant** while being treated with this medicine.
- **If you become pregnant** while being treated with Saphnelo, tell your doctor. They will discuss with you whether you should stop treatment with this medicine.

Breast-feeding
- **Before you start treatment with Saphnelo, tell your doctor if you are breast-feeding**. It is not known whether this medicine is passed into breast milk. Your doctor will discuss with you whether you should stop treatment with this medicine while you are breast-feeding, or if you should stop breast-feeding.

Driving and using machines
It is unlikely that this medicine will affect your ability to drive and use machines.

Saphnelo contains polysorbate
This medicine contains 1 mg of polysorbate 80 (E 433) in each vial, which is equivalent to 0.5 mg/ml. Polysorbates may cause allergic reactions. Tell your doctor if you have any known allergies.

3. How Saphnelo is used

A nurse or doctor will give you Saphnelo.
- The recommended dose is 300 mg.
- It is given through a drip into a vein (intravenous infusion) over 30 minutes.
- It is given every 4 weeks.

If you miss an appointment to get Saphnelo call your doctor as soon as possible to make another appointment.

Stopping treatment with Saphnelo
Your doctor will decide if you need to stop being treated with this medicine.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Serious allergic reactions:
Serious allergic reactions (anaphylaxis) are uncommon (may affect up to 1 in 100 people). **Get medical attention immediately, or go to the nearest emergency department,** if you get any of the following signs of a serious allergic reaction:
- swelling of your face, tongue, or mouth
- breathing difficulties
- feeling faint, dizzy or lightheaded (due to a drop in blood pressure).

Other side effects:
Tell your doctor or nurse if you get any of the following side effects.

Very common (may affect more than 1 in 10 people)
- infections of the nose or throat
- chest infection (*bronchitis*)

Common (may affect up to 1 in 10 people)
- infections of the sinuses or lungs
- shingles (*herpes zoster*) - a red skin rash that can cause pain and burning
- allergic (*hypersensitivity*) reactions
- infusion reactions - can happen at the time of the infusion or shortly after; symptoms may include headache, feeling sick (*nausea*), being sick (*vomiting*), feeling very tired or weak (*fatigue*) and feeling dizzy

Not known (the frequency cannot be estimated from the available data)
- joint pain (*arthralgia*)

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects, you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Saphnelo

The doctor, nurse or pharmacist is responsible for storing this medicine. The storage details are as follows:

- Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the vial label and carton after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.
- Keep this medicine out of the sight and reach of children.
- Store in a refrigerator (2 °C – 8 °C).
- Do not freeze, shake or expose to heat.
- Store in the original package to protect from light.

6. Contents of the pack and other information

What Saphnelo contains
- The **active substance** is anifrolumab. Each vial contains 300 mg anifrolumab.
- The **other ingredients** are histidine, histidine hydrochloride monohydrate, lysine hydrochloride, trehalose dihydrate, polysorbate 80 (E 433) (see section 2 “Saphnelo contains polysorbate”) and water for injections.

What Saphnelo looks like and contents of the pack
- Saphnelo is supplied as a clear to opalescent, colourless to slightly yellow concentrate solution.
- Saphnelo is available in packs containing 1 vial.

Marketing Authorisation Holder
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sweden

Manufacturer
AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Sweden

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

България
АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika
AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Danmark
AstraZeneca A/S
Tlf.: +45 43 66 64 62

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España
AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska
AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland
AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland
Vistor
Sími: +354 535 7000

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg
AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Magyarország
AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta
Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich
AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska
AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal
AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România
AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija
AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika
AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Italia
AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

This leaflet was last revised in

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: https://www.ema.europa.eu.

The following information is intended for healthcare professionals only:

In order to improve the traceability, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

Saphnelo is supplied as a single-dose vial. The solution for infusion should be prepared and administered by a healthcare professional, using aseptic technique as follows:

Preparation of solution

1. Visually inspect the vial for particulate matter and discolouration. Saphnelo is a clear to opalescent, colourless to slightly yellow solution. Discard the vial if the solution is cloudy, discoloured or visible particles are observed. Do not shake the vial.

2. Dilute 2.0 ml of the Saphnelo solution for infusion in an infusion bag to 50 ml or 100 ml with sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection.

3. Mix the solution by gentle inversion. Do not shake.

4. Any concentrate remaining in the vial must be discarded.

5. From a microbiological point of view, once diluted the medicinal product should be used immediately. If not used immediately, chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 24 hours at 2 °C – 8 °C or for 4 hours at room temperature. Discard the diluted solution if not used within that time.

   If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user.

Administration

1. It is recommended that the solution for infusion be administered immediately after preparation. If the solution for infusion has been stored in a refrigerator, allow it to reach room temperature (15 °C – 25 °C) prior to administration.

2. Administer the infusion solution intravenously over 30 minutes through an intravenous line containing a sterile, low-protein binding 0.2 to 15 micron in-line or add-on filter.

3. Upon completion of the infusion, flush the infusion set with 25 ml sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection to ensure that all of the solution for infusion has been administered.

4. Do not co-administer other medicinal products through the same infusion line.

Disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Package leaflet: Information for the patient

Saphnelo 120 mg solution for injection in pre-filled syringe
anifrolumab

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, nurse or pharmacist.
- If you get any side effects, talk to your doctor or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.

What is in this leaflet

1. What Saphnelo is and what it is used for
2. What you need to know before you use Saphnelo
3. How to use Saphnelo
4. Possible side effects
5. How to store Saphnelo
6. Contents of the pack and other information

1. What Saphnelo is and what it is used for

What Saphnelo is
Saphnelo contains the active substance anifrolumab, a 'monoclonal antibody' (a type of specialised protein that attaches to a specific target in the body).

What Saphnelo is used for
Saphnelo is used to treat **moderate to severe lupus** (systemic lupus erythematosus, SLE) in adults whose disease is not well controlled by standard therapies ('oral corticosteroids', 'immunosuppressants' and/or 'antimalarials').

You will be given Saphnelo as well as your standard therapy for lupus.

Lupus is a disease in which the system that fights infections (the immune system) attacks your own cells and tissues. This causes inflammation and organ damage. It can affect almost any organ in the body, including skin, joints, kidneys, brain and other organs. It can cause pain, rashes, swelling in joints, fevers and make you feel very tired or weak.

How Saphnelo works
People with lupus have high levels of proteins called 'type I interferons' which stimulate the activity of the immune system. Anifrolumab attaches to a target (receptor) that these proteins act on, stopping them from working. Blocking their action in this way can reduce the inflammation in your body that causes the signs of lupus.

The benefits of using Saphnelo
Saphnelo may help to reduce your lupus disease activity and reduce the number of lupus flares you have. If you are taking medicines called 'oral corticosteroids', using Saphnelo may also allow your doctor to reduce the daily dose of oral corticosteroids that is needed to help control your lupus.

2. What you need to know before you use Saphnelo

Do not use Saphnelo
- if you are allergic to anifrolumab or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6). Talk to your doctor or nurse if you are not sure.

Warnings and precautions
Talk to your doctor or nurse before using Saphnelo:
- if you think you have had an **allergic reaction** to this medicine at any time (see below under 'Look out for signs of serious allergic reactions and infections').
- if you get an infection or have symptoms of an **infection** (see below under 'Look out for signs of serious allergic reactions and infections').
- if you have a long-term infection or if you have an infection that keeps coming back.
- if your lupus affects your kidneys or nervous system.
- if you have, or have had, cancer.
- if you have recently had an immunisation (vaccine) or plan to have one. You should not be given certain types of vaccines ('live' or 'live attenuated' vaccines) while being treated with this medicine.
- if you are receiving another biological medicinal product (such as belimumab for your lupus).

If you are not sure if any of the above applies to you, talk to your doctor or nurse before using Saphnelo.

Look out for signs of serious allergic reactions and infections
Saphnelo may cause **serious allergic reactions (anaphylaxis)** see section 4. **Get medical attention immediately** if you think you may be having a serious allergic reaction. Signs may include:
- swelling of your face, tongue, or mouth
- breathing difficulties
- feeling faint, dizzy or lightheaded (due to a drop in blood pressure).

You may be more at risk of getting an **infection** when you are being treated with Saphnelo. **Tell your doctor or nurse as soon as possible** if you notice signs of any possible infection, including:
- fever or flu-like symptoms
- muscle aches
- cough or feeling short of breath (these may be signs of an infection in your airways, see section 4)
- burning when you urinate or passing urine more often than usual
- diarrhoea or stomach pain
- red skin rash that can cause pain and burning (this may be a sign of shingles, see section 4).

Each time you get a new pack of Saphnelo
- Write down the name and the Lot number shown on the outer carton and the label of the pre-filled syringe, and keep this information in a safe place. You may be asked for this information in the future.

Children and adolescents
Do not give this medicine to children and adolescents less than 18 years of age because it has not been studied in this age group.

Other medicines and Saphnelo
- Tell your doctor if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.
- Tell your doctor if you have recently had or are going to have a vaccination. You should not be given certain types of vaccines while using this medicine. If you are not sure, talk to your doctor or nurse before and during treatment with Saphnelo.

Pregnancy and Breast-feeding
If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor for advice before taking this medicine.

Pregnancy
It is not known if Saphnelo can harm your unborn baby.
- **Before you start treatment with Saphnelo, tell your doctor if you are pregnant** or think you may be pregnant. Your doctor will decide if you can be given this medicine.
- **Talk to your doctor if you plan to become pregnant** while being treated with this medicine.
- **If you become pregnant** while being treated with Saphnelo, tell your doctor. They will discuss with you whether you should stop treatment with this medicine.

Breast-feeding
- **Before you start treatment with Saphnelo, tell your doctor if you are breast-feeding**. It is not known whether this medicine is passed into breast milk. Your doctor will discuss with you whether you should stop treatment with this medicine while you are breast-feeding, or if you should stop breast-feeding.

Driving and using machines
It is unlikely that this medicine will affect your ability to drive and use machines.

Saphnelo contains polysorbate
This medicine contains 0.4 mg of polysorbate 80 (E 433) in each pre-filled syringe, which is equivalent to 0.5 mg/ml. Polysorbates may cause allergic reactions. Tell your doctor if you have any known allergies.

3. How to use Saphnelo

Always use this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor, nurse or pharmacist if you are not sure.

The recommended dose is 120 mg once a week. Saphnelo is given as an injection under the skin (subcutaneously).

Your doctor or nurse will decide if you can inject this medicine yourself or if your caregiver can do this for you.

Before injecting Saphnelo
- Your doctor or nurse should train you or your caregiver how to use Saphnelo pre-filled syringe in the right way.
- **Carefully read the 'Instructions for Use'**. Do this each time you get a new pack. There may be new information.

If you or your caregiver have any questions, talk to your doctor, nurse or pharmacist.

If you use more Saphnelo than you should
If you have used more Saphnelo than you should talk to your doctor immediately.

If you forget to use Saphnelo
- If you miss your dose of Saphnelo, inject a dose as soon as you remember. Then continue once weekly dosing based on the new day Saphnelo was injected or at your regularly scheduled time as long as there are at least 3 days between the doses.
- If you are not sure when to inject, ask your doctor, nurse or pharmacist.

Stopping treatment with Saphnelo
- Do not stop using Saphnelo without talking to your doctor.
- Your doctor will decide if you need to stop using this medicine.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, nurse or pharmacist.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Serious allergic reactions:
Serious allergic reactions (*anaphylaxis*) are uncommon (may affect up to 1 in 100 people). **Get medical attention immediately, or go to the nearest emergency department,** if you get any of the following signs of a serious allergic reaction:
- swelling of your face, tongue, or mouth
- breathing difficulties
- feeling faint, dizzy or lightheaded (due to a drop in blood pressure).

Other side effects:
Tell your doctor or nurse if you get any of the following side effects.

Very common (may affect more than 1 in 10 people)
- infections of the nose or throat
- chest infection (*bronchitis*)

Common (may affect up to 1 in 10 people)
- infections of the sinuses or lungs
- shingles (*herpes zoster*) - a red skin rash that can cause pain and burning
- allergic (*hypersensitivity*) reactions

Not known (the frequency cannot be estimated from the available data)
- joint pain (*arthralgia*)

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects, you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Saphnelo

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the label and carton after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.
Keep this medicine out of the sight and reach of children.
Store in a refrigerator (2 °C – 8 °C).
Store in the original package to protect from light.
Do not freeze, shake or expose to heat.

If needed, an unopened carton can be stored at room temperature (20 °C – 25 °C) for up to 7 days. Once the Saphnelo pre-filled syringe has been removed from the refrigerator and has reached room temperature (20 ºC – 25 ºC) it must either be used within 7 days or thrown away (discarded).

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Saphnelo contains
- The **active substance** is anifrolumab. Each pre-filled syringe contains 120 mg of anifrolumab.
- The **other ingredients** are histidine, histidine hydrochloride monohydrate, lysine hydrochloride, trehalose dihydrate, polysorbate 80 (E 433) (see section 2 “Saphnelo contains polysorbate”) and water for injections.

What Saphnelo looks like and contents of the pack
- Saphnelo is a clear to opalescent, colourless to slightly yellow solution.
- Saphnelo is available in a pack containing 1 pre-filled syringe.

Marketing Authorisation Holder
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sweden

Manufacturer
AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Sweden

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

България
АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika
AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Danmark
AstraZeneca A/S
Tlf.: +45 43 66 64 62

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg
AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Magyarország
AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta
Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich
AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska
AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland
AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland
Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia
AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal
AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România
AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija
AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika
AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

This leaflet was last revised in

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: https://www.ema.europa.eu.

Instructions for Use

Saphnelo 120 mg solution for injection in pre-filled syringe
anifrolumab

This 'Instructions for Use' contains information on how to inject using Saphnelo pre-filled syringe.

Read this Instructions for Use before you start using Saphnelo pre-filled syringe and each time you get a refill. There may be new information. This information does not take the place of talking to your healthcare provider about your medical condition or your treatment.

Your healthcare provider should show you or your caregiver how to use Saphnelo pre-filled syringe the right way. If you or your caregiver have any questions, talk to your healthcare provider. Saphnelo pre-filled syringe is for use under the skin (subcutaneous) only.

Important storage information and warnings

- **Store Saphnelo pre-filled syringe in a refrigerator between 2 °C to 8 °C in the original carton until ready to use.** If needed, an unopened carton can be stored at room temperature between 20 °C to 25 °C for up to 7 days.
- Keep Saphnelo pre-filled syringe in original carton to protect from light.

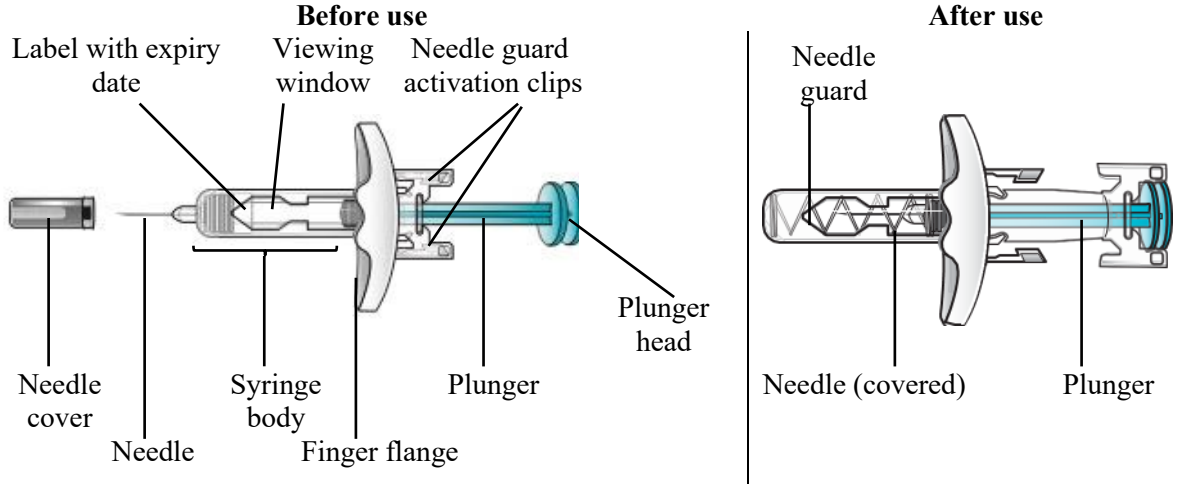
- Each Saphnelo pre-filled syringe contains 1 dose for one time use only. **Do not** share Saphnelo pre-filled syringe with other people.

Do not use Saphnelo pre-filled syringe if it has:

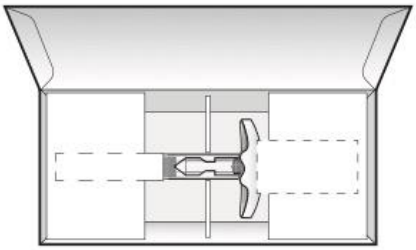
- been frozen or exposed to heat.
- been dropped, damaged, or appears to be tampered with.

Do not shake Saphnelo pre-filled syringe.
If any of the above happens, throw away the pre-filled syringe in a puncture-resistant (sharps) disposal container and use a new pre-filled syringe.
Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Saphnelo pre-filled syringe parts
Do not remove the needle cover until right before injecting Saphnelo.
Do not touch the needle guard activation clips. This will keep you from activating the needle guard too soon.



Preparing to inject using Saphnelo pre-filled syringe
Step 1 – Gather supplies for your injection



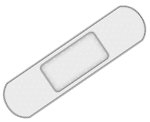
1 Saphnelo pre-filled syringe from the refrigerator



1 alcohol wipe



1 cotton ball or gauze



1 small bandage



1 sharps disposal container

Not included

See Step 9 for instructions on how to throw away (dispose of) the used Saphnelo pre-filled syringe.

Step 2 – Inspect carton and wait 60 minutes
Select a clean, well-lit, flat work surface, such as a table.
Check the expiry date (EXP) on the carton.
- **Do not** use if the expiry date has passed.

Check the carton for damage.
- **Do not** use if the carton looks damaged.

Let Saphnelo pre-filled syringe come to room temperature for 60 minutes before injecting.
- Keep Saphnelo pre-filled syringe in original carton to protect from light.
- **Do not** warm Saphnelo pre-filled syringe in any other way. For example, **do not** warm it in a microwave, hot water, direct sunlight, or near other heat sources.

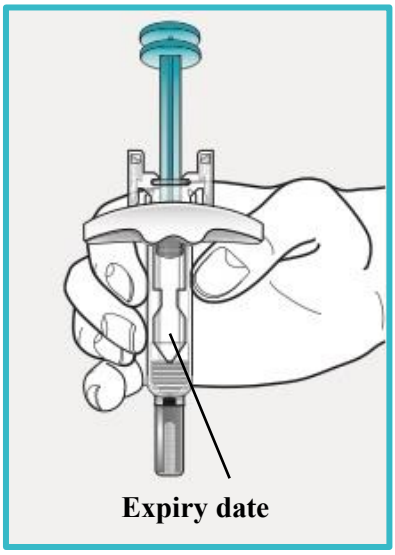


Step 3 – Remove pre-filled syringe from the carton and inspect
Open the carton and remove Saphnelo pre-filled syringe by holding the middle of the syringe body.
- **Do not** hold or remove by the plunger.

Check the expiry date on the pre-filled syringe.
- **Do not** use if the expiry date has passed.

Check the pre-filled syringe for damage.
- **Do not** use if damaged.

Check the liquid through the viewing window.
- The liquid should be clear and colourless to slightly yellow.
- **Do not** use if the liquid is cloudy, discoloured, or contains visible particles.
- It is normal to see small air bubbles in the liquid. **Do not** try to remove the air bubbles.

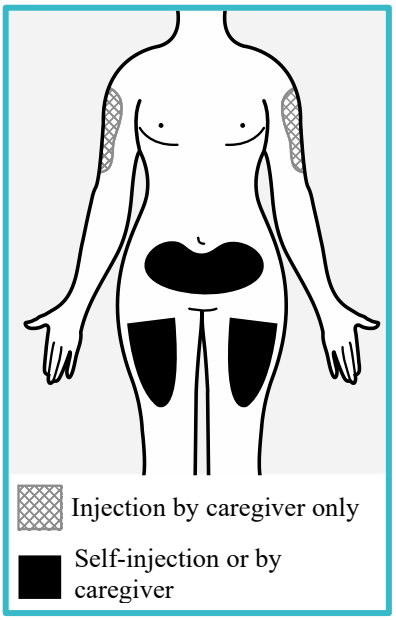


Injecting Saphnelo

Step 4 – Choose an injection site

You or your caregiver can inject in the front of your thigh or the lower part of your stomach (abdomen).
A caregiver may also inject you in your upper arm.
Do not try to inject yourself in the upper arm.
Choose an injection site that is at least 3 cm away from where you last injected.
Do not inject:

- into the 5 cm area around your belly button.
- where the skin is red, warm, tender, bruised, scaly, or hard.
- into scarred, damaged, discoloured, or tattooed skin.
- through clothing.



Step 5 – Wash your hands and clean the injection site

Wash your hands well with soap and water.
Clean the injection site with an alcohol wipe or with soap and water. Let the site air dry.

