第 2 部　CTD の概要

一般名：アニフロルマブ（遺伝子組換え）

版番号：■

2.5　臨床に関する概括評価
アニフロルマブ（遺伝子組換え）

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次

標題ページ 1
目次 2
略語及び専門用語一覧表 5
本概括評価で参照する試験 7
2.5.1 製品開発の根拠 8
2.5.1.1 緒言 8
2.5.1.2 科学的背景 8
2.5.1.2.1 疾患の背景情報 8
2.5.1.2.2 製品に関する背景情報 9
2.5.1.3 臨床開発プログラム 9
2.5.1.3.1 臨床開発プログラムの概要 9
2.5.1.3.2 主な規制ガイダンス及び規制当局との協議事項 12
2.5.1.3.3 医薬品の臨床試験の実施の基準の遵守 14
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 14
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 14
2.5.3.1 薬物動態 15
2.5.3.1.1 母集団薬物動態解析 15
2.5.3.2 薬力学 15
2.5.3.3 免疫原性 15
2.5.3.4 投与に関する推奨 15
2.5.4 有効性の概括評価 16
2.5.4.1 重要な試験デザインの特徴の影響 16
2.5.4.1.1 TULIP SC 試験の試験デザイン及び実施状況 16
2.5.4.1.2 TULIP SC 試験の対象集団及びベースライン特性 19
2.5.4.1.3 用量設定の根拠 20
2.5.4.1.4 評価項目 20
2.5.4.1.5 統計手法 21
2.5.4.2 有効性の結果の評価 22
2.5.4.2.1 主要評価項目：第 52 週時点での BICLA 達成 24
2.5.4.2.2 重要な副次的評価項目 25
2.5.4.2.2.1 第 52 週時点で BICLA 達成かつ第 52 週まで低用量（又は減量）での OCS の使用を維持していた患者の割合 26
2.5.4.2.2.2 第 52 週まで維持された最初の BICLA 達成までの期間 26
2.5.4.2.2.3 第 52 週までのフレアの初回発現までの時間 26
2.5.4.2.3 その他の副次的評価項目 26
2.5.4.2.3.1 OCS 減量達成 26
2.5.4.2.3.2 フレアの年間発現率 26
2.5.4.2.3.3 SRI(4) 26
2.5.4.2.4 事前に規定した部分集団における解析 26

2.5.5 安全性の概括評価 27
2.5.5.1 安全性データの収集及び解析 27
2.5.5.2 安全性の結果に関する評価 28
2.5.5.2.1 曝露 28
2.5.5.2.2 有害事象 28
2.5.5.2.2.1 DB 投与期間 28
2.5.5.2.2.2 OLE 期間 31
2.5.5.2.2.3 APFS/AI を用いた投与の忍容性 32
2.5.5.2.3 安全性に関するその他の情報 32
2.5.5.2.4 部分集団における安全性 32
2.5.5.2.5 SC 投与試験及び IV 投与試験における副作用 32
2.5.5.3 市販後安全性報告 33
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 34
2.5.6.1 治療内容 34
2.5.6.2 ベネフィット 34
2.5.6.3 リスク 36
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 38
2.5.7 参考文献 41

表目次

表 1 本申請に含めた臨床試験の要約 11
表 2 SLE 患者を対象とした SC 投与臨床開発プログラムに関する各規制当局との主な協議事項 12
表 3 有効性評価項目、主な結果の概要（D3465C00001 試験、FAS） 23
表 4 BICLA の構成要素別第 52 週時点の BICLA 達成率（D3465C00001 試験、FAS） 24
表 5 有害事象の全般的な概要（D3465C00001 試験 SC 投与 vs IV 投与併合データ、安全性解析対象集団）：DB 投与期間 29
表 6 器官別大分類別及び基本語別の副作用（D3465C00001 試験 SC 投与 220 例 + IV 投与併合データ、安全性解析対象集団）：DB 投与期間 33

図目次

図 1 52 週間におけるアニフロルマブの平均濃度のシミュレーション（mg/L） 16
図 2 TULIP SC 試験の概略図（D3465C00001 試験） 18
図 3 来院時点別 BICLA 達成率（主解析）の推移図：制限薬剤の使用、治験薬投与の早期中止及び死亡は非達成例とし、不遵守は多重代入法（MAR）により取り扱う（D3465C00001 試験、FAS） 25

図 4　中等症から重症の SLE 患者に対して、標準治療に上乗せしてアニフロルマブを 120 mg QW SC 投与又は 300 mg Q4W IV 投与したときのベネフィット・リスクプロファイルの要約..... 39