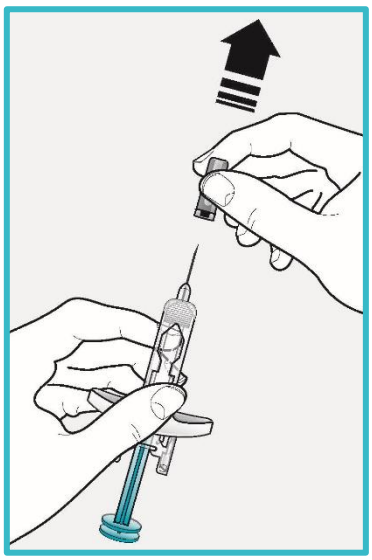
- **Do not** touch the cleaned injection site again or blow on it before injecting.





Step 6 – Pull off the needle cover

Hold the pre-filled syringe body with 1 hand and carefully pull the needle cover straight off with your other hand.

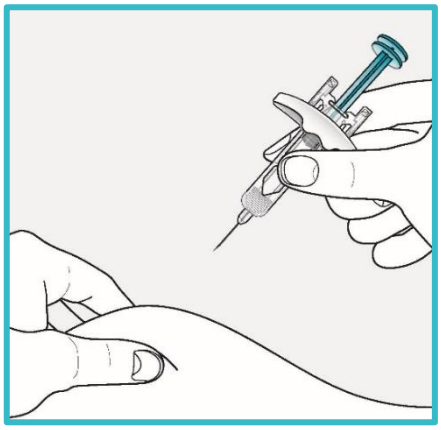


- **Do not** twist or wiggle the needle cover to remove it.
- **Do not** touch or pull the plunger or plunger head while removing the needle cover.
- You may see a drop of liquid at the end of the needle. This is normal.
- **Do not** recap the needle. Put the needle cover to the side to throw it in the trash later.
- **Do not** touch the needle or let it touch any surface.
- **Do not** use if the needle is damaged or dirty.

Go to Step 7 right away after removing the needle cover.

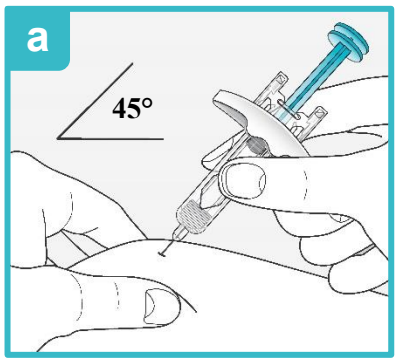
Step 7 – Inject Saphnelo

Hold Saphnelo pre-filled syringe in 1 hand as shown. Use your other hand to gently pinch and hold the cleaned injection site.

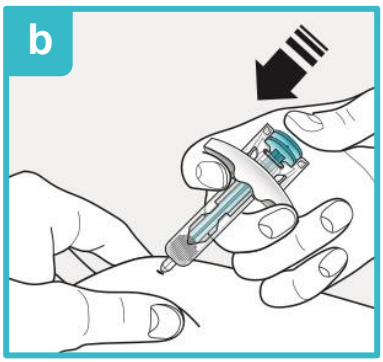


- **Do not** press down on the plunger head until the needle is inserted into the skin.
- **Do not** pull back on the plunger head at any time.

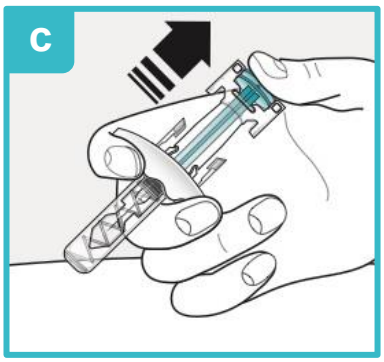
Inject using the pre-filled syringe by following the steps in figures **a, b,** and **c**.



Using a 45-degree angle, fully insert the needle into the pinched skin.
Do not reposition the pre-filled syringe after you insert the needle into the skin.



Use your thumb to push down on the plunger head.
To make sure you inject all the medicine and activate the needle guard, keep pushing firmly on the plunger until it is fully down as far as it will go.

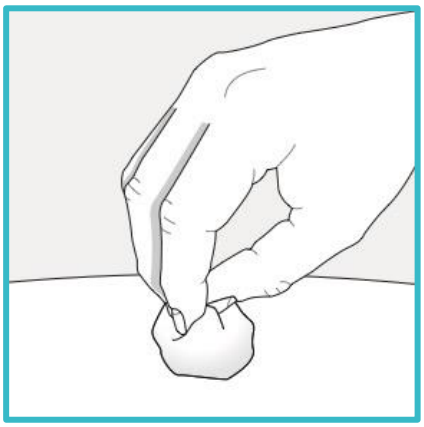


Slowly let go of the plunger until the needle guard covers the needle.
If the needle is not covered, carefully throw away (dispose of) the syringe right away (see Step 9).

Step 8 – Check the injection site

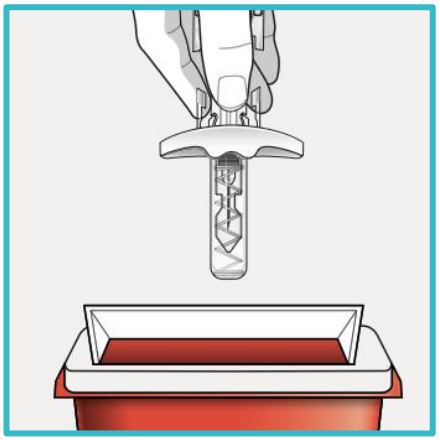
There may be a small amount of blood or liquid at the injection site. This is normal.
If needed, press a cotton ball or gauze on the area and apply a small bandage.

- **Do not** rub the injection site.



Step 9 – Throw away (dispose of) the used Saphnelo pre-filled syringe

Each pre-filled syringe contains 1 single dose of Saphnelo and **cannot be used again. Do not** recap the needle.
Put your used Saphnelo pre-filled syringe in a **sharps disposal container** right away after use.
Do not throw away (dispose of) Saphnelo pre-filled syringe in your household trash.



Disposal guidelines

Dispose of the full container as instructed by your healthcare provider or pharmacist.
Do not dispose of your used sharps disposal container in your household trash unless your community guidelines permit this.
Do not recycle your used sharps disposal container.

Package leaflet: Information for the patient

Saphnelo 120 mg solution for injection in pre-filled pen
anifrolumab

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, nurse or pharmacist.
- If you get any side effects, talk to your doctor or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.

What is in this leaflet

1. What Saphnelo is and what it is used for
2. What you need to know before you use Saphnelo
3. How to use Saphnelo
4. Possible side effects
5. How to store Saphnelo
6. Contents of the pack and other information

1. What Saphnelo is and what it is used for

What Saphnelo is
Saphnelo contains the active substance anifrolumab, a 'monoclonal antibody' (a type of specialised protein that attaches to a specific target in the body).

What Saphnelo is used for
Saphnelo is used to treat **moderate to severe lupus** (systemic lupus erythematosus, SLE) in adults whose disease is not well controlled by standard therapies ('oral corticosteroids', 'immunosuppressants' and/or 'antimalarials').

You will be given Saphnelo as well as your standard therapy for lupus.

Lupus is a disease in which the system that fights infections (the immune system) attacks your own cells and tissues. This causes inflammation and organ damage. It can affect almost any organ in the body, including skin, joints, kidneys, brain and other organs. It can cause pain, rashes, swelling in joints, fevers and make you feel very tired or weak.

How Saphnelo works
People with lupus have high levels of proteins called 'type I interferons' which stimulate the activity of the immune system. Anifrolumab attaches to a target (receptor) that these proteins act on, stopping them from working. Blocking their action in this way can reduce the inflammation in your body that causes the signs of lupus.

The benefits of using Saphnelo
Saphnelo may help to reduce your lupus disease activity and reduce the number of lupus flares you have. If you are taking medicines called 'oral corticosteroids', using Saphnelo may also allow your doctor to reduce the daily dose of oral corticosteroids that is needed to help control your lupus.

2. What you need to know before you use Saphnelo

Do not use Saphnelo
- if you are allergic to anifrolumab or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6). Talk to your doctor or nurse if you are not sure.

Warnings and precautions
Talk to your doctor or nurse before using Saphnelo:
- if you think you have had an **allergic reaction** to this medicine at any time (see below under 'Look out for signs of serious allergic reactions and infections').
- if you get an infection or have symptoms of an **infection** (see below under 'Look out for signs of serious allergic reactions and infections').
- if you have a long-term infection or if you have an infection that keeps coming back.
- if your lupus affects your kidneys or nervous system.
- if you have, or have had, cancer.
- if you have recently had an immunisation (vaccine) or plan to have one. You should not be given certain types of vaccines ('live' or 'live attenuated' vaccines) while being treated with this medicine.
- if you are receiving another biological medicinal product (such as belimumab for your lupus).

If you are not sure if any of the above applies to you, talk to your doctor or nurse before you are given Saphnelo.

<u>Look out for signs of serious allergic reactions and infections</u>
Saphnelo may cause **serious allergic reactions (anaphylaxis)** see section 4. **Get medical attention immediately** if you think you may be having a serious allergic reaction. Signs may include:
- swelling of your face, tongue, or mouth
- breathing difficulties
- feeling faint, dizzy or lightheaded (due to a drop in blood pressure).

You may be more at risk of getting an **infection** when you are being treated with Saphnelo. **Tell your doctor or nurse as soon as possible** if you notice signs of any possible infection, including:
- fever or flu-like symptoms
- muscle aches
- cough or feeling short of breath (these may be signs of an infection in your airways, see section 4)
- burning when you urinate or passing urine more often than usual
- diarrhoea or stomach pain
- red skin rash that can cause pain and burning (this may be a sign of shingles, see section 4).

Each time you get a new pack of Saphnelo
- Write down the name and the Lot number shown on the outer carton and the label of the pre-filled pen and keep this information in a safe place. You may be asked for this information in the future.

Children and adolescents
Do not give this medicine to children and adolescents less than 18 years of age because it has not been studied in this age group.

Other medicines and Saphnelo
- Tell your doctor if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.
- Tell your doctor if you have recently had or are going to have a vaccination. You should not be given certain types of vaccines while using this medicine. If you are not sure, talk to your doctor or nurse before and during treatment with Saphnelo.

Pregnancy and Breast-feeding
If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor for advice before taking this medicine.

Pregnancy
It is not known if Saphnelo can harm your unborn baby.
- **Before you start treatment with Saphnelo, tell your doctor if you are pregnant** or think you may be pregnant. Your doctor will decide if you can be given this medicine.
- **Talk to your doctor if you plan to become pregnant** while being treated with this medicine.
- **If you become pregnant** while being treated with Saphnelo, tell your doctor. They will discuss with you whether you should stop treatment with this medicine.

Breast-feeding
- **Before you start treatment with Saphnelo, tell your doctor if you are breast-feeding**. It is not known whether this medicine is passed into breast milk. Your doctor will discuss with you whether you should stop treatment with this medicine while you are breast-feeding, or if you should stop breast-feeding.

Driving and using machines
It is unlikely that this medicine will affect your ability to drive and use machines.

Saphnelo contains polysorbate
This medicine contains 0.4 mg of polysorbate 80 (E 433) in each pre-filled pen, which is equivalent to 0.5 mg/ml. Polysorbates may cause allergic reactions. Tell your doctor if you have any known allergies.

3. How to use Saphnelo

Always use this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor, nurse or pharmacist if you are not sure.

The recommended dose is 120 mg once a week. Saphnelo is given as an injection under the skin (subcutaneously).

Your doctor or nurse will decide if you can inject this medicine yourself or if your caregiver can do this for you.

Before injecting Saphnelo
- Your doctor or nurse should train you or your caregiver how to use Saphnelo pre-filled pen in the right way.
- **Carefully read the 'Instructions for Use'**. Do this each time you get a new pack. There may be new information.

If you or your caregiver have any questions, talk to your doctor, nurse or pharmacist.

If you use more Saphnelo than you should
If you have used more Saphnelo than you should talk to your doctor immediately.

If you forget to use Saphnelo
- If you miss your dose of Saphnelo, inject a dose as soon as you remember. Then, continue once weekly dosing based on the new day Saphnelo was injected or at your regularly scheduled time as long as there are at least 3 days between the doses.
- If you are not sure when to inject, ask your doctor, nurse or pharmacist.

Stopping treatment with Saphnelo
- Do not stop using Saphnelo without talking to your doctor.

- Your doctor will decide if you need to stop using this medicine.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, nurse or pharmacist.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Serious allergic reactions:
Serious allergic reactions (*anaphylaxis*) are uncommon (may affect up to 1 in 100 people). **Get medical attention immediately, or go to the nearest emergency department,** if you get any of the following signs of a serious allergic reaction:
- swelling of your face, tongue, or mouth
- breathing difficulties
- feeling faint, dizzy or lightheaded (due to a drop in blood pressure).

Other side effects:
Tell your doctor or nurse if you get any of the following side effects.

Very common (may affect more than 1 in 10 people)
- infections of the nose or throat
- chest infection (*bronchitis*)

Common (may affect up to 1 in 10 people)
- infections of the sinuses or lungs
- shingles (*herpes zoster*) - a red skin rash that can cause pain and burning
- allergic (*hypersensitivity*) reactions

Not known (the frequency cannot be estimated from the available data)
- joint pain (*arthralgia*)

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects, you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Saphnelo

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the label and carton after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.
Keep this medicine out of the sight and reach of children.
Store in a refrigerator (2 °C – 8 °C).
Store in the original package to protect from light.
Do not freeze, shake or expose to heat.

If needed, an unopened carton can be stored at room temperature (20 °C – 25 °C) for up to 7 days. Once the Saphnelo pre-filled pen has been removed from the refrigerator and has reached room temperature (20 ºC – 25 ºC) it must either be used within 7 days or thrown away (discarded).

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Saphnelo contains
- The **active substance** is anifrolumab. Each pre-filled pen contains 120 mg of anifrolumab.
- The **other ingredients** are histidine, histidine hydrochloride monohydrate, lysine hydrochloride, trehalose dihydrate, polysorbate 80 (E 433) (see section 2 “Saphnelo contains polysorbate”) and water for injections.

What Saphnelo looks like and contents of the pack
- Saphnelo is a clear to opalescent, colourless to slightly yellow solution.
- Saphnelo is available in a pack containing 1 pre-filled pen.

Marketing Authorisation Holder
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sweden

Manufacturer
AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Sweden

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

България
АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika
AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Danmark
AstraZeneca A/S
Tlf.: +45 43 66 64 62

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España
AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg
AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Magyarország
AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta
Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich
AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska
AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Tel: +34 91 301 91 00

France
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska
AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland
AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland
Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia
AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal
AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România
AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija
AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika
AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

This leaflet was last revised in

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: https://www.ema.europa.eu.

Instructions for Use

Saphnelo 120 mg solution for injection in pre-filled pen
anifrolumab

This 'Instructions for Use' contains information on how to inject using Saphnelo pre-filled pen.

Read this Instructions for Use before you start using Saphnelo pre-filled pen and each time you get a refill. There may be new information. This information does not take the place of talking to your healthcare provider about your medical condition or your treatment.

Your healthcare provider should show you or your caregiver how to use Saphnelo pre-filled pen the right way. If you or your caregiver have any questions, talk to your healthcare provider. Saphnelo pre-filled pen is for use under the skin (subcutaneous) only.

Important storage information and warnings

- **Store Saphnelo pre-filled pen in a refrigerator between 2 °C to 8 °C in the original carton until ready to use.** If needed, an unopened carton can be stored at room temperature between 20 °C to 25 °C for up to 7 days.
- Keep Saphnelo pre-filled pen in original carton to protect from light.

- Each Saphnelo pre-filled pen contains 1 dose for one time use only. **Do not** share Saphnelo pre-filled pen with other people.

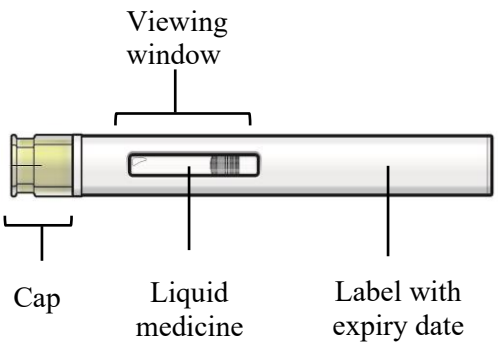
Do not use Saphnelo pre-filled pen if it has:
- been frozen or exposed to heat.
- been dropped, damaged, or appears to be tampered with.

Do not shake Saphnelo pre-filled pen.
If any of the above happens, throw away Saphnelo pre-filled pen in a puncture-resistant (sharps) disposal container and use a new Saphnelo pre-filled pen.
Keep this medicine out of the sight and reach of children.

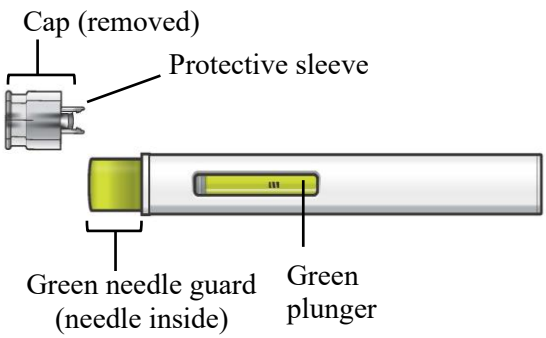
Saphnelo pre-filled pen parts

Do not remove the cap until right before injecting Saphnelo.
Do not touch the green needle guard.

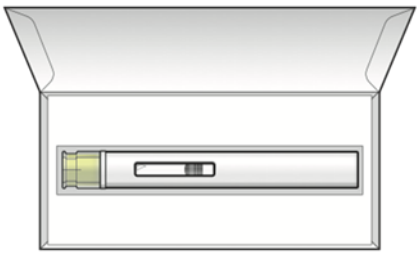
Before use



After use



Preparing to inject using Saphnelo pre-filled pen
Step 1 – Gather supplies for your injection



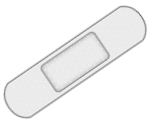
1 Saphnelo pre-filled pen from the refrigerator



1 alcohol wipe



1 cotton ball or gauze



1 small bandage



1 sharps disposal container

Not included

See Step 10 for instructions on how to throw away (dispose of) the used Saphnelo pre-filled pen.

Step 2 – Inspect carton and wait 60 minutes
Select a clean, well-lit, flat work surface, such as a table.
Check the expiry date (EXP) on the carton.

- **Do not** use if the expiry date has passed.

Check the carton for damage.

- **Do not** use if the carton looks damaged.

Let Saphnelo pre-filled pen come to room temperature for 60 minutes before injecting.

- Keep Saphnelo pre-filled pen in original carton to protect from light.
- **Do not** warm Saphnelo pre-filled pen in any other way. For example, **do not** warm it in a microwave, hot water, direct sunlight, or near other heat sources.



Step 3 – Remove Saphnelo from the carton and inspect
Open the carton and remove Saphnelo pre-filled pen by gently grasping the middle of the device.

Check the expiry date on Saphnelo pre-filled pen.

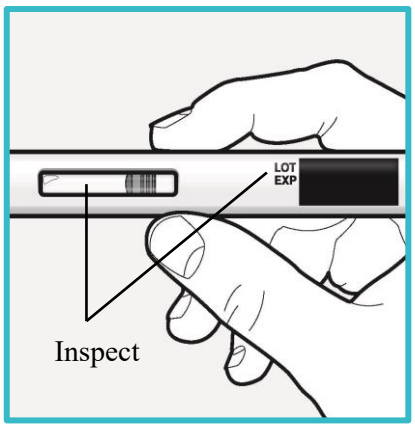
- **Do not** use if the expiry date has passed.

Check Saphnelo pre-filled pen for damage.

- **Do not** use if damaged.

Check the liquid through the viewing window.

- The liquid should be clear and colourless to slightly yellow.
- **Do not** use if the liquid is cloudy, discoloured, or contains visible particles.
- It is normal to see small air bubbles in the liquid. **Do not** try to remove the air bubbles.

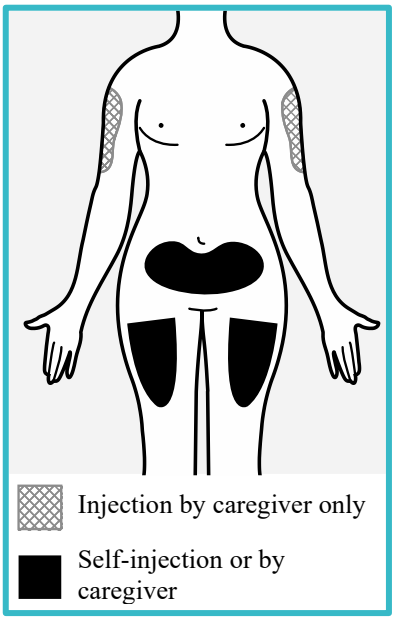


Injecting Saphnelo

Step 4 – Choose an injection site

You or your caregiver can inject in the front of your thigh or the lower part of your stomach (abdomen).
A caregiver may also inject you in your upper arm.
Do not try to inject yourself in the upper arm.
Choose an injection site that is at least 3 cm away from where you last injected.
Do not inject:

- into the 5 cm area around your belly button.
- where the skin is red, warm, tender, bruised, scaly, or hard.
- into scarred, damaged, discoloured, or tattooed skin.
- through clothing.

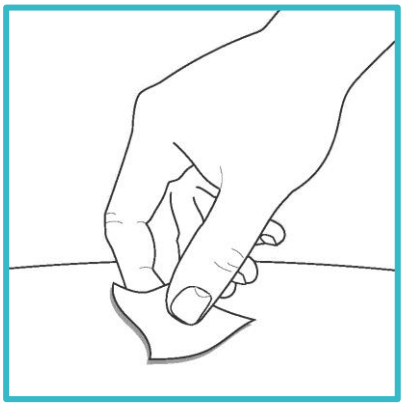


Step 5 – Wash your hands and clean the injection site

Wash your hands well with soap and water.
Clean the injection site with an alcohol wipe or with soap and water. Let the site air dry.

- **Do not** touch the cleaned injection site again or blow on it before injecting.





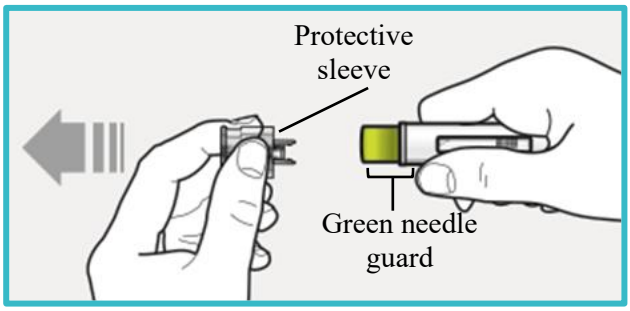
Step 6 – Pull off the cap

Do not remove the cap until you are ready to inject.

Pull off the cap.

- Saphnelo pre-filled pen is now unlocked and ready to inject.
- **Do not** touch the green needle guard or the needle inside.
- **Do not** recap Saphnelo pre-filled pen. This could cause the medicine to come out too soon or damage the pre-filled pen.

Go to Step 7 right away after removing the cap.



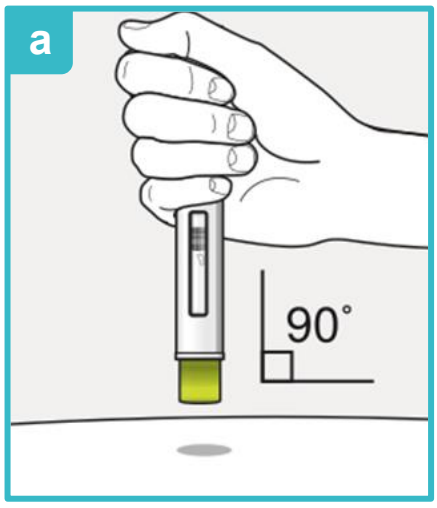
Step 7 – Inject Saphnelo

Inject using Saphnelo pre-filled pen by following the steps in figures **a, b, c, and d**.

To deliver a full dose, **press and hold Saphnelo pre-filled pen for about 15 seconds** until the green plunger fills the viewing window.

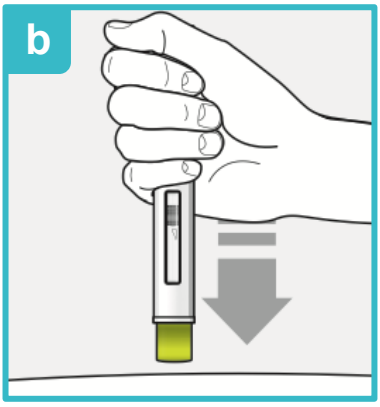
You may hear a **first 'click'** at the start of the injection and a **second 'click'** at the end of the injection.

Do not move or change the position of the pre-filled pen after the injection has started.



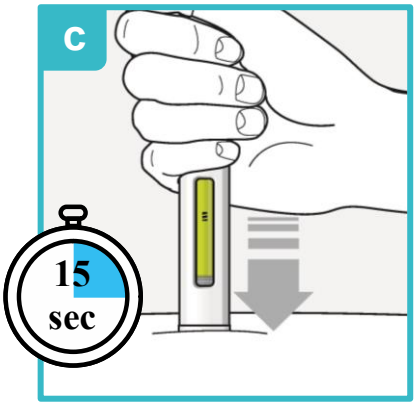
Position Saphnelo pre-filled pen.

- Place the green needle guard flat against the skin (90-degree angle).
- Make sure you can see the viewing window.



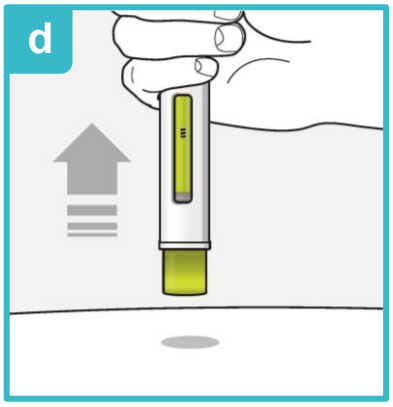
Press down firmly and hold against skin.

- You may hear the **first 'click'** right away. This tells you the injection has started.
- The green plunger will move down in the viewing window.



Hold down firmly for about 15 seconds.

- The green plunger will fill the viewing window.
- You may hear the **second 'click'** at the end of injection.



After you have completed your injection, lift Saphnelo pre-filled pen straight up.

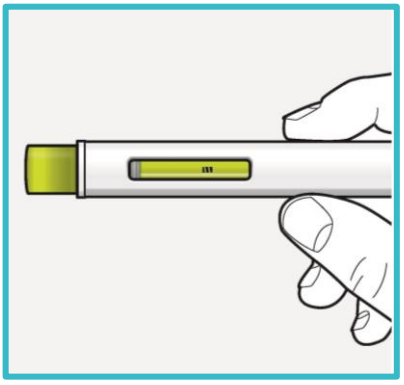
- The green needle guard will slide down and lock into place over the needle.

Step 8 – Check the viewing window

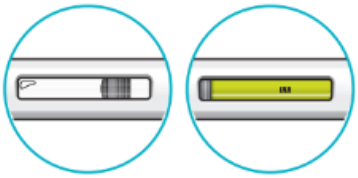
Check the viewing window to make sure all the medicine has been injected.

If the green plunger does not fill the viewing window, you may not have received the full dose.

- If this happens or if you have any other concerns, contact your healthcare provider.



Before injection



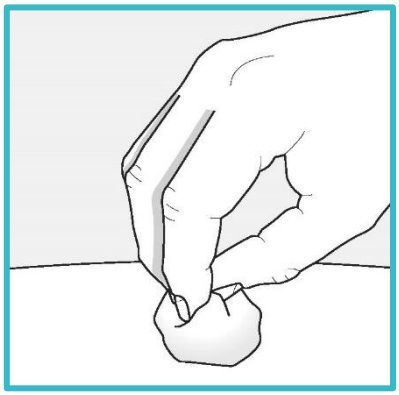
After injection

Step 9 – Check the injection site

There may be a small amount of blood or liquid at the injection site. This is normal.

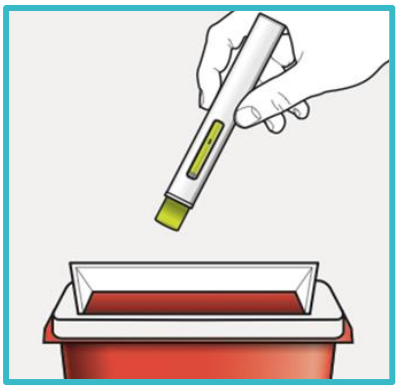
If needed, press a cotton ball or gauze on the area and apply a small bandage.

- **Do not** rub the injection site.



Step 10 – Throw away (dispose of) the used Saphnelo pre-filled pen

Put your used Saphnelo pre-filled pen in a **sharps disposal container** right away after use.
Do not throw away (dispose of) Saphnelo pre-filled pen in your household trash.



Disposal guidelines

Dispose of the full container as instructed by your healthcare provider or pharmacist.
Do not dispose of your used sharps disposal container in your household trash unless your community guidelines permit this.
Do not recycle your used sharps disposal container.

CDS	
Drug Substance	Anifrolumab (MEDI-546)
Document Number	[redacted]
Version	[redacted]
Date	[redacted] 20[redacted]
Supersedes	Version [redacted]/[redacted] 20[redacted]

Core Data Sheet

SAPHNELO (anifrolumab), 150 mg/mL

300 mg solution for intravenous infusion in vial

120 mg solution for injection in pre-filled syringe/pre-filled pen

[redacted]

[redacted].

p2～28は新薬承認時に削除

第 1 部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：アニフロルマブ（遺伝子組換え）

版番号：■

1.7　同種同効品一覧表
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
1.7.1　同種同効品一覧表 3

表目次

表 1　同種同効品一覧..... 4

1.7.1　同種同効品一覧表

本剤及び本剤の同種同効品として、本剤の静脈投与用製剤であるサフネロー点滴静注、ベンリスタ点滴静注用及びベンリスタ皮下注の情報を表 1 に示す。

表 1　　同種同効品一覧

販売名	サフネロー皮下注 120mg オートインジェクター	ベンリスタ点滴静注用 120mg ベンリスタ点滴静注用 400mg	ベンリスタ皮下注 200mg オートインジェクター/ベンリスタ皮下注 200mg シリンジ	サフネロー点滴静注 300mg
一般名	アニフロルマブ（遺伝子組換え）	ベリムマブ（遺伝子組換え）	ベリムマブ（遺伝子組換え）	アニフロルマブ（遺伝子組換え）
会社名	アストラゼネカ株式会社	グラクソ・スミスクライン株式会社	グラクソ・スミスクライン株式会社	アストラゼネカ株式会社
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	既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデス	既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデス	既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデス
添付文書改訂日	2026 年 1 月（薬事審議会 医薬品第二部会実施時）	2025 年 11 月（第 2 版）	2025 年 11 月（第 3 版）	2022 年 6 月（第 3 版）

最新の添付文書を参照すること

＊＊2025年11月改訂（第2版）
＊2021年4月改訂（第1版）

貯法：2～8℃で保存
有効期間：60ヵ月

完全ヒト型抗BLyS モノクローナル抗体製剤
ベリムマブ（遺伝子組換え）製剤

ベンリスタ点滴静注用120mg
ベンリスタ点滴静注用400mg
Benlysta for I.V. infusion

日本標準商品分類番号
87399

規制区分：
生物由来製品、
劇薬、
処方箋医薬品[注)]
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

	120mg	400mg
承認番号	22900AMX00985	22900AMX00986
販売開始	2017年12月	

1. 警告

1.1 本剤は、肺炎、敗血症、結核等の感染症を含む緊急時に十分に措置できる医療施設において、本剤についての十分な知識と全身性エリテマトーデス治療の十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される症例のみに使用すること。本剤は感染症のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、本剤の有効性及び危険性を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療を開始すること。[11.1.2参照]

1.2 重篤な感染症
敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発現に注意し、本剤投与後に感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。[8.2、9.1.1、11.1.2参照]

1.3 全身性エリテマトーデス患者では、本剤の治療を行う前に、ステロイド、免疫抑制薬等の全身性エリテマトーデス治療薬の使用を十分勘案すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 重篤な感染症の患者［症状を悪化させるおそれがある。］
2.3 活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある。］[8.3参照]

3. 組成・性状

＊＊3.1 組成

販売名	ベンリスタ点滴静注用120mg	ベンリスタ点滴静注用400mg
有効成分	1バイアル中 ベリムマブ（遺伝子組換え）136mg[注)] 本剤の調製方法に基づき、日局注射用水1.5mLで溶解した溶液全量のうち、1.5mLに含まれる量は120mgとなる。	1バイアル中 ベリムマブ（遺伝子組換え）432mg[注)] 本剤の調製方法に基づき、日局注射用水4.8mLで溶解した溶液全量のうち、5.0mLに含まれる量は400mgとなる。
添加剤	クエン酸水和物　0.27mg クエン酸ナトリウム水和物　4.6mg 精製白糖　136mg ポリソルベート80　0.7mg	クエン酸水和物　0.86mg クエン酸ナトリウム水和物　14.6mg 精製白糖　432mg ポリソルベート80　2.2mg

本剤はマウスミエローマ細胞を用いて製造される。本剤の製造工程に使用する培地成分の製造にウシの乳由来のペプトン及びブタ膵臓由来パンクレアチンを使用している。

注）注射液吸引時の損失を考慮し、1バイアルから120mg又は400mgを注射するに足る量を確保するために過量充てんされている。

3.2 製剤の性状

販売名	ベンリスタ点滴静注用120mg	ベンリスタ点滴静注用400mg
剤形・性状	白色の塊の凍結乾燥注射剤で、溶解後は無色～微黄色の乳白光を呈する液	
pH	6.2～6.8（溶解後）	
浸透圧	299～353mOsm/kg（溶解後）	

4. 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

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 過去の治療において、ステロイド、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こと。
5.2 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こと。
5.3 臨床試験において、重症のループス腎炎又は重症の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。[17.1.1-17.1.4参照]
5.4 17.臨床成績の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

6. 用法及び用量

通常、成人及び5歳以上の小児にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1回10mg/kgを初回、2週後、4週後に点滴静注し、以後4週間の間隔で投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤による治療反応は、通常投与開始から6ヵ月以内に得られる。6ヵ月以内に治療反応が得られない場合は、本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。
7.2 臨床試験において、本剤と他の生物製剤又はシクロホスファミド静注剤との併用に対する有効性及び安全性は検討されていない。[17.1.1-17.1.4参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤に関連した過敏症の発現が報告されており、重篤又は致命的な経過をたどることがある。また、過敏症反応の発現が遅れて認められる場合がある。徴候や症状の発現が認められた場合には、患者に受診するよう説明すること。[11.1.1参照]
8.2 本剤は、感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意すること。感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。[1.2、9.1.1、11.1.2参照]
8.3 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、本剤投与中も胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。[2.3、9.1.2参照]
8.4 本剤投与中は、生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため、生ワクチン接種は行わないこと。

8.5 本剤を投与された患者において悪性腫瘍が報告されている。本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍等の発現に注意すること。[15.1参照]

8.6 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って、肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。[9.1.3参照]

8.7 うつ病、自殺念慮及び自殺企図があらわれることがあるので、これらの事象が発現する可能性について患者及びその家族等に十分説明し、不眠、不安等の精神状態の変化があらわれた場合には速やかに担当医に連絡するよう指導すること。[9.1.4、11.1.5参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者

感染症が悪化するおそれがある。[1.2、8.2、11.1.2参照]

9.1.2 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者

(1) 結核の既往歴を有する患者では、結核を活動化させるおそれがある。[8.3、11.1.2参照]

(2) 結核の既往歴を有する場合又は結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤投与前に適切な抗結核薬を投与すること。[8.3、11.1.2参照]

・胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
・結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
・インターフェロン-γ遊離試験等の検査により、既感染が強く疑われる患者
・結核患者との濃厚接触歴を有する患者

9.1.3 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）

肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。[8.6参照]

9.1.4 うつ病、うつ状態又はその既往歴、自殺念慮又は自殺企図の既往歴を有する患者

自殺念慮、自殺企図があらわれるおそれがある。[8.7、11.1.5参照]

9.1.5 間質性肺炎の既往歴のある患者

定期的に問診を行うなど、注意すること。[11.1.4参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠を希望する女性については、治療上の有益性と危険性を十分考慮して、本剤投与の継続の可否を慎重に判断すること。また、本剤を中止する場合は、本剤の投与中止後少なくとも4ヵ月間までは有効な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。サルでベリムマブは胎盤を通過することが報告されている。妊娠中のサルに臨床曝露量（AUC）の0.4倍に相当するベリムマブを投与した時に、出生児で末梢血B細胞数の低値が認められたが、91日までに回復した。[9.4参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。サルでベリムマブは乳汁中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

5歳未満の幼児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に、生理機能が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

＊**11.1.1 重篤な過敏症**（0.6%）

ショック、アナフィラキシー（血圧低下、蕁麻疹、血管性浮腫、呼吸困難等）等の重篤な過敏症があらわれることがある。また、これらの症状が遅れてあらわれることがあり、この遅発性の反応には、発疹、悪心、疲労、筋肉痛、頭痛及び顔面浮腫等を含むこともある。[8.1参照]

11.1.2 感染症（19.6%）

肺炎、敗血症、結核等の重篤な感染症があらわれることがある。[1.1、1.2、8.2、9.1.1、9.1.2参照]

11.1.3 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.4 間質性肺炎（0.1%）

発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎との鑑別診断（β-Dグルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。[9.1.5参照]

11.1.5 うつ病（0.1%）**、自殺念慮**（頻度不明）**、自殺企図**（頻度不明）

[8.7、9.1.4参照]

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満
＊過敏症		血管性浮腫
皮膚	発疹	蕁麻疹
その他	発熱	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は用時溶解及び希釈して使用すること。

14.1.2 本剤は5%ブドウ糖注射液と混合しないこと。

14.1.3 本剤は保存剤を含有していないので、溶解及び希釈は無菌的に操作すること。

14.1.4 溶解方法

(1) 注射用水を1バイアルあたり120mgバイアルには1.5mL、400mgバイアルには4.8mL加えると、濃度80mg/mLの溶解液となる。溶解時には、内容物を泡立てないように注射用水をバイアルの壁面に沿って静かに注入する。

(2) 60秒間バイアルを回転させて、その後5分間バイアルを常温に静置する。粉末が溶解するまで、5分ごとに60秒間バイアルを緩やかに回転させる操作を繰り返す。振り混ぜないこと。通常は注射用水を加えてから10～15分で完全に溶解するが、30分程度かかる場合もある。溶解装置を用いて本剤を溶解する場合は500rpm以下で30分以内の使用にとどめること。

(3) 溶解液は直射日光を避けること。溶解後速やかに使用しない場合は、溶解液は2～8℃で保存する。

14.1.5 希釈方法

(1) 溶解液は250mLの生理食塩液で希釈し、点滴静注用とする。溶解液の必要量と同容量を生理食塩液の250mL点滴バッグ又はボトルからあらかじめ抜き取る。患者の体重が40kg以下の場合には、生理食塩液の100mL点滴バッグ又はボトルを使用することが出来る。溶解液の入ったバイアルから本剤の必要量の溶解液を採取し、生理食塩液のバッグ又はボトルへ加え、穏やかに反転させて混和する。バイアルに残った未使用の溶解液は廃棄すること。

(2) 希釈した溶解液を確認し、粒子又は変色が認められた場合は使用しないこと。

(3) 生理食塩液で希釈した溶解液は2～8℃又は常温で保存してもよい。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は点滴静注にのみ用いること。急速静注で投与しないこと。

14.2.2 本剤は、注射用水で溶解後、生理食塩液で希釈して独立したラインにより投与するものとし、他の注射剤・輸液等と混合しないこと。

14.2.3 本剤は1時間以上かけて点滴静注すること。

14.2.4 本剤を溶解してから8時間以内に点滴静注を完了すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

悪性腫瘍（非メラノーマ性皮膚癌を除く）の発現率は、国際共同第Ⅲ相試験のBEL113750試験において、本剤10mg/kg群で0.2/100人年、プラセボ群で0/100人年であった。海外第Ⅲ相試験のBEL110751試験、BEL110752試験を含む併合解析では、本

剤10mg/kgを投与された患者において悪性腫瘍（非メラノーマ性皮膚癌を除く）は報告されなかった。また、皮下注製剤の国際共同第Ⅲ相試験のBEL112341試験における悪性腫瘍（非メラノーマ性皮膚癌を除く）の発現率は、本剤200mg群で0.4/100人年、プラセボ群で0.4/100人年であった。小児SLE患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験のBEL114055試験では悪性腫瘍は報告されなかった。[8.5参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

成人全身性エリテマトーデス（SLE）患者に、本剤10mg/kgを単回静脈内投与した時の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータをそれぞれ図1及び表1に示す[1)]。

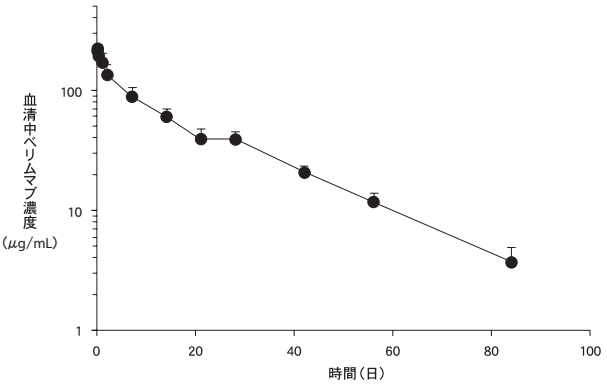


図1　成人SLE患者に本剤10mg/kgを単回静脈内投与した時のベリムマブの血清中濃度推移（平均値＋標準偏差、4例）

表1　成人SLE患者に本剤10mg/kgを単回静脈内投与した時の血清中ベリムマブの薬物動態パラメータ（4例）

薬物動態パラメータ	幾何平均値（95%信頼区間）
Cmax（μg/mL）	223（193，256）
AUC $_{(0\text{-}inf)}$（day・μg/mL）	2814（2104，3763）
分布相の$t_{1/2}$（day）	0.60（0.09，3.98）
消失相の$t_{1/2}$（day）	15.7（9.67，25.5）
CL（mL/day/kg）	3.55（2.66，4.75）
Vss（mL/kg）	76.2（52.4，111）