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
ADA	Anti-drug antibody(ies)：抗薬物抗体
AESI	Adverse events of special interest：注目すべき有害事象
AI	Autoinjector (pre-filled pen)：オートインジェクター
APFS	Accessorized pre-filled syringe：安全装置付きプレフィルドシリンジ
AUC_{inf}	Area under concentration time curve from time zero extrapolated to infinity：投与後 0 時間から無限大時間までの血清中濃度－時間曲線下面積
AUC_{last}	Area under concentration time curve from time zero to last quantifiable concentration：投与後 0 時間から定量可能であった最終採血時点までの血清中濃度－時間曲線下面積
BICLA	British Isles Lupus Assessment Group-2004-based Combined Lupus Assessment
BILAG	British Isles Lupus Assessment Group
BMI	Body mass index：体格指数
C_{ave}	Average concentration：平均血清中濃度
CDL	Clinical data lock：臨床データロック
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use：欧州医薬品委員会
CI	Confidence interval：信頼区間
C_{max}	Maximum observed serum (peak) drug concentration：最高血清中濃度
COVID-19	Coronavirus disease 2019：新型コロナウイルス感染症
C_{trough}	Trough concentration：トラフ濃度
CV-EAC	Cardiovascular endpoint adjudication committee：心血管イベント判定委員会
DB	Double-blind：二重盲検
DCO	Data cut-off：データカットオフ
dsDNA	Double-stranded deoxyribonucleic acid：二本鎖デオキシリボ核酸
EAIR	Exposure-adjusted incidence rate：曝露期間で調整した発現率
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁
FAS	Full analysis set：最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
GCP	Good Clinical Practice：医薬品の臨床試験の実施の基準
HR	Hazard ratio：ハザード比
IA	Interim analysis：中間解析
ICH	International Council for Harmonisation：医薬品規制調和国際会議
IFN	Interferon：インターフェロン
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
IFNGS	IFN gene signature：インターフェロン誘導遺伝子発現
IgG	Immunoglobulin G：免疫グロブリン G

略語及び専門用語	用語の説明
IgG1κ	IgG1 kappa：免疫グロブリン G1κ
ISS	Integrated Summary of Safety
IV	Intravenous(ly)：静脈内
LS	Least squares：最小二乗
mAb	Monoclonal antibody：モノクローナル抗体
MACE	Major adverse cardiovascular events：主要心血管イベント
OCS	Oral corticosteroids：経口コルチコステロイド
OLE	Open-label extension：非盲検継続投与
PD	Pharmacodynamic：薬力学
PGA	Physician’s Global Assessment
PK	Pharmacokinetic(s)：薬物動態
PMDA	(Japan) Pharmaceuticals and Medicine Devices Agency：独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PPK	Population pharmacokinetic(s)：母集団薬物動態
QoL	Quality of life：生活の質
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
SLEDAI-2K	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000
SRI(4)	Systemic Lupus Erythematosus Responder Index of ≥ 4：4 点以上の SLE Responder Index
VAS	Visual analog scale：視覚的アナログ尺度

本概括評価で参照する試験

試験番号、略称及び第 5 部内の治験総括報告書の記載場所

試験番号	相／略称（投与経路）	第 5 部内の記載場所
D3465C00001	第 III 相／TULIP SC 試験	5.3.5.1
D3465C00002	第 I 相／APFS/AI PK 比較試験（SC）	5.3.3.1
D3461C00004	第 III 相／04 試験（IV）	初回申請時資料 5.3.5.1
D3461C00005	第 III 相／05 試験（IV）	初回申請時資料 5.3.5.1
CD-IA-MEDI-546-1013	第 II 相／1013 試験（IV）	初回申請時資料 5.3.5.1
D3461C00009	第 III 相／長期安全性継続投与試験（IV）	初回申請時資料 5.3.5.1
D3461C00008	第 II 相／PK/PD 試験（SC）	5.3.4.2
D3461C00002	第 II 相／study in Japanese patients（IV）	初回申請時資料 5.3.5.2
D3461C00006	第 I 相／PK single dose study （IV）	初回申請時資料 5.3.3.1

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 緒言

本概括評価の目的は、中等症から重症の SLE 治療におけるサフネロー®（一般名：アニフロルマブ（遺伝子組換え）［以下、アニフロルマブ］）の新投与経路医薬品として、120 mg QW SC 投与を承認申請することを支持することである。本申請は、アストラゼネカ社が治験依頼者として実施した第 III 相、ランダム化、DB、多施設、並行群間、プラセボ対照試験（D3465C00001 試験［以下、TULIP SC 試験］）の IA の結果に基づく。IA は、予定されていた 360 例のうちランダム化された最初の 220 例が 52 週間の DB 投与期間を完了した又は試験を早期に中止した時点で実施することと事前に規定していた。

アニフロルマブは、IFNAR1 に対するヒト IgG1κ mAb であり、全体の分子量は約 148 kDa である。

アニフロルマブは、300 mg Q4W IV 投与が中等症から重症の SLE の治療薬として、2021 年 7 月 30 日に米国、9 月 27 日に本邦、2022 年 2 月 14 日に欧州で承認され、2024 年 11 月 5 日現在、65 を超える国又は地域で承認されている。

SC 投与の対象となる SLE 患者集団は IV 投与と同じである。

2.5.1.2 科学的背景

2.5.1.2.1 疾患の背景情報

SLE は、病因不明の複雑、慢性、不均一な自己免疫性疾患であり、複数の臓器系に障害を引き起こす。

SLE の臨床症状としては、疲労・発熱といった全身症状、脱毛症、発疹、漿膜炎、関節炎、腎炎、血管炎、リンパ節症、脾腫、溶血性貧血、認知機能障害、その他神経系病変等があるが、これらに限定されない。これらの症状は多大な疾患負荷をもたらし、身体機能の低下、雇用の喪失、及び健康関連の QoL の大幅な悪化につながり得る（Nived et al 2002、Alarcón et al 2004）。入院の増加、及び OCS 長期投与やその他の免疫抑制剤による副作用は、SLE の疾患負荷を増大させる（Ruiz-Irastorza and Bertsias 2020、Ugarte et al 2018）。多くの SLE 患者はかなりの病的状態にあり、QoL が低下している。また、それらは蓄積性で不可逆性の臓器障害及び早期死亡と関連している（Justiz Vaillant et al 2024、Bernatsky et al 2006）。

SLE に対して利用可能な 2 つの標的療法（ベンリスタ®［ベリムマブ（遺伝子組換え）、IV 投与又は SC 投与］及びアニフロルマブ IV 投与［2.5.1.2.2 項で詳述］）が承認されるまで、OCS 及びその他の免疫抑制剤などの非標的療法による治療が主に行われていた。これらは依然として主要な SLE の治療法である。しかし、ステロイドの長期使用、非ステロイド性抗炎症剤及び免疫抑制剤には、SLE 患者の長期罹患率及び死亡率に寄与する安全上の懸念があることが知られている（Durcan and Petri 2016、Hill et al 2021、Magder and Petri 2012、Ruiz-Irastorza and Bertsias 2020）。そのため、アニフロルマブの IV 投与が承認されたことは重要なアンメットニーズを満たすことにつながった。しかし、患者の利便性向上による SLE 治療の改善が依然として必要とされている。

2.5.1.2.2 製品に関する背景情報

アニフロルマブはI型IFNとIFNAR1の結合を阻害し、全てのI型IFNの生物活性を阻害する。

アニフロルマブは、中等症から重症のSLE患者において、I型IFNシグナル伝達を阻害することにより、複数の自然免疫及び獲得免疫の下流の炎症経路を減少させる。これは、B細胞、T細胞及びその他の免疫細胞の遊走に関連するIFN誘導性ケモカイン、並びに内皮活性化に関連するタンパク質の減少によって証明される。アニフロルマブは、アポトーシス及び好中球細胞外トラップによる細胞死経路を抑制することが示されており、これらはSLEの複雑な免疫病原性に寄与していることが知られている（Baker et al 2024）。更に、アニフロルマブの投与は、SLEに関連するリンパ球減少症、好中球減少症、単球減少症及び血小板減少症をプラセボと比較して回復させ、IFNGSスコアが高値であった患者のさまざまなT細胞サブセットの細胞数をプラセボと比較して正常化させた（Casey et al 2018）。実際、アニフロルマブの投与は、SLE患者のタンパク質及び細胞レベルでI型IFN関連の変化を回復させた。臨床レベルでは、アニフロルマブの投与はSLE患者に治療上のベネフィットをもたらす。

アニフロルマブのSC投与は、SLE患者の利便性及び柔軟性を高め、仕事やその他の生活活動の妨げとなる通院の負担を軽減するために必要である。更に、SC投与はIV投与と比較して侵襲が少なく、医療従事者による支援の必要性も少ない。アニフロルマブは自宅で自己投与又は介護者によるSC投与が可能で、これにより患者の自立性が高まり、日常生活における治療の負担が軽減される。これは、長期治療を必要とするSLE等の慢性疾患を有する患者にとって特に重要である。