16.1.2 反復投与

SLE患者に本剤10mg/kgを反復静脈内投与した時の母集団薬物動態解析による血清中ベリムマブの薬物動態パラメータの推定値を表2に示す。

表2　本剤10mg/kgを静脈内投与した時の定常状態の血清中ベリムマブの薬物動態パラメータ（母集団薬物動態解析）

薬物動態パラメータ	日本人成人SLE患者（39例）[注1)]	外国人成人SLE患者（563例）[注2)]	小児SLE患者（53例）[注3)]
Cmax（μg/mL）	275（265-285）	308（303-314）	315（290-342）
AUC $_{(0\text{-}\tau)}$（day・μg/mL）	2660（2495-2835）	2809（2731-2888）	3012（2695-3367）
消失相の$t_{1/2}$（day）	20.3（19.0-21.7）	18.1（17.7-18.5）	16.4（14.9-18）
CL（mL/day）	201（186-218）	232（226-239）	158（143-176）
Vss（mL）	5138（5022-5258）	5241（5186-5296）	3521（3164-3918）

幾何平均値（95%信頼区間）

注1）BEL113750試験の薬物動態解析対象の日本人症例

注2）BEL110751試験及びBEL110752試験の薬物動態解析対象例（本剤10mg/kg群）

注3）BEL114055試験（日本人2例を含む）

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（BEL113750試験）

既存のSLE治療[注1)]（単剤又は併用）を受けている抗核抗体陽性又は抗dsDNA抗体陽性で、スクリーニング時のSELENA SLEDAIスコア8以上の疾患活動性を有するSLE患者（重症のループス腎炎及び重症の中枢神経ループスは除外[注2)]）705例（日本で参加した患者60例を含む）を対象とした二重盲検プラセボ対照比較試験（52週間）を実施した。既存のSLE治療薬との併用下で本剤10mg/kg又はプラセボを初回、2週間後、4週間後、以降は4週間ごとに静脈内投与した。なお、投与期間中、他の生物製剤又はシクロホスファミド静注剤の使用は禁止した。SLE responder index（SRI）[2)]のレスポンダー[注3)]率について、52週時では本剤10mg/kg群において53.8%、プラセボ群において40.1%であり、本剤10mg/kg群ではプラセボ群に比べて統計学的に有意にSRIレスポンダー率が高かった（調整済みオッズ比1.99、95%信頼区間：1.40-2.82、p=0.0001）（表1）。日本人集団（プラセボ群21例、本剤10mg/kg群39例）の52週時のSRIレスポンダー率は、プラセボ群で25.0%、本剤10mg/kg群で46.2%であった（未調整オッズ比2.57、95%信頼区間：0.78-8.47）[3)]。

副作用発現頻度は、本剤10mg/kg群で28.9%（136/470例）であった。主な副作用は、上気道感染4.0%（19/470例）、帯状疱疹2.3%（11/470例）、鼻咽頭炎、細菌性尿路感染、咳嗽各2.1%（各10/470例）であった。[5.3、7.2参照]

表1　52週時のSRIレスポンダー率

全体集団		
	プラセボ群226例	本剤10mg/kg群451例
52週時の評価例数[注a)]	217	446
SRIレスポンダー、例数（%）	87（40.1）	240（53.8）
プラセボ群との差、%	－	13.72
プラセボ群との調整済みオッズ比（95%CI）[注b)]	－	1.99（1.40，2.82）
p値[注b)]	－	0.0001
日本人集団		
	プラセボ群21例	本剤10mg/kg群39例
52週時の評価例数[注a)]	20	39
SRIレスポンダー、例数（%）	5（25.0）	18（46.2）
プラセボ群との差、%	－	21.15
プラセボ群とのオッズ比（95%CI）[注c)]	－	2.57（0.78，8.47）

注a）Modified intention-to-treat集団のうち、14例（日本人集団は1例）がベースラインのSELENA SLEDAIスコア4点未満、又はPGAの評価がなかったためSRIの評価に含めなかった。

注b）投与群、ベースラインのSELENA SLEDAIスコア（9点以下vs.10点以上）、国、ベースラインの補体（C3及び/又はC4の低値vs.それ以外）を共変量として、本剤10mg/kg群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析。

注c）投与群のみを独立変数とした（オッズ比は未調整）。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験（BEL110751試験）

既存のSLE治療[注1)]（単剤又は併用）を受けている抗核抗体陽性又は抗dsDNA抗体陽性で、スクリーニング時のSELENA SLEDAIスコア6以上の疾患活動性を有するSLE患者（重症のループス腎炎及び重症の中枢神経ループスは除外[注2)]）819例を対象とした二重盲検プラセボ対照比較試験（76週間）を実施した。既存のSLE治療薬との併用下で本剤1mg/kg[注4)]、10mg/kg又はプラセボを初回、2週間後、4週間後、以降は4週間ごとに静脈内投与した。なお、投与期間中、他の生物製剤又はシクロホスファミド静注剤の使用は禁止した。SLE responder index（SRI）[2)]のレスポンダー[注3)]率について、52週時では本剤1mg/kg群において40.6%、本剤10mg/kg群において43.2%、プラセボ群において33.5%であり、本剤10mg/kg群ではプラセボ群に比べて統計学的に有意にSRIレスポンダー率が高かった（調整済みオッズ比1.54、95%信頼区間：1.08-2.19、p=0.0167）（表2）[4)]。副作用発現頻度は、本剤10mg/kg群で38.1%（104/273例）、本剤1mg/kg群で44.3%（120/271例）であった。主な副作用は、本剤10mg/kg群で上気道感染7.0%（19/273例）、悪心4.8%（13/273例）、副鼻腔炎3.7%（10/273例）、本剤1mg/kg群で尿路感染8.1%（22/271例）、上気道感染7.7%（21/271例）、気管支炎3.7%（10/271例）であった。[5.3、7.2参照]

表2　52週時のSRIレスポンダー率

	プラセボ群275例	本剤1mg/kg群271例	本剤10mg/kg群273例
SRIレスポンダー、例数（%）	92（33.5）	110（40.6）	118（43.2）
プラセボ群との差、%	－	7.14	9.77
プラセボ群との調整済みオッズ比（95%CI）[注a)]	－	1.36（0.95，1.94）	1.54（1.08，2.19）
p値[注a)]	－	0.0889	0.0167

注a）ベースラインのSELENA SLEDAIスコア（9点以下vs.10点以上）、ベースラインの尿蛋白（2g/24hr未満vs.2g/24hr以上）及び人種（アフリカ系の子孫又はアメリカ先住民の子孫vs.その他）を共変量として、本剤の各用量群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験（BEL110752試験）

既存のSLE治療[注1)]（単剤又は併用）を受けている抗核抗体陽性又は抗dsDNA抗体陽性で、スクリーニング時のSELENA SLEDAIスコア6以上の疾患活動性を有するSLE患者（重症のループス腎炎及び重症の中枢神経ループスは除外[注2)]）865例を対象とした二重盲検プラセボ対照比較試験（52週間）を実施した。既存のSLE治療薬との併用下で本剤1mg/kg[注4)]、10mg/kg又はプラセボを初回、2週間後、4週間後、以降は4週間ごとに静脈内投与した。なお、投与期間中、他の生物製剤又はシクロホスファミド静注剤の使用は禁止した。SLE responder index（SRI）[2)]のレスポンダー[注3)]率について、52週時では本剤1mg/kg群において51.4%、本剤10mg/kg群において57.6%、プラセボ群において43.6%であり、本剤10mg/kg群ではプラセボ群に比べて統計学的に有意にSRIレスポンダー率が高かった（調整済みオッズ比1.83、95%信頼区間：1.30-2.59、p=0.0006）（表3）[5)]。

副作用発現頻度は、本剤10mg/kg群で36.2%（105/290例）、本剤1mg/kg群で31.6%（91/288例）であった。主な副作用は、本剤10mg/kg群で頭痛4.1%（12/290例）、尿路感染2.8%（8/290例）、咽頭炎2.4%（7/290例）、本剤1mg/kg群で頭痛4.5%（12/288例）、帯状疱疹、気管支炎各2.4%（各7/288例）であった。[5.3、7.2参照]

表3　52週時のSRIレスポンダー率

	プラセボ群 287例	本剤1mg/kg群 288例	本剤10mg/kg群 290例
SRIレスポンダー、例数（%）	125（43.6）	148（51.4）	167（57.6）
プラセボ群との差、%	−	7.83	14.03
プラセボ群との調整済みオッズ比（95%CI）注a)	−	1.55 (1.10，2.19)	1.83 (1.30，2.59)
p値注a)	−	0.0129	0.0006

注a）ベースラインのSELENA SLEDAI スコア（9点以下vs.10点以上）、ベースラインの尿蛋白（2g/24hr未満vs.2g/24hr以上）及び人種（アフリカ系の子孫又はアメリカ先住民の子孫vs.その他）を共変量として、本剤の各用量群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析。

17.1.4 国際共同第Ⅱ相試験（BEL114055試験）

既存のSLE治療注1)（単剤又は併用）を受けている抗核抗体陽性又は抗dsDNA抗体陽性で、スクリーニング時のSELENA SLEDAIスコア6以上の疾患活動性を有する5～17歳のSLE患者（重症のループス腎炎及び重症の中枢神経ループスは除外注2)）93例（日本で参加した患者6例を含む）を対象とした二重盲検プラセボ対照比較試験（52週間）を実施した。既存のSLE治療薬との併用下で本剤10mg/kg又はプラセボを初回、2週間後、4週間後、以降は4週間ごとに静脈内投与した。なお、投与期間中、他の生物製剤又はシクロホスファミド静注剤の使用は禁止した。SLE responder index（SRI）[2]のレスポンダー注3)率について、52週時では本剤10mg/kg群において52.8%、プラセボ群において43.6%であり、本剤10mg/kg群ではプラセボ群に比べてSRIレスポンダー率が高かった（調整済みオッズ比1.49、95%信頼区間：0.64-3.46）（表4）[6]。

副作用発現頻度は、本剤10mg/kg群で35.8%（19/53例）であった。主な副作用は、帯状疱疹、膿痂疹、トランスアミナーゼ上昇、頭痛、好中球減少症各3.8%（各2/53例）であった。[5.3、7.2参照]

表4　52週時のSRIレスポンダー率

	プラセボ群 40例	本剤10mg/kg群 53例
52週時の評価例数注a)	39	53
SRIレスポンダー、例数（%）	17（43.6）	28（52.8）
プラセボ群との差、%	−	9.24
プラセボ群との調整済みオッズ比（95%CI）注b)	−	1.49 (0.64，3.46)

注a）Intention-to-treat集団のうち、1例はベースラインのSELENA SLEDAIが未評価のためSRIの評価に含めなかった。

注b）ベースラインのSELENA SLEDAIスコア（12点以下vs.13点以上）、ベースラインの年齢（5-11歳vs.12-17歳）を共変量として、本剤10mg/kg群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析。

注1）既存のSLE治療とは、BEL113750試験、BEL110751試験、BEL110752試験及びBEL114055試験では、ステロイド、ヒドロキシクロロキン、NSAID又は免疫抑制薬（アザチオプリン等）等による治療とした。なお、ステロイドの投与量は、BEL113750試験、BEL110751試験及びBEL110752試験ではプレドニゾロン換算で、単独の場合は7.5-40mg/日、他のSLE治療薬との併用の場合は0-40mg/日とした。BEL114055試験では、プレドニゾロン換算で、単独の場合は0.1-0.5mg/kg/日、他のSLE治療薬との併用の場合は0-0.5mg/kg/日とした。

注2）重症のループス腎炎として、BEL113750試験、BEL110751試験及びBEL110752試験では、24時間尿蛋白又は随時尿の蛋白/クレアチニン比が6g超、又は血清クレアチニンが2.5mg/dL超の腎炎を有する患者、急性期治療（シクロホスファミド静注療法等）、血液透析又は大量ステロイド（プレドニゾロン換算で100mg/日超）を必要とする活動期腎炎を有する患者を除外した。BEL114055試験では、腎代替療法（血液透析、腹膜透析等）が必要な腎炎、Schwartzの式を用いて算出された推定糸球体濾過量が30mL/min未満の患者を除外した。また、シクロホスファミド静注療法、ミコフェノール酸モフェチル又は大量ステロイド療法の導入が必要と考えられる急性かつ重症の腎炎を有する患者を除外したが、高度の蛋白尿が認められる場合でも、治療により管理可能で臨床的に安定している場合は除外しなかった。

重症の中枢神経ループスとして、BEL113750試験、BEL110751試験、BEL110752試験及びBEL114055試験では、治療介入を必要とする活動性の中枢神経ループス（痙攣発作、精神病、器質的脳症候群、脳血管発作、脳炎又は中枢神経血管炎）を有する患者を除外した。

注3）SRIレスポンダーは、以下の疾患活動性を評価する複数の指標を用いて定義される。
- SELENA SLEDAIスコアが4点以上改善（減少）
- PGAの悪化なし（スコアの増加が0.3点未満）
- BILAGでカテゴリーAに悪化した臓器系がない、かつカテゴリーBに悪化した臓器系が2つ以上ない

注4）本剤の承認用量は1回10mg/kgである。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

Bリンパ球刺激因子（BLyS）はB細胞のアポトーシスを抑制し、形質細胞への分化を促進させる蛋白質である[7]。血漿中BLyS濃度は健康成人と比較してSLE患者で高く[8]、SLE患者ではBLyS濃度と疾患活動性スコアとの間に関連性が認められる[8),9)]。ベリムマブは可溶型BLySに対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体であり、可溶型BLySに結合し、その活性を阻害する。

18.2 B細胞に対する作用

18.2.1 ベリムマブは*in vitro*において、可溶型BLySに結合することによりヒト及びカニクイザルBLyS誘発B細胞増殖を抑制した[10]。

18.2.2 ベリムマブは、ヒトBLyS投与マウスに誘発される脾臓重量、脾臓B細胞数及び血清中IgA濃度の増加を抑制した[10]。また、カニクイザルへの反復静脈内[10]及び皮下投与により持続的なB細胞数減少作用を示した。

18.2.3 ベリムマブは、SLE患者を対象とした国際共同及び海外第Ⅲ相試験[3),4)]において、静脈内投与又は皮下投与によりプラセボと比較してB細胞サブセットの細胞数を減少させた。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般名称：ベリムマブ（遺伝子組換え）
Belimumab（Genetical Recombination）

本　　質：ベリムマブは、可溶型Bリンパ球刺激因子（BLyS）に対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体である。ベリムマブは、マウスミエローマ（NS0）細胞により産生される。ベリムマブは、453個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2分子及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖（λ1鎖）2分子で構成される糖タンパク質（分子量：約147,000）である。

分 子 式：$C_{6358}H_{9868}N_{1728}O_{2008}S_{44}$（糖鎖部分を含まない）

分 子 量：約147,000

20．取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22．包装

〈ベンリスタ点滴静注用120mg〉

1バイアル

〈ベンリスタ点滴静注用400mg〉

1バイアル

23．主要文献

1）Yamada M，et al.：J Drug Assess. 2013；2：40-48
2）Furie RA，et al.：Arthritis Rheum. 2009；61：1143-1151
3）社内資料：SLE患者を対象とした国際共同第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験（点滴静注用製剤、BEL113750試験）（2017年9月27日承認、CTD2.7.6）
4）社内資料：SLE患者を対象とした海外第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験（点滴静注用製剤、BEL110751試験）（2017年9月27日承認、CTD2.7.6）
5）社内資料：SLE患者を対象とした海外第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験（点滴静注用製剤、BEL110752試験）（2017年9月27日承認、CTD2.7.6）
6）社内資料：5～17歳の小児のSLE患者を対象とした国際共同第Ⅱ相二重盲検並行群間比較試験（点滴静注用製剤、BEL114055試験）（2019年9月20日承認、CTD2.7.6）
7）La Cava A.：Clin Immunol. 2013；148：322-327
8）Zhao LD，et al.：Lupus. 2010；19：1534-1549
9）Petri M，et al.：Arthritis Rheum. 2008；58：2453-2459
10）Baker KP，et al.：Arthritis Rheum. 2003；48：3253-3265

24．文献請求先及び問い合わせ先

グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂1-8-1
メディカル・インフォメーション
TEL：0120-561-007（9：00 ～ 17：45/ 土日祝日及び当社休業日を除く）
https://jp.gsk.com

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

グラクソ･スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂 1−8−1

最新の添付文書を参照すること

＊＊2025年11月改訂（第3版）
＊2024年6月改訂（第2版、用法及び用量変更）

日本標準商品分類番号
87399

貯法：2～8℃で保存
有効期間：36ヵ月

完全ヒト型抗BLyS モノクローナル抗体製剤
ベリムマブ（遺伝子組換え）製剤

ベンリスタ皮下注200mgオートインジェクター
ベンリスタ皮下注200mgシリンジ
Benlysta for S.C. injection

規制区分：
生物由来製品、
劇薬、
処方箋医薬品[注)]
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

	オートインジェクター	シリンジ
承認番号	22900AMX00987	22900AMX00988
販売開始	2017年12月	

1. 警告

1.1 本剤は、肺炎、敗血症、結核等の感染症を含む緊急時に十分に措置できる医療施設において、本剤についての十分な知識と全身性エリテマトーデス治療の十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される症例のみに使用すること。本剤は感染症のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、本剤の有効性及び危険性を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療を開始すること。[11.1.2参照]

1.2 重篤な感染症
敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発現に注意し、本剤投与後に感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。[8.3、9.1.1、11.1.2参照]

1.3 全身性エリテマトーデス患者では、本剤の治療を行う前に、ステロイド、免疫抑制薬等の全身性エリテマトーデス治療薬の使用を十分勘案すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 重篤な感染症の患者［症状を悪化させるおそれがある。］
2.3 活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある。］［8.4参照］

3. 組成・性状

＊＊3.1 組成

販売名	ベンリスタ皮下注200mg オートインジェクター	ベンリスタ皮下注200mg シリンジ
有効成分	1mL中 ベリムマブ（遺伝子組換え） 200mg	
添加剤	L-アルギニン塩酸塩 5.3mg	
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物 1.2mg	
	L-ヒスチジン 0.65mg	
	ポリソルベート80 0.1mg	
	その他、添加剤として等張化剤を含有する。	

本剤はマウスミエローマ細胞を用いて製造される。本剤の製造工程に使用する培地成分の製造にウシの乳由来のペプトン及びブタ膵臓由来パンクレアチンを使用している。

3.2 製剤の性状

販売名	ベンリスタ皮下注200mg オートインジェクター	ベンリスタ皮下注200mg シリンジ
剤形・性状	無色～微黄色の澄明又は乳白光を呈する液の充填済オートインジェクター又はシリンジ剤	
pH	5.7～6.3	
浸透圧	270～330mOsm/kg	

4. 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

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 過去の治療において、ステロイド、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こと。
5.2 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こと。
＊5.3 臨床試験において、重症のループス腎炎又は重症の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。［17.1.1、17.1.2参照］
5.4 17.臨床成績の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

＊6. 用法及び用量

〈200mgオートインジェクター〉
成人
通常、成人にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを1週間の間隔で皮下注射する。
小児
通常、5歳以上の小児には、ベリムマブ（遺伝子組換え）として1回200mgを、体重に応じ以下の間隔で皮下注射する。
40kg以上：1週間の間隔
15kg以上40kg未満：2週間の間隔
〈200mgシリンジ〉
成人
通常、成人にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを1週間の間隔で皮下注射する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤による治療反応は、通常投与開始から6ヵ月以内に得られる。6ヵ月以内に治療反応が得られない場合は、本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。
＊7.2 臨床試験において、本剤と他の生物製剤又はシクロホスファミド静注剤との併用に対する有効性及び安全性は検討されていない。［17.1.1、17.1.2参照］
＊7.3 5歳以上18歳未満の患者を対象とした臨床試験成績等を踏まえ、1回200mgを1週間の間隔で皮下注射した場合に曝露量が増加する可能性があることを考慮した上で、15歳以上18歳未満で体重40kg未満の患者では、1回200mgを2週間の間隔で皮下注射することも考慮すること。［16.1.2、17.1.2参照］

8. 重要な基本的注意

＊8.1 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者又はその保護者が理解し、患者又はその保護者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。自己投与の適用後、本剤による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る可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止し医療機関に連絡するよう患者又はその保護者に指導し、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、安全な廃棄方法について指導すること。
8.2 本剤に関連した過敏症の発現が報告されており、重篤又は致命的な経過をたどることがある。また、過敏症反応の発現が遅れて認められる場合がある。徴候や症状の発現が認められた場合には、患者に受診するよう説明すること。［11.1.1参照］

8.3 本剤は、感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意すること。感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。[1.2、9.1.1、11.1.2参照]

8.4 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、本剤投与中も胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。[2.3、9.1.2参照]

8.5 本剤投与中は、生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため、生ワクチン接種は行わないこと。

8.6 本剤を投与された患者において悪性腫瘍が報告されている。本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍等の発現に注意すること。[15.1参照]

8.7 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って、肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。[9.1.3参照]

8.8 うつ病、自殺念慮及び自殺企図があらわれることがあるので、これらの事象が発現する可能性について患者及びその家族等に十分説明し、不眠、不安等の精神状態の変化があらわれた場合には速やかに担当医に連絡するよう指導すること。[9.1.4、11.1.5参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者

感染症が悪化するおそれがある。[1.2、8.3、11.1.2参照]

9.1.2 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者

(1) 結核の既往歴を有する患者では、結核を活動化させるおそれがある。[8.4、11.1.2参照]

(2) 結核の既往歴を有する場合又は結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤投与前に適切な抗結核薬を投与すること。[8.4、11.1.2参照]

・胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
・結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
・インターフェロン-γ遊離試験等の検査により、既感染が強く疑われる患者
・結核患者との濃厚接触歴を有する患者

9.1.3 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）

肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。[8.7参照]

9.1.4 うつ病、うつ状態又はその既往歴、自殺念慮又は自殺企図の既往歴を有する患者

自殺念慮、自殺企図があらわれるおそれがある。[8.8、11.1.5参照]

9.1.5 間質性肺炎の既往歴のある患者

定期的に問診を行うなど、注意すること。[11.1.4参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠を希望する女性については、治療上の有益性と危険性を十分考慮して、本剤投与の継続の可否を慎重に判断すること。また、本剤を中止する場合は、本剤の投与中止後少なくとも4ヵ月間までは有効な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。サルでベリムマブは胎盤を通過することが報告されている。妊娠中のサルに臨床曝露量（AUC）の0.4倍に相当するベリムマブを投与した時に、出生児で末梢血B細胞数の低値が認められたが、91日までに回復した。[9.4参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。サルでベリムマブは乳汁中へ移行することが報告されている。

＊9.7 小児等

5歳未満又は体重15kg未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に、生理機能が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な過敏症（頻度不明）

ショック、アナフィラキシー（血圧低下、蕁麻疹、血管性浮腫、呼吸困難等）等の重篤な過敏症があらわれることがある。また、これらの症状が遅れてあらわれることがあり、この遅発性の反応には、発疹、悪心、疲労、筋肉痛、頭痛及び顔面浮腫等を含むこともある。[8.2参照]

＊11.1.2 感染症（18.1%）

肺炎、敗血症、結核等の重篤な感染症があらわれることがある。[1.1、1.2、8.3、9.1.1、9.1.2参照]

11.1.3 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.4 間質性肺炎（頻度不明）

発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎との鑑別診断（β-Dグルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。[9.1.5参照]

＊11.1.5 うつ病（0.3%）、自殺念慮（0.2%）、自殺企図（頻度不明）

[8.8、9.1.4参照]

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満
過敏症		血管性浮腫
皮膚	注射部位反応	発疹、蕁麻疹
その他	発熱	

14. 適用上の注意

＊14.1 薬剤交付時の注意

患者又はその保護者には本剤に添付の使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。

14.2 薬剤投与前の注意

投与前に常温で30分程度放置すること。

14.3 薬剤投与時の注意

14.3.1 注射部位は腹部又は大腿部とすること。

14.3.2 同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。また、皮膚が敏感な部位、内出血、発赤又は硬結のある部位には注射しないこと。

14.3.3 ベリムマブ（遺伝子組換え）点滴静注用製剤から本剤に切り替える場合、点滴静注の最終投与から1～4週後に本剤の投与を開始すること。

14.3.4 本剤は1回使用の製剤であり、1回に全量を使用し再使用しないこと。使用後は針が格納されるため、分解しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

悪性腫瘍（非メラノーマ性皮膚癌を除く）の発現率は、国際共同第Ⅲ相試験のBEL112341試験において、本剤200mg群で0.4/100人年、プラセボ群で0.4/100人年であった。また、点滴静注用製剤の国際共同第Ⅲ相試験のBEL113750試験における悪性腫瘍（非メラノーマ性皮膚癌を除く）の発現率は、本剤10mg/kg群で0.2/100人年、プラセボ群で0/100人年であった。海外第Ⅲ相試験のBEL110751試験、BEL110752試験を含む併合解析では、本剤10mg/kgを投与された患者において悪性腫瘍（非メラノーマ性皮膚癌を除く）は報告されなかった。[8.6参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性に、本剤200mgを単回皮下投与した時の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータをそれぞれ図1及び表1に示す[1)]。

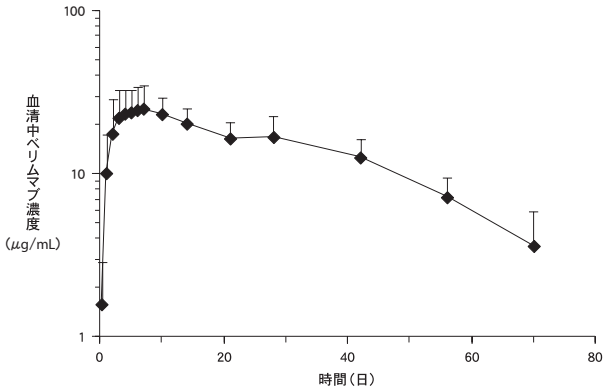


図1　健康成人男性に本剤200mgを単回皮下投与した時のベリムマブの血清中濃度推移（平均値＋標準偏差、8例）

表1　健康成人男性に本剤200mgを単回皮下投与した時の血清中ベリムマブの薬物動態パラメータ（8例）

薬物動態パラメータ	幾何平均値（95%信頼区間）
Cmax（μg/mL）	25.98（19.91，33.91）
tmax（day）[注]	6.50（4.00-14.00）
AUC $_{(0\text{-inf})}$（day・μg/mL）	1025.2（771.5，1362.4）
$t_{1/2}$（day）	15.94（11.35，22.39）

注）tmax：中央値（範囲）

＊16.1.2 反復投与

成人全身性エリテマトーデス（SLE）患者に本剤200mgを反復皮下投与した時の母集団薬物動態解析による血清中ベリムマブの薬物動態パラメータの推定値を表2に示す。

表2　成人SLE患者に本剤200mgを皮下投与した時の定常状態の血清中ベリムマブの薬物動態パラメータ（母集団薬物動態解析）

薬物動態パラメータ	SLE患者（554例）[注1)]	日本人SLE患者（13例）[注2)]
Cmax（μg/mL）	106（103-109）	117（98.0-140）
tmax（day）	2.52（2.50-2.55）	2.37（2.24-2.52）
AUC $_{(0\text{-}\tau)}$（day・μg/mL）	715（693-738）	781（649-939）
消失相の$t_{1/2}$（day）	18.9（18.3-19.4）	14.9（12.3-18.0）
CL（mL/day）	208（201-214）	190（158-228）
Vss（mL）	5133（4973-5298）	3520（2968-4175）

幾何平均値（95%信頼区間）

注1）BEL112341試験の薬物動態解析対象全例

注2）BEL112341試験の薬物動態解析対象の日本人症例

5-17歳の小児SLE患者25例を対象に本剤200mgを体重に応じた間隔で反復皮下投与した試験成績を用いて、本剤の承認用法で投与した時のシミュレーションを行った時の血清中ベリムマブの薬物動態パラメータの予測値を表3に示す。[7.3、17.1.2参照]

表3　小児SLE患者に本剤200mgを体重に応じた間隔で、皮下投与した時の定常状態の血清中ベリムマブの薬物動態パラメータ予測値

本剤200mgの投与間隔	Cmax（μg/mL）	AUC $_{(0\text{-}\tau)}$（day・μg/mL）
体重40kg以上：1週間の間隔	134（67.7，263）	899（444，1794）
体重15kg以上40kg未満：2週間の間隔	110（58.0，217）	1328（665，2768）

幾何平均値（95%予測区間）

16.2 吸収

本剤を皮下投与した時の生物学的利用率は約77%であった[1)]。

＊17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（BEL112341試験）

既存のSLE治療[注1)]（単剤又は併用）を受けている抗核抗体陽性又は抗dsDNA抗体陽性で、スクリーニング時のSELENA SLEDAIスコア8以上の疾患活動性を有する18歳以上のSLE患者（重症のループス腎炎及び重症の中枢神経ループスは除外[注2)]）836例（日本人患者29例を含む）を対象とした二重盲検プラセボ対照比較試験（52週間）を実施した。既存のSLE治療薬との併用下で本剤200mg又はプラセボを1週間ごとに皮下投与した。なお、投与期間中、他の生物製剤又はシクロホスファミド静注剤の使用は禁止した。SLE responder index（SRI）[2)]のレスポンダー[注3)]率について、52週時では本剤200mg群において61.4%、プラセボ群において48.4%であり、本剤群ではプラセボ群に比べて統計学的に有意にSRIレスポンダー率が高かった（調整済みオッズ比1.68、95%信頼区間：1.25-2.25、p=0.0006）（表1）。日本人集団（プラセボ群16例、本剤200mg群13例）の52週時のSRIレスポンダー率は、プラセボ群で75.0%、本剤200mg群で53.8%であったが、ベースライン時の層別因子も含めたロジスティック回帰モデルを用いた52週時のSRIレスポンダー率のオッズ比（95%信頼区間）は1.02（0.14-7.65）であった[3)]。

副作用発現頻度は、本剤群で31.1%（173/556例）であった。主な副作用は、ウイルス性上気道感染2.9%（16/556例）、細菌性尿路感染2.7%（15/556例）、鼻咽頭炎2.3%（13/556例）であった。[5.3、7.2参照]

表1　52週時のSRIレスポンダー率

全体集団		
	プラセボ群 280例	本剤200mg群 556例
52週時の評価例数[注a)]	279	554
SRIレスポンダー、例数（%）	135（48.4）	340（61.4）
プラセボ群との差、%	－	12.98
プラセボ群との調整済みオッズ比（95%CI）[注b)]	－	1.68（1.25，2.25）
p値[注b)]	－	0.0006
日本人集団		
	プラセボ群 16例	本剤200mg群 13例
52週時の評価例数	16	13
SRIレスポンダー、例数（%）	12（75.0）	7（53.8）
プラセボ群との差、%	－	-21.15
プラセボ群との調整済みオッズ比（95%CI）[注c)]	－	1.02（0.14，7.65）

注a）Intention-to-treat集団のうち3例がベースラインのPGA評価がなかったためSRIの評価には含めなかった。

注b）投与群、ベースラインのSELENA SLEDAIスコア（9点以下vs.10点以上）、ベースラインの補体（C3及び/又はC4の低値vs.それ以外）及び人種（黒人vs.その他）を共変量として、本剤200mg群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析。

注c）投与群、ベースラインのSELENA SLEDAIスコア（9点以下vs.10点以上）、ベースラインの補体（C3及び/又はC4の低値vs.それ以外）を共変量として、本剤200mg群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析。

17.1.2 国際共同第Ⅱ相試験（200908試験）

既存のSLE治療[注1)]（単剤又は併用）を受けている抗核抗体陽性又は抗dsDNA抗体陽性で、スクリーニング時のSELENA SLEDAIスコア6以上の疾患活動性を有する5～17歳のSLE患者（重症のループス腎炎及び重症の中枢神経ループスは除外[注2)]）25例（日本人患者2例を含む）を対象とした単群のオープンラベル試験（52週間）を実施し、主要目的として薬物動態を評価した。既存のSLE治療薬との併用下で本剤200mgを体重15kg以上30kg未満は2週に1回、体重30kg以上50kg未満は10日に1回、体重50kg以上は週に1回皮下注射した[注4)]。なお、投与期間中、他の生物製剤又はシクロホスファミド静注剤の使用は禁止した。

探索的な有効性評価項目である、SELENA SLEDAIスコアがベースラインから4点以上改善した被験者の割合は、12週時では66.7%（16/24例）であり、52週時では81.8%（18/22例）であった[注5)]。

副作用発現頻度は、56.0%（14/25例）であった。主な副作用は、注射部位疼痛、白血球減少症、好中球減少症各16%（各4/25例）であった。[5.3、7.2、7.3、16.1.2参照]

注1）既存のSLE治療とは、ステロイド、ヒドロキシクロロキン、NSAID又は免疫抑制薬（アザチオプリン等）等による治療とした。なお、ステロイドの投与量はプレドニゾロン換算で、BEL112341試験では単独の場合は7.5-40mg/日、他のSLE治療薬との併用の場合は0-40mg/日とし、200908試験では0.5mg/kg/日までとした。

注2）重症のループス腎炎として、BEL112341試験では、24時間尿蛋白又は随時尿の蛋白/クレアチニン比が6g超、又は血清クレアチニンが2.5mg/dL超の腎炎を有する患者、急性期治療（シクロホスファミド静注療法等）、血液透析又は大量ステロイド（プレドニゾロン換算で100mg/日超）を必要とする活動期腎炎を有する患者を除外した。200908試験では、腎代替療法（血液透析、腹膜透析等）が必要な腎炎、Schwartzの式を用いて算出された推定糸球体濾過量が30mL/min未満の患者を除外した。また、導入療法が必要と考えられる急性かつ重症の腎炎を有する患者を除外したが、高度の蛋白尿が認められる患者で治療により管理可能で臨床的に安定している場合は除外しなかった。

重症の中枢神経ループスとして、治療介入を必要とする活動性の中枢神経ループス（痙攣発作、精神病、器質的脳症候群、脳血管発作、脳炎又は中枢神経血管炎）を有する患者を除外した。

注3）SRIレスポンダーは、以下の疾患活動性を評価する複数の指標を用いて定義される。

- SELENA SLEDAIスコアが4点以上改善（減少）
- PGAの悪化なし（スコアの増加が0.3点未満）
- BILAGでカテゴリーAに悪化した臓器系がない、かつカテゴリーBに悪化した臓器系が2つ以上ない

注4）5歳以上の小児に対する本剤の承認用量は、1回200mgを、体重40kg以上は1週間の間隔、体重15kg以上40kg未満は2週間の間隔での皮下注射である。
注5）有効性の結果の解釈において、200908試験は限られた例数にて実施された単群のオープンラベル試験であり、有効性の評価を主要目的として計画された試験ではないことに留意すること。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

Bリンパ球刺激因子（BLyS）はB細胞のアポトーシスを抑制し、形質細胞への分化を促進させる蛋白質である[4]。血漿中BLyS濃度は健康成人と比較してSLE患者で高く[5]、SLE患者ではBLyS濃度と疾患活動性スコアとの間に関連性が認められる[5),6]。ベリムマブは可溶型BLySに対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体であり、可溶型BLySに結合し、その活性を阻害する。

18.2 B細胞に対する作用

18.2.1 ベリムマブは*in vitro*において、可溶型BLySに結合することによりヒト及びカニクイザルBLyS誘発B細胞増殖を抑制した[7]。

18.2.2 ベリムマブは、ヒトBLyS投与マウスに誘発される脾臓重量、脾臓B細胞数及び血清中IgA濃度の増加を抑制した[7]。また、カニクイザルへの反復静脈内[7]及び皮下投与により持続的なB細胞数減少作用を示した。

18.2.3 ベリムマブは、SLE患者を対象とした国際共同及び海外第Ⅲ相試験[3),8),9)]において、静脈内投与又は皮下投与によりプラセボと比較してB細胞サブセットの細胞数を減少させた。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ベリムマブ（遺伝子組換え）
Belimumab（Genetical Recombination）
本　　質：ベリムマブは、可溶型Bリンパ球刺激因子（BLyS）に対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体である。ベリムマブは、マウスミエローマ（NS0）細胞により産生される。ベリムマブは、453個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2分子及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖（λ1鎖）2分子で構成される糖タンパク質（分子量：約147,000）である。
分　子　式：$C_{6358}H_{9868}N_{1728}O_{2008}S_{44}$（糖鎖部分を含まない）
分　子　量：約147,000

20．取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈成人〉

21.2 製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22．包装

〈ベンリスタ皮下注200mgオートインジェクター〉

1mL［1オートインジェクター］

〈ベンリスタ皮下注200mgシリンジ〉

1mL［1シリンジ］

23．主要文献

1）Shida Y, et al.：J Clin Pharm Ther. 2014；39：97-101
2）Furie RA, et al.：Arthritis Rheum. 2009；61：1143-1151
3）社内資料：SLE患者を対象とした国際共同第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験（皮下注用製剤、BEL112341試験）（2017年9月27日承認、CTD2.7.6）
4）La Cava A.：Clin Immunol. 2013；148：322-327
5）Zhao LD, et al.：Lupus. 2010；19：1534-1549
6）Petri M, et al.：Arthritis Rheum. 2008；58：2453-2459
7）Baker KP, et al.：Arthritis Rheum. 2003；48：3253-3265
8）社内資料：SLE患者を対象とした国際共同第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験（点滴静注用製剤、BEL113750試験）（2017年9月27日承認、CTD2.7.6）
9）社内資料：SLE患者を対象とした海外第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験（点滴静注用製剤、BEL110751試験）（2017年9月27日承認、CTD2.7.6）

24．文献請求先及び問い合わせ先

グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂1-8-1
メディカル・インフォメーション
TEL：0120-561-007（9：00～17：45/土日祝日及び当社休業日を除く）
https://jp.gsk.com

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂 1－8－1

最新の添付文書を参照すること

**2022年6月改訂（第3版）
*2021年11月改訂

貯　　法：2～8℃で保存
*有効期間：3年

日本標準商品分類番号
87399

ヒト抗I型インターフェロン受容体1モノクローナル抗体
アニフロルマブ（遺伝子組換え）製剤

サフネロー®点滴静注 300mg

Saphnelo for I.V. infusion 300mg

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注）

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	30300AMX00447
*販売開始	2021年11月

1. 警告

1.1 本剤は、肺炎、敗血症、結核等の感染症を含む緊急時に十分に措置できる医療施設において、本剤についての十分な知識と全身性エリテマトーデス治療の十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される症例のみに使用すること。本剤は呼吸器感染や帯状疱疹（播種性帯状疱疹を含む）等の感染症のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある（潜在性結核を含む）。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、本剤の有効性及び危険性を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療を開始すること。[1.2、2.2、8.2、8.3、8.5、9.1.1、9.1.2、11.1.2、15.1.1参照]

1.2 致死的な肺炎を含む感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発現に注意し、本剤投与後に感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。[1.1、2.2、8.2、9.1.1、11.1.2参照]

1.3 全身性エリテマトーデス患者では、本剤の治療を行う前に、ステロイド、免疫抑制薬等の全身性エリテマトーデス治療薬の使用を十分勘案すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 重篤な感染症の患者［症状を悪化させるおそれがある。］［1.1、1.2、8.2、9.1.1、11.1.2参照］

2.3 活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある。］［1.1、8.3、9.1.2参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	サフネロー点滴静注300mg
有効成分	1バイアル（2.0mL）中 アニフロルマブ（遺伝子組換え）注）　300mg
添加剤	1バイアル（2.0mL）中 L-ヒスチジン　3mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物　6mg L-リシン塩酸塩　18mg トレハロース水和物　98mg ポリソルベート80　1mg

注）遺伝子組換え技術によりマウスミエローマ（NS0）細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	サフネロー点滴静注300mg
性状	無色～微黄色の澄明～乳白光を呈する液
pH	5.4～6.4
浸透圧	252～378mOsm/kg

4. 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

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 過去の治療において、ステロイド、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こと。

5.2 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こと。

5.3 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。［17.1.1、17.1.2参照］

5.4 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

6. 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、300mgを4週間ごとに30分以上かけて点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤と他の生物製剤との併用は避けることが望ましい。

7.2 臨床試験において、本剤とタクロリムス又はシクロホスファミドとの併用に対する有効性及び安全性は検討されていない。［17.1.1、17.1.2参照］

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤に関連したアナフィラキシーを含む過敏症の発現が報告されており、重篤な経過をたどることがある。徴候や症状の発現が認められた場合には、患者に受診するよう説明すること。［11.1.1参照］

8.2 本剤は、感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症や帯状疱疹（播種性帯状疱疹を含む）の発症や増悪に注意すること。感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。［1.1、1.2、9.1.1、11.1.2参照］

8.3 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、本剤投与中も胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。［1.1、9.1.2参照］

8.4 生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため、本剤投与中の生ワクチン接種は行わないこと。

8.5 本剤を投与された患者において悪性腫瘍が報告されている。本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍等の発現に注意すること。［1.1、15.1.1参照］

8.6 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれるおそれがあるため、本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。［9.1.3参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者

感染症が悪化するおそれがある。［1.1、1.2、8.2、11.1.2参照］

9.1.2 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者

(1) 結核の既往歴を有する患者では、結核を活動化させるおそれがある（潜在性結核を含む）。［1.1、8.3参照］

(2) 結核の既往歴を有する場合又は結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤投与前に適切な抗結核薬を投与すること。[1.1、8.3参照]

・胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
・結核の治療歴(肺外結核を含む)を有する患者
・インターフェロン-γ遊離試験等の検査により、既感染が強く疑われる患者
・結核患者との濃厚接触歴を有する患者

9.1.3 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)

肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。[8.6参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。サルでアニフロルマブは胎盤を通過することが示唆されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、動物実験(サル)でアニフロルマブは乳汁中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
I型インターフェロン製剤 インターフェロン-α インターフェロン-β	併用により両剤の効果が減弱するおそれがある。	本剤はI型インターフェロン受容体1に対するモノクローナル抗体である。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー(頻度不明)[8.1参照]

11.1.2 重篤な感染症(1.7%)

肺炎や播種性帯状疱疹等の重篤な感染症があらわれることがある。[1.1、1.2、8.2参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満
感染症	上気道感染(上気道感染、上咽頭炎、咽頭炎)	気管支炎(気管支炎、ウイルス性気管支炎、気管気管支炎)、帯状疱疹	気道感染(気道感染、ウイルス性気道感染、細菌性気道感染)
過敏症		過敏症	
その他	注入に伴う反応		

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 調製前に不溶性異物や変色がないことを目視により確認すること。本剤は、無色～微黄色の澄明～乳白光を呈する液である。濁り、変色又は不溶性異物が認められる場合は使用しないこと。バイアルは振盪しないこと。