アニフロルマブのIV投与及びSC投与の両方が利用可能となることで、患者の個別のニーズに応じて最適な柔軟性を提供できる。

推奨用量は120 mg QW SC投与である。

2.5.1.3 臨床開発プログラム

2.5.1.3.1 臨床開発プログラムの概要

アニフロルマブSC投与の臨床開発プログラムには、国際共同、第III相、ランダム化、DB、多施設、プラセボ対照試験（TULIP SC試験）が含まれる。TULIP SC試験は、標準治療にもかかわらず中等症から重症の成人SLE患者を対象に、APFSを用いたアニフロルマブSC投与の安全性及び有効性を評価する実施中の試験である（表1）。

独立データモニタリング委員会は、IAにおいて新たな安全性所見は認められず、事前に規定した有効性基準は満たされていると勧告した。アストラゼネカ社は、このデータが、アニフロルマブSC投与は既承認のIV投与の確立されたプロファイルと一貫性のある良好なベネフィット・リスクプロファイルを有していることを示す実質的なエビデンスであると考える。

有効性、PK及びPDの評価は、TULIP SC試験でランダム化された360例のうち、52週間のDB投与期間を完了した又は試験を早期に中止した最初の220例のIAに基づく。安全性の評価は、本試験を継続中、52週間のDB投与期間を完了、又は本試験を早期に中止したかにかかわらず、IAのDCOまでにランダム化された全ての患者（346例）について要約する。ランダム化はIAのCDL前に完了した（全367例）。

第I相APFS/AI PK比較試験（D3465C00002試験）は、健康被験者を対象にAPFS又はAIを用いてアニフロルマブをSC投与したときのPKを比較評価する試験であり、AIコンビネーション

製品の承認申請を支持し、アニフロルマブの SC 投与に関する追加の PK 及び安全性データを提供する（表 1）。

表 1　　本申請に含めた臨床試験の要約

試験番号 （名称）	試験デザイン 主要目的 主要評価項目	患者集団及びランダム化された例数	用法及び用量	試験の状態
第 III 相試験				
D3465C00001 （TULIP SC 試験）	標準治療にもかかわらず中等症から重症の SLE 患者を対象としたアニフロルマブ SC 投与の安全性及び有効性を検討する第 III 相試験 主要目的 SLE 患者を対象として全体的な疾患活動性に対するアニフロルマブの有効性をプラセボと比較する。 主要評価項目 第 52 週時点の BICLA 達成	18 歳から 70 歳の中等症から重症の成人 SLE 患者。 360 例を 1：1 の比でランダム化する計画とした。予定した合計 360 例のうちランダム化された最初の 220 例が 52 週間の DB 投与期間を完了した又は試験を早期に中止した時点で実施した 1 回の IA の結果に基づく。	アニフロルマブ 120 mg（又はプラセボ）を APFS を用いて QW SC 投与	実施中。 20■ 年 ■ 月に IA に必要な 220 例の組入れを完了した。本試験の全体の組入れを 20■ 年 ■ 月 ■ 日に完了した（367 例）。 第 5 部 3.5.1 項 治験総括報告書 （20■ 年 ■ 月 ■ 日）
APFS/AI PK 比較試験				
D3465C00002 APFS/AI PK 比較試験	健康被験者を対象に APFS 又は AI を用いてアニフロルマブを投与する第 I 相、多施設、ランダム化、非盲検、並行群間比較試験 主要目的 アニフロルマブを AI を用いて単回 SC 投与したときの曝露量が、アニフロルマブを APFS を用いて単回 SC 投与したときの曝露量と同等であることを示す。 主要評価項目 AUC_{inf}、AUC_{last} 及び C_{max}	18 歳から 55 歳の成人健康被験者。 180 例。	アニフロルマブ 120 mg を APFS 又は AI を用いて単回 SC 投与	完了。 第 5 部 3.3.1 項 治験総括報告書 （20■ 年 ■ 月 ■ 日）

安全性解析の補足的データとして、アニフロルマブの初回承認申請で既提出の IV 投与試験（第 III 相試験［04 試験及び 05 試験］並びに第 II 相試験［1013 試験］）を用いた。これら 300 mg IV 投与データの併合解析により、SC 投与で確認された安全性プロファイルを十分に確立された IV 投与の安全性プロファイルと比較することが可能となる。更に、SC 投与及び IV 投与データ（TULIP SC 試験及び上記の IV 投与試験）の併合（SC + IV 投与併合データ）により、副作用及び稀な有害事象について最も完全な評価を可能とするプラセボを対照とする最大のデータベースが得られる。IV 投与試験の試験デザインの詳細については、初回申請時資料 第 5 部を参照のこと。