14.1.2 生理食塩液100mLを含む点滴バッグから生理食塩液2mLをあらかじめ抜き取る。

14.1.3 本剤2mLをバイアルから抜き取り、生理食塩液の点滴バッグに注入し、ゆっくり反転させて混和すること。点滴バッグは振盪しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は、無菌の蛋白結合性の低い0.2μm又は0.22μmインラインフィルターを使用して、点滴静注すること。なお、急速静注で投与しないこと。

14.2.2 本剤は、生理食塩液で希釈して独立したラインにより投与するものとし、他の注射剤・輸液等と混合しないこと。

14.2.3 調製後は速やかに使用すること。希釈液をすぐに使用せず保存する場合、室温保存では4時間以内に、2～8℃では24時間以内に投与を開始すること。なお、2～8℃で保存した場合は室温に戻してから投与すること。

14.2.4 注入に伴う反応が見られた場合は点滴静注の速度を遅くすることができる。

14.2.5 投与終了時には、点滴ラインを生理食塩液でフラッシュすること。

14.2.6 本剤のバイアルは1回使い切りであり、保存剤を含まない。バイアル中の残液は廃棄すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

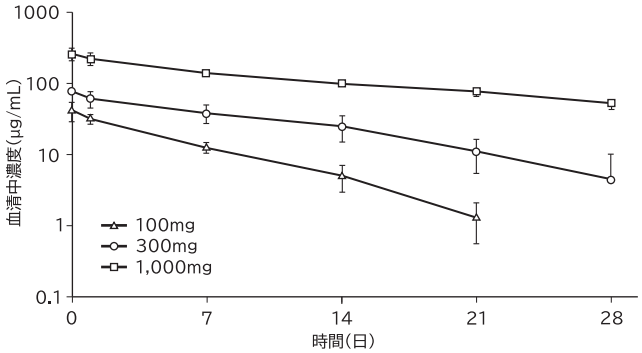
15.1.1 悪性腫瘍の発現率は、第III相国際共同試験のD3461C00004試験及びD3461C00005試験の併合解析では、本剤300mg群で1.4/100人・年、プラセボ群では0.9/100人・年であった。[1.1、8.5参照]

15.1.2 SLE患者を対象とした第III相試験(D3461C00004試験及びD3461C00005試験)において、本剤の承認用法・用量で投与を受けた患者の1.7%(6/359例)で本剤投与後に抗アニフロルマブ抗体が認められ、0.3%(1/359例)で中和抗体が認められた。抗アニフロルマブ抗体陽性となった患者の例数が少なく、抗アニフロルマブ抗体の発現による有効性及び安全性に及ぼす影響は明らかではない。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

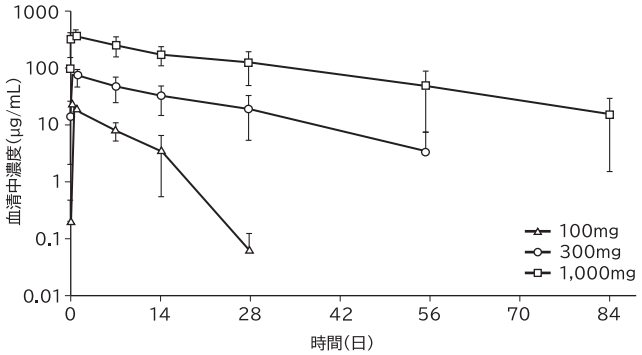
日本人全身性エリテマトーデス(SLE)患者に本剤100、300及び1000mgを静脈内単回投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりである。投与量100～1000mgの範囲で、本剤の薬物動態は非線形性を示した[1)]。



投与量(例数)	100mg(6)	300mg(5)	1000mg(6)
C_{max}(μg/mL)	42.4±11.3	75.5±9.5	259.2±50.6
$AUC_{0\text{-}t}$(μg·day/mL)	224.6±39.1	702.2±262.5	3179.1±444.0
$AUC_{0\text{-}inf}$(μg·day/mL)	231.7±40.5	786.2±280.2	4350.9±588.1
$T_{1/2}$(day)	3.77±1.42	5.97±2.63	15.86±2.64
CL (L/day)	0.445±0.091	0.417±0.129	0.234±0.033

平均値±標準偏差

日本人SLE患者に本剤100、300及び1000mgを4週間に1回静脈内反復投与したときの最終投与後の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりである。投与量100～1000mgの範囲で、本剤の薬物動態は非線形性を示した[1)]。



投与量(例数)	100mg(2)	300mg(5)	1000mg(3)
$C_{ss,\ max}$ (μg/mL)	25.0±2.2	95.7±24.6	414.3±82.1
AUC_{τ} (μg·day/mL)	152.3±39.2	1035.5±488.0	5814.6±2164.1
$T_{1/2}$ (day)	3.64±1.57	5.33±1.28	15.52±8.83
CL_{ss} (L/day)	0.679±0.175	0.356±0.181	0.194±0.089

平均値±標準偏差

16.4 代謝

本剤は標的部位であるI型インターフェロンα受容体(IFNAR)及び細網内皮系による消失を受け、広く生体に存在するタンパク質分解酵素により小ペプチドあるいはアミノ酸に分解されると推定される。

16.5 排泄

本剤はIFNARを介した消失があるため、用量比以上の曝露量の減少を示す。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 第III相国際共同試験(D3461C00004試験)[2)]

安定した用量のSLE標準治療にもかかわらず中等度から重度(SLEDAI-2Kスコアが6点以上、かつBILAG-2004カテゴリーAの臓器系が1つ又はカテゴリーBの臓器系が2つ以上、かつPGAが1以上)の症状を有し、米国リウマチ学会のSLE分類基準を満たす抗核抗体、抗dsDNA抗体、又は抗Sm抗体陽性の成人SLE患者(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患者は除外[注)])362例(うち日本人43例)に対して、本剤300mg又はプラセボ(1:1)を4週間ごとに静脈内投与した。試験期間中は他の生物製剤、タクロリムス又はシクロホスファミド静注剤の使用を禁止した。主要評価項目である投与52週時のBICLA達成例の割合は、プラセボ群と比較して本剤300mg群で統計学的に有意に高かった(本剤300mg群86/180例[47.8%]、プラセボ群57/182例[31.5%]、群間差16.3%、95%信頼区間6.3~26.3%、p=0.0013)。副次的評価項目である投与52週時のSRI(4)達成例の割合は、プラセボ群と比較して本剤300mg群で数値的に高かった(本剤300mg群100/180例[55.5%]、プラセボ群68/182例[37.3%]、群間差18.2%、95%信頼区間8.1~28.3%)。

	本剤300mg群(180例)	プラセボ群(182例)
52週時のBICLA		
達成例(%)	86例(47.8%)	57例(31.5%)
割合の群間差(95% CI)	16.3%(6.3~26.3%)	
p値	0.0013	

CI:信頼区間

割合及び割合の群間差は、スクリーニング時のSLEDAI-2Kスコア及びI型インターフェロンgene signatureテストの結果、並びに投与開始時の経口コルチコステロイド用量による層別Cochran Mantel Haenszel法を用いて算出

本試験において有害事象を発現した患者の割合は、本剤300mg群88.3%(159/180例)及びプラセボ群84.1%(153/182例)であった。本剤300mg群でみられた主な有害事象は、上気道感染(本剤300mg群21.7%及びプラセボ群9.9%)、上咽頭炎(同15.6%及び11.0%)、注入に伴う反応(同13.9%及び7.7%)であった。

17.1.2 第III相国際共同試験(D3461C00005試験)[3)]

D3461C00004試験と同じ基準のSLE患者457例に、本剤150mg、300mg又はプラセボ(1:2:2)を4週間ごとに静脈内投与した。試験期間中は他の生物製剤、タクロリムス又はシクロホスファミド静注剤の使用を禁止した。本剤300mg群とプラセボ群との比較において、主要評価項目である投与52週時のSRI(4)達成例の割合に差はみられなかった(本剤300mg群65/180例[36.2%]、プラセボ群74/184例[40.4%]、群間差-4.2%、95%信頼区間-14.2~5.8%、p=0.412)。副次的評価項目である投与52週時のBICLA達成例の割合は、プラセボ群と比較して本剤300mg群で数値的に高かった(本剤300mg群67/180例[37.1%]、プラセボ群49/184例[27.0%]、群間差10.1%、95%信頼区間0.6~19.7%)。上記の主解析結果を受けて、有効性評価における併用薬の取り扱い基準を精査した。精査後の事後解析では、主要評価項目である投与52週時のSRI(4)達成例の割合は、プラセボ群と比較して本剤300mg群で数値的に高かった(本剤300mg群88/180例[49.0%]、プラセボ群79/184例[43.0%]、群間差6.0%、95%信頼区間-4.2~16.2%)。副次的評価項目である投与52週時のBICLA達成例の割合は、プラセボ群と比較して本剤300mg群で数値的に高かった(本剤300mg群85/180例[47.1%]、プラセボ群55/184例[30.2%]、群間差17.0%、95%信頼区間7.2~26.8%)。なお、併用薬の取り扱い基準の精査はD3461C00004試験の盲検解除前に行われ、精査後の基準はD3461C00004試験の主解析にも用いられた。

本試験において有害事象を発現した患者の割合は、本剤300mg群89.4%(161/180例)及びプラセボ群78.3%(144/184例)であった。本剤300mg群でみられた主な有害事象は、上咽頭炎(本剤300mg群20.0%及びプラセボ群12.0%)、上気道感染(同12.2%及び9.8%)、尿路感染(同12.2%及び14.7%)であった。

[BICLA達成例の定義]

- ベースラインでBILAG-2004カテゴリーAの臓器系がB/C/Dへ、カテゴリーBの臓器系がC/Dへそれぞれ改善し、他の臓器系の悪化(1つ以上のカテゴリーA又は2つ以上のカテゴリーBの発生)が認められない
- SLEDAI-2Kのベースラインからの悪化(0点超のベースラインからのスコア上昇)がない
- 被験者の疾患活動性がベースラインから悪化(PGAが0.30点以上増加)していない
- 治験薬投与を中止していない
- 評価前に、制限されている薬剤を治験実施計画書で許容された範囲を超えて使用していない

[SRI(4)達成例の定義]

- SLEDAI-2Kスコアがベースラインから4点以上減少する
- ベースラインと比較してBILAG-2004カテゴリーAに悪化した臓器系がなく、かつカテゴリーBに悪化した臓器系が2つ以上ない
- 被験者の疾患活動性がベースラインから悪化(PGAが0.30点以上増加)していない
- 治験薬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

注)活動性かつ重症のループス腎炎として、治験実施計画書に規定された標準治療が効果不十分で、シクロホスファミドの静脈内投与及び/又は高用量コルチコステロイドの静脈内投与によるパルス療法、又は治験実施計画書で許容されていないその他の治療の追加等の積極的な治療の必要性が示唆されるSLEによる活動性の重症腎疾患を有する患者を除外した。

活動性かつ重症の中枢神経ループスとして、各試験において活動性の重症又は不安定なSLE神経精神症状(無菌性髄膜炎、脳血管炎、ミエロパシー、脱髄症候群[上行性、横断性、急性炎症性脱髄性多発神経炎]、急性錯乱状態、意識レベル低下、精神病、急性脳卒中又は卒中症候群、脳神経障害、てんかん重積状態、小脳性運動失調及び多発単神経炎を含む)を呈する患者を除外した。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、I型インターフェロンα受容体のサブユニット1（IFNAR1）に結合するヒト免疫グロブリンG1κモノクローナル抗体である。I型IFNはSLEの発症機序に重要な役割を果たす。I型IFN誘導性遺伝子発現の上昇は、成人SLE患者の大部分（約60～80%）に認められ、SLEの疾患活動性及び重症度と相関している[4)]。

18.2 効能又は効果を裏付ける薬理作用

18.2.1 IFNAR1への結合

In vitro において、ヒト及びカニクイザルの末梢血単核細胞に発現するIFNAR1へのアニフロルマブの結合を検討したところ、IFNAR1に対するアニフロルマブのK_Dはヒト及びカニクイザルでそれぞれ0.29±0.29nM及び0.65±0.74nMであった[5)]。

18.2.2 IFNAR発現細胞に対するIFN-α2aの結合の阻害

In vitro において、アニフロルマブはIFNARを発現しているDaudi細胞への^{125}I標識IFN-α2aの結合を競合的に阻害し、EC_{50}値は0.14nMであった[6)]。

18.2.3 リガンド誘導性のIFNAR1/2によるシグナル伝達の阻害

In vitro の単球において、アニフロルマブは形質細胞様樹状細胞由来I型IFN刺激によるSTAT1リン酸化を完全に阻害した[7)]。

18.2.4 I型IFN誘導性のISRE活性の阻害

In vitro において、アニフロルマブは、試験した全14種の組換えヒトI型IFNに誘導されるIFN-stimulated response element（ISRE）の活性化を強力に阻害し、IC_{50}値は0.004～0.3nMの範囲であった。アニフロルマブは、SLE患者の血清中に存在するI型IFNによるISRE活性化を阻害した[7)]。

18.2.5 *In vivo* 試験

ループス腎炎の加速発症モデルであるNZB/W F1マウスにおいて、サロゲート抗体である抗マウスIFNAR抗体5A3の投与によりI型IFN誘導性遺伝子発現の誘導が抑制され、腎障害の発症が低減され、重症度が低下した[8)]。移植片対宿主誘発強皮症（GVH-SSc）モデルにおいて、抗マウスIFNAR抗体の投与によりIFNシグナル伝達が阻害され、それにより皮膚の炎症、血管損傷及び皮膚の線維化が抑制された[9)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

アニフロルマブ（遺伝子組換え）（JAN）

Anifrolumab (Genetical Recombination)

本質

アニフロルマブは、I型インターフェロン受容体1（インターフェロン アルファ、ベータ及びオメガ受容体1）に対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体であり、H鎖234、235と331番目のアミノ酸残基はそれぞれPhe、GluとSerに置換されている。アニフロルマブは、マウスミエローマ（NS0）細胞により産生される。アニフロルマブは、447個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2本及び215個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約148,000）である。

20. 取扱い上の注意

20.1 凍結を避けること。

20.2 外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

2mL［1バイアル］

23. 主要文献

1）社内資料：02試験：日本人SLE患者における第II相試験（2021年9月27日承認、CTD2.7.2.2）

2）Morand EF, et al. N Engl J Med. 2020;382(3):211-21.

3）Furie RA, et al. Lancet Rheumatol. 2019;1:208-19.

4）社内資料：申請する効能・効果における開発の根拠（2021年9月27日承認、CTD2.5.1.4）

5）社内資料：*In vitro* 結合試験（2021年9月27日承認、CTD2.6.2.2.1.2）

6）Peng L, et al. MAbs. 2015;7(2):428-39.

7）Riggs JM, et al. Lupus Science & Medicine 2018;5:1-11.

8）社内資料：*In vivo* マウス試験（2021年9月27日承認、CTD2.6.2.2.2.1）

9）Delaney TA, et al. J Immunol. 2016;197(1):42-50.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アストラゼネカ株式会社　メディカルインフォメーションセンター

〒530-0011　大阪市北区大深町3番1号

TEL 0120-189-115

https://www.astrazeneca.co.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アストラゼネカ株式会社

大阪市北区大深町3番1号

Ⓡ：アストラゼネカグループの登録商標です。

Ⓒ AstraZeneca 2021

第 1 部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：アニフロルマブ（遺伝子組換え）

版番号：■

1.8　添付文書（案）
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 3
1.8.1　効能又は効果（案）及びその設定根拠 4
1.8.1.1　効能又は効果（案） 4
1.8.1.2　効能又は効果（案）の設定根拠 4
1.8.1.3　効能又は効果に関連する注意の設定根拠 4
1.8.2　用法及び用量（案）及びその設定根拠 5
1.8.2.1　用法及び用量（案） 5
1.8.2.2　用法及び用量の設定根拠 5
1.8.2.3　用法及び用量に関連する注意の設定根拠 6
1.8.3　使用上の注意（案）及びその設定根拠 6
1.8.4　添付文書（案） 11

略語及び専門用語一覧表

本項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
BICLA	British Isles Lupus Assessment Group-2004-based Combined Lupus Assessment
C_{ave}	Average concentration：平均血清中濃度
C_{max}	Maximum concentration：最高血清中濃度
C_{min}	Minimum concentration：最低血清中濃度
CCDS	Company Core Data Sheet：企業中核データシート
dsDNA	Double-stranded deoxyribonucleic acid：二本鎖デオキシリボ核酸
IV	Intravenous(ly)：静脈内
OCS	Oral corticosteroids：経口コルチコステロイド
PPK	Population pharmacokinetic(s)：母集団薬物動態
QW	Once weekly：1 週ごとに 1 回投与
Q4W	Every 4 weeks：4 週ごとに 1 回投与
SC	Subcutaneous(ly)：皮下
SLE	Systemic lupus erythematosus：全身性エリテマトーデス

1.8.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能又は効果（案）

効能又は効果（案）並びに効能又は効果に関連する注意は以下のとおり設定した。

4. 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

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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こと。

5.2 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こと。

5.3 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。［17.1.1 参照］

5.4 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

1.8.1.2 効能又は効果（案）の設定根拠

標準治療を受けている中等症から重症の成人全身性エリテマトーデス（SLE）患者を対象とし、有効性の評価を主要目的とした第 III 相国際共同試験（D3465C00001 試験［以下、TULIP SC 試験］）により、下記のとおり、申請効能又は効果におけるアニフロルマブ（以下、本剤）皮下（SC）投与の効果を裏付ける十分なエビデンスが示された（臨床に関する概括評価 2.5.4.2 項を参照）。

- アニフロルマブ 120 mg QW SC 投与は、標準治療を受けている中等症から重症の成人 SLE 患者において、全体的な疾患活動性の低下を示し、第 52 週時点の BICLA 達成率の主要目的を達成した。
- アニフロルマブ 120 mg QW SC 投与で認められた有効性は、既承認のアニフロルマブ 300 mg Q4W IV 投与で認められた有効性と一貫していた。

以上を踏まえ、本剤と同一有効成分であるサフネロー点滴静注 300 mg を参照し、効能又は効果（案）を「既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデス」と設定した。

1.8.1.3 効能又は効果に関連する注意の設定根拠

本剤と同一有効成分であるサフネロー点滴静注 300 mg、類薬の添付文書並びに TULIP SC 試験の試験デザインを参照し、設定した。

- TULIP SC 試験の対象患者は、中等症から重症の重症度を示す自己抗体陽性の SLE を有する 18 歳から 70 歳の成人で、ベースラインにおいて、経口コルチコステロイド薬

（OCS）、抗マラリア薬（ヒドロキシクロロキン）又は免疫抑制薬のいずれか 1 剤あるいはこれらの併用による既存の標準的な SLE 治療を、適切で安定した用量、かつ適切な期間受けていることを組入れ基準とした。試験期間中は標準的な SLE 治療を継続した。これを踏まえ、5.1 項「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こと。」を設定した。

- TULIP SC 試験において、抗核抗体、抗 dsDNA 抗体又は抗 Sm 抗体陽性の SLE 患者を組み入れた。これを踏まえ、5.2 項「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こと。」を設定した。
- TULIP SC 試験において、活動性かつ重症のループス腎炎及び活動性かつ重症の中枢神経ループスを有する患者は、試験から除外した。これを踏まえ、5.3 項「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。」を設定した。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うことが重要であることから 5.4 項「「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。」を設定した。

1.8.2 用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 用法及び用量（案）

用法及び用量（案）並びに用法及び用量に関連する注意は以下のとおり設定した。

6. 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 120mg を 1 週間ごとに皮下注射する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 臨床試験において、本剤と他の生物製剤又はシクロホスファミドとの併用に対する有効性及び安全性は検討されていない。［17.1.1 参照］

7.2 アニフロルマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤から本剤に切り替える場合、点滴静注の最終投与から約 2 週間後に本剤の投与を開始すること。

1.8.2.2 用法及び用量の設定根拠

中等症から重症の SLE 患者に対する用法及び用量であるアニフロルマブ 120 mg QW SC 投与は、TULIP SC 試験で得られた薬効薬理、有効性及び安全性に関するデータの総合的な判断に基づき、設定した。

TULIP SC 試験は、アニフロルマブ IV 投与の承認の根拠となった試験と同じ製剤処方及び対象集団を用いて実施した。TULIP SC 試験では、主要評価項目である第 52 週時点の BICLA 達成率において統計学的に有意かつ臨床的に意義のある治療効果が示され、申請用法及び用量であるアニフロルマブ 120 mg QW SC 投与での実質的な有効性が確認された（臨床的有効性 2.7.3.2.2.1 項

を参照）。また、この有効性は、重要な副次的評価項目（臨床的有効性 2.7.3.2.2.2 項を参照）、並びに OCS の減量、フレアの年間発現率及び 4 点以上の SLE Responder Index を含むその他の各副次的評価項目（臨床的有効性 2.7.3.2.2.3 項を参照）の数値が改善したことによっても裏付けられた。

また、52 週間の投与期間中、忍容性は良好であった（臨床的安全性 2.7.4 項を参照）。

1.8.2.3 用法及び用量に関連する注意の設定根拠

- TULIP SC 試験期間中、患者は本剤又はプラセボのいずれかの投与群に無作為に割り付けられると共に、OCS、抗マラリア薬（ヒドロキシクロロキン）及び免疫抑制薬による標準治療を継続したが、シクロホスファミド静注剤の使用を禁止した。また、他の生物製剤は併用禁止としていたことから、7.1 項「臨床試験において、本剤と他の生物製剤又はシクロホスファミドとの併用に対する有効性及び安全性は検討されていない。」を設定した。
- シミュレーションを実施し、アニフロルマブの C_{ave} を可能な限り安定させるため投与経路の切替えに適切な投与間隔を評価した結果、IV 投与から SC 投与に切り替える場合、最初の SC 投与は IV 投与最終日から約 2 週間後が最適な投与間隔であった（臨床薬理試験 2.7.2.3.1 項を参照）ことから、7.2 項「アニフロルマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤から本剤に切り替える場合、点滴静注の最終投与から約 2 週間後に本剤の投与を開始すること。」を設定した。なお、投与間隔を Q4W から QW に変更したことにより、120 mg QW SC 投与時の定常状態の C_{min} は既承認のアニフロルマブ IV の用法及び用量（300 mg Q4W IV 投与）で観察された定常状態の C_{min} よりも高く、120 mg QW SC 投与時の定常状態の C_{max} は、既承認のアニフロルマブ IV の用法及び用量で観察された定常状態の C_{max} よりも低かった。120 mg QW で 52 週間 SC 投与したときの C_{ave} と 1000 mg Q4W で IV 投与したときの C_{ave} の予測範囲の重なりはわずかであった。1000 mg Q4W IV 投与は、第 IIb 相 1013 試験において、SLE 患者で最長 1 年間評価されており、許容可能な安全性プロファイルを示している。52 週間の二重盲検投与期間における曝露量は、120 mg QW SC 投与した場合と 300 mg Q4W IV 投与した場合で同程度であり（C_{ave} はそれぞれ 54.76［34.32～86.64］ mg/L vs 46.88［29.04～74.27］ mg/L）、2 つの用法及び用量は互換性があることが示された。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
1.警告 1.1 本剤は、肺炎、敗血症、結核等の感染症を含む緊急時に十分に措置できる医療施設において、本剤についての十分な知識と全身性エリテマトーデス治療の十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される症例のみに使用すること。本剤は呼吸器感染や帯状疱疹（播種性帯状疱疹を含む）等の感染症のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある（潜在性結核を含む）。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる	1.1～1.2：本剤と同一有効成分を有するサフネロー点滴静注 300mg の添付文書を参考にし、設定した。

薬剤でないことも含め、本剤の有効性及び危険性を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療を開始すること。［1.2、2.2、2.3、8.3、8.4、8.6、9.1.1、9.1.2、11.1.2、15.1.1 参照］ 1.2 致死的な肺炎を含む感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発現に注意し、本剤投与後に感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。［1.1、2.2、8.3、9.1.1、11.1.2 参照］ 1.3 全身性エリテマトーデス患者では、本剤の治療を行う前に、ステロイド、ヒドロキシクロロキン、免疫抑制薬等の全身性エリテマトーデス治療薬の使用を十分勘案すること。	1.3：本剤と同一有効成分を有するサフネロー点滴静注 300mg の添付文書と TULIP SC 試験の対象患者に基づき、設定した。
2.禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2.2 重篤な感染症の患者［症状を悪化させるおそれがある。］［1.1、1.2、8.3、9.1.1、11.1.2 参照］ 2.3 活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある。］［1.1、8.4、9.1.2 参照］	2.1：医薬品の一般的注意事項として設定した。 2.2～2.3：本剤と同一有効成分を有するサフネロー点滴静注 300mg の添付文書を参考にし、設定した。
8.重要な基本的注意 8.1 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。自己投与の適用後、本剤による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る可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理のもとで慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、医療施設へ連絡するよう患者に指導を行うこと。使用済みの注射器を再使用しないように患者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みの注射器を廃棄する容器を提供すること。 8.2 本薬に関連したアナフィラキシーを含む過敏症の発現が報告されており、重篤な経過をたどることがある。徴候や症状の発現が認められた場合には、患者に受診するよう説明すること。［11.1.1 参照］ 8.3 本剤は、感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症や帯状疱疹（播種性帯状疱疹を含む）の発症や増悪に注意すること。感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。［1.1、1.2、2.2、9.1.1、11.1.2 参照］ 8.4 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部 X 線検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、本剤投与中も胸部 X 線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合	8.1：本剤は患者による自己投与を可能とすることから、患者自身が適切な投与方法及び本剤投与後の副作用に対する対処法等を理解し、本剤の自己投与が安全に実施できるよう患者を指導する必要があるため、国内で SLE を対象とした既承認の自己投与製剤及び弊社既承認の自己投与製剤の記載を踏まえ、設定した。 8.2～8.7：本剤と同一有効成分を有するサフネロー点滴静注 300mg の添付文書を参考にし、設定した。

（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。［1.1、2.3、9.1.2 参照］ 8.5 生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため、本剤投与中の生ワクチン接種は行わないこと。 8.6 本薬を投与された患者において悪性腫瘍が報告されている。本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍等の発現に注意すること。［1.1、15.1.1 参照］ 8.7 B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）において、B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれるおそれがあるため、本剤投与に先立って、B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。［9.1.3 参照］	
9.特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者 感染症が悪化するおそれがある。［1.1、1.2、2.2、8.3、11.1.2 参照］ 9.1.2 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者 （1）結核の既往歴を有する患者では、結核を活動化させるおそれがある（潜在性結核を含む）。［1.1、2.3、8.4 参照］ （2）結核の既往歴を有する場合又は結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤投与前に適切な抗結核薬を投与すること。［1.1、2.3、8.4 参照］ ・胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者 ・結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者 ・インターフェロン-γ遊離試験等の検査により、既感染が強く疑われる患者 ・結核患者との濃厚接触歴を有する患者 9.1.3 B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性） 肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。［8.7 参照］ 9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。サルでアニフロルマブは胎盤を通過することが示唆されている。 9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、動物実験（サル）でアニフロルマブは乳汁中へ移行することが報告されている。 9.7 小児等	9.1～9.7：本剤と同一有効成分を有するサフネロー点滴静注 300mg の添付文書を参考にし、設定した。

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10.相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
I 型インターフェロン製剤 インターフェロン-α インターフェロン-β	併用により両剤の効果が減弱するおそれがある。	本剤は I 型インターフェロン受容体 1 に対するモノクローナル抗体である。

10.2：本剤と同一有効成分を有するサフネロー点滴静注 300mg の添付文書を参考にし、設定した。

11.副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー（頻度不明）［8.2 参照］

11.1.2 重篤な感染症 （2.3%）

肺炎や播種性帯状疱疹等の重篤な感染症があらわれることがある。［1.1、1.2、2.2、8.3、9.1.1 参照］

11.1：本剤と同一有効成分を有するサフネロー点滴静注 300mg の添付文書を参考にし、設定した。

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
感染症		気管支炎（気管支炎、ウイルス性気管支炎、気管気管支炎）、上気道感染（上気道感染、上咽頭炎、咽頭炎）、帯状疱疹	気道感染（気道感染、ウイルス性気道感染、細菌性気道感染）	
過敏症		過敏症		
筋骨格系				関節痛
その他	注射部位反応			

11.2：本剤と合理的な因果関係があると考えられる事象（副作用）を CCDS の記載を元に設定した。

副作用の発現頻度は本剤の第 III 相国際共同試験から算出し、当該試験で認められなかった副作用（関節痛）については頻度不明とした。

14.適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 投与 60 分前に冷蔵庫から取り出し、本剤を外箱に入れたままの状態で室温に戻しておくことが望ましい。

14.1.2 使用前に不溶性異物や変色がないことを目視により確認すること。本剤は、無色～微黄色の澄明～乳白光を呈する液である。濁り、変色又は不溶性異物が認められる場合は使用しないこと。

14.1：CCDS を参考に薬剤投与時の注意事項を設定した。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 皮下注射は上腕部、大腿部又は腹部に行うこと。腹部へ投与する場合は、へそ回りを外して注射すること。同じ投与部位に注射する場合、前回の注射箇所から少なくとも 3cm 離すこと。

14.2.1～14.2.2：皮下投与の一般的注意として設定した。

14.2.2 皮膚が敏感な部位、皮膚に傷、紅斑、硬化がある部位には使用しないこと。 14.2.3 本剤は、1 回使用の製剤であり、再使用しないこと。	14.2.3：本剤は、1 回の使い切りを意図して開発されたオートインジェクターであるため、残液を再使用しないことを明記した。
15.その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 15.1.1 悪性腫瘍の発現率は、点滴静注製剤の第 III 相国際共同試験（D3461C00004 試験及び D3461C00005 試験）の併合解析では、アニフロルマブ 300mg 群で 1.4/100 人・年、プラセボ群では 0.9/100 人・年であった。本剤の第 III 相国際共同試験（D3465C00001 試験）では悪性腫瘍は報告されなかった［1.1、8.6 参照］ 15.1.2 点滴静注製剤の全身性エリテマトーデス（SLE）患者を対象とした第 III 相試験（D3461C00004 試験及び D3461C00005 試験）において、承認用法・用量（アニフロルマブ 300mg、Q4W）で投与を受けた患者の 1.7%（6/359 例）で投与後に抗アニフロルマブ抗体が認められ、0.3%（1/359 例）で中和抗体が認められた。本剤の第 III 相国際共同試験（D3465C00001 試験）では、本剤の投与を受けた患者の 5.6%（6/107 例）で投与後に抗アニフロルマブ抗体が認められたが、中和抗体は認められなかった。抗アニフロルマブ抗体陽性となった患者の例数が少なく、抗アニフロルマブ抗体の発現による有効性及び安全性に及ぼす影響は明らかではない。	15.1：本剤と同一有効成分を有するサフネロー点滴静注 300mg の添付文書を参考にし、設定した。

1.8.4　添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること

日本標準商品分類番号
87399

ヒト抗I型インターフェロン受容体1モノクローナル抗体
アニフロルマブ(遺伝子組換え)製剤

貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：4年

サフネロー®皮下注 120mg オートインジェクター
Saphnelo for S.C. injection 120mg

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注)
注)注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	
販売開始	

1. 警告

1.1 本剤は、肺炎、敗血症、結核等の感染症を含む緊急時に十分に措置できる医療施設において、本剤についての十分な知識と全身性エリテマトーデス治療の十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される症例のみに使用すること。本剤は呼吸器感染や帯状疱疹(播種性帯状疱疹を含む)等の感染症のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある(潜在性結核を含む)。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、本剤の有効性及び危険性を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療を開始すること。[1.2、2.2、2.3、8.3、8.4、8.6、9.1.1、9.1.2、11.1.2、15.1.1参照]

1.2 致死的な肺炎を含む感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発現に注意し、本剤投与後に感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。[1.1、2.2、8.3、9.1.1、11.1.2参照]

1.3 全身性エリテマトーデス患者では、本剤の治療を行う前に、ステロイド、ヒドロキシクロロキン、免疫抑制薬等の全身性エリテマトーデス治療薬の使用を十分勘案すること。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 重篤な感染症の患者[症状を悪化させるおそれがある。][1.1、1.2、8.3、9.1.1、11.1.2参照]

2.3 活動性結核の患者[症状を悪化させるおそれがある。][1.1、8.4、9.1.2参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	サフネロー皮下注120mgオートインジェクター
有効成分	1シリンジ(0.8mL)中 アニフロルマブ(遺伝子組換え)注)　120mg
添加剤	1シリンジ(0.8mL)中 L-ヒスチジン　1mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物　3mg L-リシン塩酸塩　7mg トレハロース水和物　39mg ポリソルベート80　0.4mg

注)遺伝子組換え技術によりマウスミエローマ(NS0)細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	サフネロー皮下注120mgオートインジェクター
剤形	注射剤(プレフィルドシリンジ)
性状	無色～微黄色の澄明～乳白光を呈する液
pH	5.4～6.4
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)

4. 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

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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こと。

5.2 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こと。

5.3 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。[17.1.1参照]

5.4 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

6. 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120mgを1週間ごとに皮下注射する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 臨床試験において、本剤と他の生物製剤又はシクロホスファミドとの併用に対する有効性及び安全性は検討されていない。[17.1.1参照]

7.2 アニフロルマブ(遺伝子組換え)点滴静注製剤から本剤に切り替える場合、点滴静注の最終投与から約2週間後に本剤の投与を開始すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。自己投与の適用後、本剤による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る可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理のもとで慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、医療施設へ連絡するよう患者に指導を行うこと。使用済みの注射器を再使用しないように患者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みの注射器を廃棄する容器を提供すること。

8.2 本薬に関連したアナフィラキシーを含む過敏症の発現が報告されており、重篤な経過をたどることがある。徴候や症状の発現が認められた場合には、患者に受診するよう説明すること。[11.1.1参照]

8.3 本剤は、感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症や帯状疱疹(播種性帯状疱疹を含む)の発症や増悪に注意すること。感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。[1.1、1.2、2.2、9.1.1、11.1.2参照]

8.4 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、本剤投与中も胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合(持続する咳、発熱等)には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。[1.1、2.3、9.1.2参照]

8.5 生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため、本剤投与中の生ワクチン接種は行わないこと。

8.6 本薬を投与された患者において悪性腫瘍が報告されている。本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍等の発現に注意すること。[1.1、15.1.1参照]

8.7 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれるおそれがあるため、本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。[9.1.3参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症(重篤な感染症を除く)の患者又は感染症が疑われる患者

感染症が悪化するおそれがある。[1.1、1.2、2.2、8.3、11.1.2参照]

9.1.2 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者

(1) 結核の既往歴を有する患者では、結核を活動化させるおそれがある(潜在性結核を含む)。[1.1、2.3、8.4参照]

(2) 結核の既往歴を有する場合又は結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤投与前に適切な抗結核薬を投与すること。[1.1、2.3、8.4参照]

- 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
- 結核の治療歴(肺外結核を含む)を有する患者
- インターフェロン-γ遊離試験等の検査により、既感染が強く疑われる患者
- 結核患者との濃厚接触歴を有する患者

9.1.3 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)

肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。[8.7参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。サルでアニフロルマブは胎盤を通過することが示唆されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、動物実験(サル)でアニフロルマブは乳汁中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
I型インターフェロン製剤 インターフェロン-α インターフェロン-β	併用により両剤の効果が減弱するおそれがある。	本剤はI型インターフェロン受容体1に対するモノクローナル抗体である。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー(頻度不明)[8.2参照]

11.1.2 重篤な感染症(2.3%)

肺炎や播種性帯状疱疹等の重篤な感染症があらわれることがある。[1.1、1.2、2.2、8.3、9.1.1参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
感染症		気管支炎(気管支炎、ウイルス性気管支炎、気管気管支炎)、上気道感染(上気道感染、上咽頭炎、咽頭炎)、帯状疱疹	気道感染(気道感染、ウイルス性気道感染、細菌性気道感染)	
過敏症		過敏症		
筋骨格系				関節痛
その他	注射部位反応			

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 投与60分前に冷蔵庫から取り出し、本剤を外箱に入れたままの状態で室温に戻しておくことが望ましい。

14.1.2 使用前に不溶性異物や変色がないことを目視により確認すること。本剤は、無色～微黄色の澄明～乳白光を呈する液である。濁り、変色又は不溶性異物が認められる場合は使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 皮下注射は上腕部、大腿部又は腹部に行うこと。腹部へ投与する場合は、へそ回りを外して注射すること。同じ投与部位に注射する場合、前回の注射箇所から少なくとも3cm離すこと。

14.2.2 皮膚が敏感な部位、皮膚に傷、紅斑、硬化がある部位には使用しないこと。

14.2.3 本剤は、1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 悪性腫瘍の発現率は、点滴静注製剤の第III相国際共同試験(D3461C00004試験及びD3461C00005試験)の併合解析では、アニフロルマブ300mg群で1.4/100人・年、プラセボ群では0.9/100人・年であった。本剤の第III相国際共同試験(D3465C00001試験)では悪性腫瘍は報告されなかった。[1.1、8.6参照]

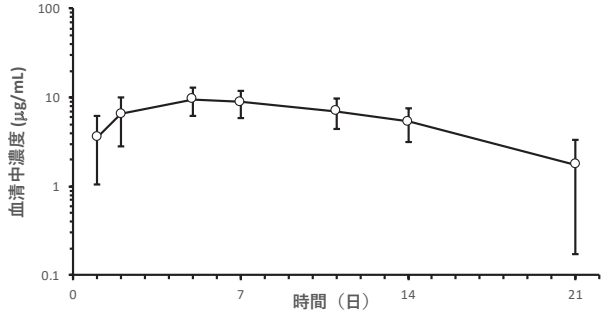
15.1.2 点滴静注製剤の全身性エリテマトーデス(SLE)患者を対象とした第III相試験(D3461C00004試験及びD3461C00005試験)において、承認用法・用量(アニフロルマブ300mg、Q4W)で投与を受けた患者の1.7%(6/359例)で投与後に抗アニフロルマブ抗体が認められ、0.3%(1/359例)で中和抗体が認められた。本剤の第III相国際共同試験(D3465C00001試験)では、本剤の投与を受けた患者の5.6%(6/107例)で投与後に抗アニフロルマブ抗体が認められたが、中和抗体は認められなかった。抗アニフロルマブ抗体陽性となった患者の例数が少なく、抗アニフロルマブ抗体の発現による有効性及び安全性に及ぼす影響は明らかではない。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康被験者に本剤120mgを皮下単回投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりである[1)]。



投与量(例数)	120mg(90)
C_{max} (μg/mL)	9.971±3.259(90)
$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·day/mL)	126.1±49.46(90)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (μg·day/mL)	131.5±50.16(88)
T_{max} (day)	5.00(2.00–14.00)(90)
$T_{1/2}$ (day)	3.144±1.353(88)
CL/F (L/day)	1.068±0.466(88)

平均値±標準偏差、T_{max}は中央値(範囲)

16.1.2 反復投与

D3465C00001試験において、成人SLE患者に本剤120mgを1週間ごとに反復皮下投与したときの母集団薬物動態解析による本剤の薬物動態パラメータの推定値は下記のとおりである[2)]。

薬物動態パラメータ	SLE患者(108)	日本人SLE患者(8)
$C_{max,ss}$ (μg/mL)	70.94(66.16-76.06)	108.3(89.42-131.0)
$AUC_{ss,\tau}$ (μg·day/mL)	484.3(450.4-520.8)	746.8(616.5-904.7)
T_{max} (day)	3.0(2.4-3.2)	3.05(3.0-3.1)
$C_{min,ss}$ (μg/mL)	65.53(60.43-71.07)	103.5(85.34-125.5)

幾何平均値(90%信頼区間)、T_{max}は中央値(範囲)

16.4 代謝

本剤は標的部位であるI型インターフェロンα受容体(IFNAR)及び細網内皮系による消失を受け、広く生体に存在するタンパク質分解酵素により小ペプチドあるいはアミノ酸に分解されると推定される。

16.5 排泄

本剤はIFNARを介した消失があるため、用量比以上の曝露量の減少を示す。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 第III相国際共同試験(D3465C00001試験)[3)]

安定した用量のSLE標準治療[注1)]にもかかわらず中等度から重度(SLEDAI-2Kスコアが6点以上、かつBILAG-2004カテゴリーAの臓器系が1つ又はカテゴリーBの臓器系が2つ以上、かつPGAが1以上)の症状を有し、米国リウマチ学会のSLE分類基準を満たす抗核抗体、抗dsDNA抗体、又は抗Sm抗体陽性の成人SLE患者(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患者は除外[注2)])367例に対して、本剤120mg又はプラセボ(1:1)を1週間ごとに皮下投与した。試験期間中は他の生物製剤又はシクロホスファミド静注剤の使用を禁止した。最初の220例が52週間の二重盲検投与期間を完了(又は早期中止)した段階で中間解析を実施した。中間解析で有効性解析の対象とした220例(うち日本人14例)において主要評価項目である投与52週時のBICLA達成例の割合は、プラセボ群と比較して本剤120mg群で統計学的に有意に高かった。

	本剤120mg群(109例)	プラセボ群(111例)
52週時のBICLA		
達成例(%)	65例(59.4%)	49例(43.9%)
割合の群間差(96.46% CI)	15.5%(1.4~29.6%)	
p値	0.0211	

CI:信頼区間

割合及び割合の群間差は、スクリーニング時のSLEDAI-2Kスコア及びI型インターフェロンgene signatureテストの結果、並びに投与開始時の経口コルチコステロイド用量による層別Cochran Mantel Haenszel法を用いて算出
有意水準はPocock型のLanDeMetsのα消費関数に基づき両側3.54%とした

中間解析のデータカットオフまでに治験薬の投与を1回以上受けた346例(うち日本人26例)中52週間の二重盲検投与期間中に有害事象を発現した患者の割合は、本剤120mg群74.4%(131/176例)及びプラセボ群71.2%(121/170例)であった。本剤120mg群でみられた主な有害事象は、上咽頭炎(本剤120mg群10.8%及びプラセボ群9.4%)、COVID-19(同9.1%及び6.5%)、上気道感染(同8.0%及び5.3%)、気管支炎(同7.4%及び7.6%)、注射部位反応(同6.8%及び4.1%)、尿路感染(同5.7%及び7.6%)、下痢(同5.1%及び0.6%)であった。[5.3、7.1参照]

[BICLA達成例の定義]

以下の3つすべてを満たすこと。

- ベースラインでBILAG-2004カテゴリーAの臓器系がB/C/Dへ、カテゴリーBの臓器系がC/Dへそれぞれ改善し、他の臓器系の悪化(1つ以上のカテゴリーA又は2つ以上のカテゴリーBの発生)が認められない
- SLEDAI-2Kのベースラインからの悪化(0点超のベースラインからのスコア上昇)がない
- 被験者の疾患活動性がベースラインから悪化(PGAが0.30点以上増加)していない

評価時点前に以下のいずれかの中間事象が発現した場合はBICLA非達成例とした。

- 治験薬投与を中止
- 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

注1)経口コルチコステロイド、ヒドロキシクロロキン、免疫抑制剤(アザチオプリン、ミコフェノール酸 モフェチル/ミコフェノール酸、メトトレキサート、シクロスポリン、タクロリムス、又はミゾリビン)の単独又は併用。

注2)活動性かつ重症のループス腎炎として、治験実施計画書に規定された標準治療が効果不十分で、シクロホスファミドの静脈内投与及び/又は高用量コルチコステロイドの静脈内投与によるパルス療法、又は治験実施計画書で許容されていないその他の治療の追加等の積極的な治療の必要性が示唆されるSLEによる活動性の重症腎疾患を有する患者を除外した。
活動性かつ重症の中枢神経ループスとして、活動性の重症又は不安定なSLE神経精神症状(無菌性髄膜炎、脳血管炎、ミエロパシー、脱髄症候群[上行性、横断性、急性炎症性脱髄性多発神経炎]、急性錯乱状態、意識レベル低下、精神病、急性脳卒中又は卒中症候群、脳神経障害、てんかん重積状態、小脳性運動失調及び多発単神経炎を含む)を呈する患者を除外した。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、I型インターフェロンα受容体のサブユニット1(IFNAR1)に結合するヒト免疫グロブリンG1κモノクローナル抗体である。I型IFNはSLEの発症機序に重要な役割を果たす。I型IFN誘導性遺伝子発現の上昇は、成人SLE患者の大部分(約60~80%)に認められ、SLEの疾患活動性及び重症度と相関している[4)]。

18.2 効能又は効果を裏付ける薬理作用

18.2.1 IFNAR1への結合

In vitro において、ヒト及びカニクイザルの末梢血単核細胞に発現するIFNAR1へのアニフロルマブの結合を検討したところ、IFNAR1に対するアニフロルマブのK_Dはヒト及びカニクイザルでそれぞれ0.29±0.29nM及び0.65±0.74nMであった[4)]。

18.2.2 IFNAR発現細胞に対するIFN-α2aの結合の阻害

In vitro において、アニフロルマブはIFNARを発現しているDaudi細胞への^{125}I標識IFN-α2aの結合を競合的に阻害し、EC_{50}値は0.14nMであった[5)]。

18.2.3 リガンド誘導性のIFNAR1/2によるシグナル伝達の阻害

In vitro の単球において、アニフロルマブは形質細胞様樹状細胞由来I型IFN刺激によるSTAT1リン酸化を完全に阻害した[6)]。

18.2.4 I型IFN誘導性のISRE活性の阻害

In vitro において、アニフロルマブは、試験した全14種の組換えヒトI型IFNに誘導されるIFN-stimulated response element(ISRE)の活性化を強力に阻害し、IC_{50}値は0.004~0.3nMの範囲であった。アニフロルマブは、SLE患者の血清中に存在するI型IFN

によるISRE活性化を阻害した[6]。

18.2.5 *In vivo* 試験

ループス腎炎の加速発症モデルであるNZB/W F1マウスにおいて、サロゲート抗体である抗マウスIFNAR抗体5A3の投与によりI型IFN誘導性遺伝子発現の誘導が抑制され、腎障害の発症が低減され、重症度が低下した[4]。移植片対宿主誘発強皮症（GVH-SSc）モデルにおいて、抗マウスIFNAR抗体の投与によりIFNシグナル伝達が阻害され、それにより皮膚の炎症、血管損傷及び皮膚の線維化が抑制された[7]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

アニフロルマブ（遺伝子組換え）（JAN）

Anifrolumab (Genetical Recombination)

本質

アニフロルマブは、I型インターフェロン受容体1（インターフェロン アルファ、ベータ及びオメガ受容体1）に対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体であり、H鎖234、235と331番目のアミノ酸残基はそれぞれPhe、GluとSerに置換されている。アニフロルマブは、マウスミエローマ（NS0）細胞により産生される。アニフロルマブは、447個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2本及び215個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約148,000）である。

20. 取扱い上の注意

20.1 本剤は激しく振とうしないこと。

20.2 本剤は凍結を避け、凍結した場合は使用しないこと。

20.3 光曝露を避けるため、本剤は外箱に入れて保存すること。

20.4 本剤を冷蔵庫から取り出した後は室温（25℃以下）で保存し、7日以内に使用すること。

21. 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。

22. 包装

0.8mL［1キット（注射針（27G）付きオートインジェクター×1）］

23. 主要文献

1）社内資料：D3465C00002試験（APFS/AI PK比較試験）（202X年X月XX日承認、CTD2.7.2.2）

2）社内資料：D3465C00001試験（TULIP SC試験）：母集団薬物動態解析（202X年X月XX日承認、CTD2.7.2.3）

3）社内資料：D3465C00001試験（TULIP SC試験）（202X年X月XX日承認、CTD2.7.6.2.3）

4）上羽岳志他：日薬理誌,2022;157(4):271-279.

5）Peng L, et al. MAbs. 2015;7(2):428-39.

6）Riggs JM, et al. Lupus Science & Medicine 2018;5:1-11.

7）Delaney TA, et al. J Immunol. 2016;197(1):42-50.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アストラゼネカ株式会社　メディカルインフォメーションセンター

〒530-0011　大阪市北区大深町3番1号

TEL 0120-189-115

https://www.astrazeneca.co.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アストラゼネカ株式会社

大阪市北区大深町3番1号

AstraZeneca

®：アストラゼネカグループの登録商標です。

© AstraZeneca 2026

第 1 部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：アニフロルマブ（遺伝子組換え）

版番号：■

1.9　一般的名称に係る文書
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。

1.9.1　JAN

平成 30 年 7 月 3 日付　薬生薬審発 0703 第 4 号により以下の通り通知された。

JAN

［日本名］アニフロルマブ（遺伝子組換え）

［英　名］Anifrolumab (Genetical Recombination)

本質

［日本名］アニフロルマブは，I 型インターフェロン受容体 1（インターフェロンアルファ，ベータ及びオメガ受容体 1）に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体であり，H 鎖 234，235 及び 331 番目のアミノ酸残基がそれぞれ Phe，Glu 及び Ser に置換されている．アニフロルマブは，マウスミエローマ（NS0）細胞により産生される．アニフロルマブは，447 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 215 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 148,000）である．

［英　名］Anifrolumab is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody against type I interferon receptor 1 (interferon alpha, beta and omega receptor 1), whose amino acid residues at position 234, 235 and 331 are substituted by Phe, Glu and Ser, respectively, in the H-chain. Anifrolumab is produced in mouse myeloma (NS0) cells. Anifrolumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 447 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 215 amino acid residues each.

1.9.2　INN

「Recommended INN: List 71. WHO Drug Information, Vol. 28, No. 1, 2014」に r-INN が掲載されている。

r-INN

anifrolumab

第１部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

一般名：アニフロルマブ（遺伝子組換え）

版番号：■

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
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

標題ページ..... 1
目次..... 2
1.10.1　現行..... 3
1.10.2　変更..... 6

表目次

表 1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（現行）..... 3
表 2　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（変更）　※下線部：変更点..... 6

1.10.1 現行

表 1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（現行）

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>アニフロルマブは，I 型インターフェロン受容体 1（インターフェロン アルファ，ベータ及びオメガ受容体 1）に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体であり，H 鎖 234，235 と 331 番目のアミノ酸残基はそれぞれ Phe，Glu と Ser に置換されている．アニフロルマブは，マウスミエローマ（NS0）細胞により産生される．アニフロルマブは，447 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 215 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 148,000）である．</td></tr>
<tr><td>構 造 式</td><td>アミノ酸配列は別紙のとおり</td></tr>
<tr><td>効 能 ・ 効 果</td><td>既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデス</td></tr>
<tr><td>用 法 ・ 用 量</td><td>通常、成人にはアニフロルマブ（遺伝子組換え）として、300mg を 4 週間ごとに 30 分以上かけて点滴静注する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市 販 名 及 び 有効成分・分量</td><td>サフネロー点滴静注 300mg
（1 バイアル中アニフロルマブ（遺伝子組換え）300mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒 性</td><td>単回投与（急性）毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>性別</th><th>投与経路</th><th>投与量 (mg/kg)</th><th>概略の致死量 (mg/kg)</th></tr>
<tr><td rowspan="4">カニクイザル</td><td>雄雌</td><td>静脈内 [a]</td><td>0, 5, 30, 100</td><td>100 を超える</td></tr>
<tr><td rowspan="2">雄</td><td>静脈内 [a]</td><td>5</td><td>5 を超える</td></tr>
<tr><td>皮下 [a]</td><td>5</td><td>5 を超える</td></tr>
<tr><td>雄雌</td><td>静脈内 [b]</td><td>0, 0.003, 0.03, 0.3, 1</td><td>1 を超える</td></tr>
</table>
[a]: GLP 非適用、[b]: GLP 適用

反復投与毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間
(投与頻度)</th><th>性別</th><th>投与
経路</th><th>投与量
(mg/kg)</th><th>無毒性量
(mg/kg)</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td rowspan="2">カニクイザル</td><td>4 週間 [a]
(1 回/週)</td><td>雄雌</td><td>静脈内</td><td>0, 0.5, 5, 30</td><td>30</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>39 週間 [a]
(1 回/週)</td><td>雄雌</td><td>静脈内
皮下</td><td>0, 5, 50
0, 15, 60</td><td>静脈内: 50
皮下: 60</td><td>雄にのみ、中小動脈に局所性炎症 (動脈炎)</td></tr>
</table>
[a]: GLP 適用</td></tr>
</table>

表 1　　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（現行）

副　作　用	有害事象発現率（臨床検査異常を含む） 国際共同第 III 相試験（D3461C00004）本剤群 180 例（うち日本人患者 24 例）中 159 例（88.3%） 有害事象の種類　例数 上気道感染　39 例 上咽頭炎　28 例 注入に伴う反応　25 例 気管支炎　22 例 尿路感染　20 例 帯状疱疹　13 例　等
会　　社	アストラゼネカ株式会社　製剤：輸入

別紙

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

L 鎖

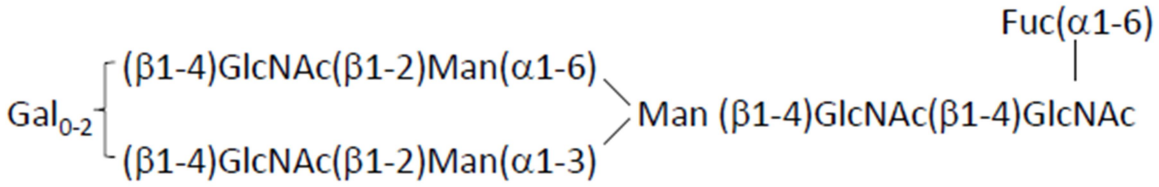
EIVLTQSPGT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SSFFAWYQQK PGQAPRLLIY
GASSRATGIP DRLSGSGSGT DFTLTITRLE PEDFAVYYCQ QYDSSAITFG
QGTRLEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPREAKVQWK
VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYSLSSTL TLSKADYEKH KVYACEVTHQ
GLSSPVTKSF NRGEC

H 鎖

EVQLVQSGAE VKKPGESLKI SCKGSGYIFT NYWIAWVRQM PGKGLESMGI
IYPGDSDIRY SPSFQGQVTI SADKSITTAY LQWSSLKASD TAMYYCARHD
IEGFDYWGRG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF
PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTQTYIC
NVNHKPSNTK VDKRVEPKSC DKTHTCPPCP APEFEGGPSV FLFPPKPKDT
LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY
RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA SIEKTISKAK GQPREPQVYT
LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS
DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK

H 鎖 E1：部分的ピログルタミン酸；H 鎖 N297：糖鎖結合；H 鎖 K447：部分的プロセシング
L 鎖 C215 – H 鎖 C220，H 鎖 C226 – H 鎖 C226，H 鎖 C229 – H 鎖 C229：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造：



1.10.2　変更

表 2　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（変更）　※下線部：変更点

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	
用法・用量	＜サフネロー点滴静注 300mg＞ 通常、成人にはアニフロルマブ（遺伝子組換え）として、300mg を 4 週間ごとに 30 分以上かけて点滴静注する。 ＜サフネロー皮下注 120mg オートインジェクター＞ 通常、成人にはアニフロルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 120mg を 1 週間ごとに皮下注射する。
劇薬等の指定	原体及び製剤：劇薬
市販名及び有効成分・分量	サフネロー点滴静注 300mg （1 バイアル中アニフロルマブ（遺伝子組換え）300mg 含有） サフネロー皮下注 120mg オートインジェクター （1 シリンジ中アニフロルマブ（遺伝子組換え）120mg 含有）
毒性	
副作用	有害事象発現率（臨床検査異常を含む） 国際共同第 III 相試験（D3461C00004）本剤群 180 例（うち日本人患者 24 例）中 159 例（88.3%） 有害事象の種類　例数 上気道感染　39 例 上咽頭炎　28 例 注入に伴う反応　25 例 気管支炎　22 例 尿路感染　20 例 帯状疱疹　13 例　等 国際共同第 III 相試験（D3465C00001）本剤群 176 例（うち日本人患者 12 例）中 131 例（74.4%） 有害事象の種類　例数 上咽頭炎　19 例 ＣＯＶＩＤ－１９　16 例 上気道感染　14 例 気管支炎　13 例 注射部位反応　12 例 尿路感染　10 例 下痢　9 例　等
会社	

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
第3部(モジュール3) 品質に関する文書						
3.2 データ又は報告書						
3.2.S 原薬						
該当なし						
3.2.P 製剤						
3.2.P.1 製剤及び処方						
3.2.P.1	AstraZeneca	製剤及び処方	ー	海外	社内資料	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯						
3.2.P.2.1	AstraZeneca	製剤成分	ー	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.2	AstraZeneca	製剤	ー	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.3	AstraZeneca	製造工程の開発の経緯-1	ー	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.3	AstraZeneca	製造工程の開発の経緯-2	ー	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.3	AstraZeneca	製造工程の開発の経緯-3	ー	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.4	AstraZeneca	容器及び施栓系	ー	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.5	AstraZeneca	微生物学的観点からみた特徴	ー	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.6	AstraZeneca	溶解液や使用時の容器／用具との適合性	ー	海外	社内資料	評価
3.2.P.3 製造						
3.2.P.3.1	AstraZeneca	製造者	ー	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.2	AstraZeneca	製造処方	ー	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.3	AstraZeneca	製造工程及びプロセス・コントロール	ー	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.4	AstraZeneca	重要工程及び重要中間体の管理	ー	海外	社内資料	評価

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
3.2.P.3.5	AstraZeneca	プロセス・バリデーション／プロセス評価-1	―	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5	AstraZeneca	プロセス・バリデーション／プロセス評価-2	―	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5	AstraZeneca	プロセス・バリデーション／プロセス評価-3	―	海外	社内資料	評価
3.2.P.4 添加剤の管理						
3.2.P.4.1	AstraZeneca	規格及び試験方法	―	海外	社内資料	評価
3.2.P.5 製剤の管理						
3.2.P.5.1	AstraZeneca	規格及び試験方法	―	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.2	AstraZeneca	試験方法(分析方法)	―	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3	AstraZeneca	試験方法(分析方法)のバリデーション	―	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3	AstraZeneca	試験方法(分析方法)のバリデーション [redacted]	―	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3	AstraZeneca	試験方法(分析方法)のバリデーション [redacted]	―	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.3	AstraZeneca	試験方法(分析方法)のバリデーション [redacted]	―	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.4	AstraZeneca	ロット分析	―	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.5	AstraZeneca	不純物の特性	―	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.6	AstraZeneca	規格及び試験方法の妥当性	―	海外	社内資料	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質						
3.2.P.6	AstraZeneca	標準品又は標準物質	―	海外	社内資料	評価
3.2.P.7 容器及び施栓系						
3.2.P.7	AstraZeneca	容器及び施栓系	―	海外	社内資料	評価
3.2.P.7	AstraZeneca	容器及び施栓系-addendum	―	海外	社内資料	評価

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
3.2.P.8 安定性						
3.2.P.8.1	AstraZeneca	安定性のまとめ及び結論	ー	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.2	AstraZeneca	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	ー	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3	AstraZeneca	安定性データ[redacted]	ー	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3	AstraZeneca	安定性データ[redacted]	ー	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3	AstraZeneca	安定性データ[redacted]	ー	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3	AstraZeneca	安定性データ[redacted]	ー	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3	AstraZeneca	安定性データ[redacted]	ー	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3	AstraZeneca	安定性データ[redacted]	ー	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3	AstraZeneca	安定性データ[redacted]	ー	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3	AstraZeneca	安定性データ[redacted]	ー	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3	AstraZeneca	安定性データ[redacted]	ー	海外	社内資料	評価
3.2.P.8.3	AstraZeneca	安定性データ[redacted]	ー	海外	社内資料	評価
3.2.A その他						
3.2.A.1 製造施設及び設備						
該当なし						
3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価						
該当なし						
3.2.A.3 添加剤						
該当なし						

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
3.2.R 各極の要求資料						
該当なし						
3.3 参考文献						
該当なし						
第4部(モジュール4) 非臨床試験報告書						
該当なし						
第5部(モジュール5) 臨床試験報告書						
5.2 全臨床試験一覧表						
5.2	ー	全臨床試験一覧表	ー	ー	ー	-
5.3 臨床試験報告書						
5.3.1 生物薬剤学試験報告書						
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書						
該当なし						
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書						
該当なし						
5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書						
該当なし						
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書						
5.3.1.4.1	[redacted]	Validation of an Electrochemiluminescent (ECL) Method for the Quantitation of Anifrolumab (MEDI-546) in Human Serum - Addendum 3	20[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.1.4.2	[redacted]	Report RQGJ2: Validation of an MSD-ECL Method for the Detection of Anti-MEDI-546 Antibodies in Human Serum - ACE Assay	20[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.1.4.3	[redacted]	REWM2 Validation of an Electrochemiluminescent (ECL) Method for the Detection, Confirmation, and Titration of Anti-drug Antibodies to Anifrolumab (MEDI-546) in Human Serum Addendum 1	20[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	参考

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.3.1.4.4	[redacted]	REWM2-Validation-Report-Addendum-1-Amendment-1	20[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.1.4.5	[redacted]	REWM2 Validation of an Electrochemiluminescent (ECL) Method for the Detection, Confirmation, and Titration of Anti-drug Antibodies to Anifrolumab (MEDI-546) in Human Serum Addendum 2	20[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.1.4.6	[redacted]	REWN2 An Electrochemiluminescent Method for the Detection and Titration of Neutralizing Anti-Drug Antibodies to MEDI-546 in Human Serum -Patients with Systemic Lupus Erythematosus	20[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.1.4.7	[redacted]	REWN3 ICDIM 236 Version 1.01 Method Validation Report Addendum I	20[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.1.4.8	[redacted]	DHF-11-1023 Concordance study between the IFIGx System and the clinical trial assay CCTAI Concordance Study Report	20[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書						
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書						
該当なし						
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書						
該当なし						
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書						
該当なし						
5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書						
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書						
5.3.3.1.1	AstraZeneca	D3465C00002 Study Reports	2022.3-2023.4	海外	社内資料	評価
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書						
該当なし						
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書						
該当なし						

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書						
該当なし						
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書						
5.3.3.5.1	AstraZeneca	Population PK Report (MS-20[redacted]-1)	20[redacted]-20[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書						
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書						
該当なし						
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書						
5.3.4.2.1	AstraZeneca	D3461C00008 Study Reports	2017.2-2018.12	海外	社内資料	評価
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書						
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書						
5.3.5.1.1	AstraZeneca	D3465C00001 Study Reports	2021.6- Ongoing	両方	社内資料	評価
5.3.5.2 非対照試験報告書						
該当なし						
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書						
5.3.5.3.1	AstraZeneca	TULIP SC試験の用量の設定根拠	20[redacted]-20[redacted]	国内	社内資料	参考
5.3.5.3.2	AstraZeneca	Integrated Summary of Efficacy	-	-	社内資料	-
5.3.5.3.3	AstraZeneca	Integrated Summary of Safety	-	-	社内資料	-
5.3.5.4 その他の試験報告書						
該当なし						
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書						
該当なし						

CTD No 資料番号	著者	標題	実施期間	実施場所 報種類 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別
5.3.7 患者データー覧表及び症例記録						
5.3.7.1	AstraZeneca	症例一覧表	-	-	社内資料	-
5.3.7.2	AstraZeneca	有害事象一覧表	-	-	社内資料	-
5.3.7.3	AstraZeneca	重篤な有害事象一覧表	-	-	社内資料	-
5.3.7.4	AstraZeneca	臨床検査異常値一覧表	-	-	社内資料	-
5.4 参考文献						
M2.5及び2.7で引用した文献を添付した						