アニフロルマブの IV 投与の承認を支持する PPK 解析には、SLE 患者及び健康被験者の両方から得られた併合 PK データを用いた。SLE 患者の PK データは、2 つの第 II 相試験（1013 試験及び D3461C00002 試験）並びに 2 つの第 III 相試験（04 試験及び 05 試験）から得られた。健康被験者の PK データは、第 I 相バイオアベイラビリティ試験（06 試験）の IV 投与群から得られた。PPK モデルを更新するために、TULIP SC 試験、完了したアニフロルマブ IV 投与の長期安全性継続投与試験（D3461C00009 試験）、及び 06 試験の SC 群のデータを追加して解析を実施した。

本申請の PPK モデルに含まれる試験の詳細は、第 5 部 3.3.5 項 Population PK Report (MS-20[redacted]-01)の 4.1 項を参照のこと。

2.5.1.3.2 主な規制ガイダンス及び規制当局との協議事項

アニフロルマブの SC 投与の第 III 相臨床開発プログラムは、米国 FDA、欧州 CHMP 及び本邦 PMDA の助言に基づいて実施した。各規制当局との主な協議事項を表 2 に要約する。

[redacted]というアストラゼネカ社の提案は、[redacted]時点で各規制当局により適切と考えられた。その後の EMA からのフィードバックに基づき、[redacted]した。FDA からは、[redacted]との助言があり、EMA からは、[redacted]された。しかし、[redacted]の結果、アストラゼネカ社は、[redacted]し、関連する各規制当局に提出した。

アストラゼネカ社は、IA の DCO 時点でのデータに基づいて実質的な有効性が示されたことから、IA による本申請は適切であると考える。IA の DCO 時点での安全性データベースの範囲に関する米国 FDA のコメントに関連して、アストラゼネカ社は最終 DCO 時点まで継続して、ランダム化された全患者の安全性データを盲検下で収集する予定である。

表 2 SLE 患者を対象とした SC 投与臨床開発プログラムに関する各規制当局との主な協議事項

協議の種類と日付	協議結果の概要
• FDA [redacted] 20[redacted] 年 [redacted] 月 • FDA [redacted] Written Response Only	• [redacted]。

表 2　SLE 患者を対象とした SC 投与臨床開発プログラムに関する各規制当局との主な協議事項

協議の種類と日付	協議結果の概要
([redacted]) 20[redacted] 年 [redacted] 月 • FDA [redacted] ([redacted]) 20[redacted] 年 [redacted] 月 • FDA [redacted] submitted 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、comments received 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 • FDA [redacted] submitted 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、comments received 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	• [redacted]、[redacted]、[redacted]に合意。 • [redacted]について合意。 • FDA は[redacted]、[redacted]。[redacted]。 • FDA は[redacted]した。更に、FDA は、[redacted]し、[redacted]した。FDA は、[redacted]、[redacted]したが、[redacted]した。 • アストラゼネカ社は FDA のコメントを考慮して[redacted]した。
• [redacted] EMA/CHMP Scientific Advice ([redacted]) 20[redacted] 年 [redacted] 月 • EMA/CHMP Scientific Advice ([redacted]) 20[redacted] 年 [redacted] 月	• [redacted]に関する合意；[redacted]、[redacted]。[redacted]。[redacted]。[redacted]。[redacted]において、[redacted]。[redacted]。 • EMA は[redacted]、[redacted]した。Scientific Advice は、[redacted]した。アストラゼネカ社は[redacted]した。
PMDA Consultation	• [redacted]は合意された。[redacted]、[redacted]。 • PMDA は、[redacted]、[redacted]した。

表 2 SLE 患者を対象とした SC 投与臨床開発プログラムに関する各規制当局との主な協議事項

協議の種類と日付	協議結果の概要
	• PMDA は、[redacted]アストラゼネカ社に助言した。 • [redacted]。

2.5.1.3.3 医薬品の臨床試験の実施の基準の遵守

ICH に基づいて、アストラゼネカ社の手順書、内部品質管理及び監査体制は、臨床試験が GCP に従って実施されたことを保証するものである。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

アニフロルマブは生物学的製剤と医療機器のコンビネーション製品であり、生物学的製剤の成分が作用機序の主体となる。本開発プログラムで使用したアニフロルマブ製剤は、SC 投与用として APFS 又は AI に単回用量の注射液を無菌的に充填した製剤である。APFS 又は AI のアニフロルマブ表示量は 120 mg、表示充填量は 0.8 mL である。アニフロルマブ製剤は、アニフロルマブ 150 mg/mL、25 mM L-ヒスチジン／L-ヒスチジン塩酸塩水和物、50 mM L-リシン塩酸塩、130 mM トレハロース二水和物、0.05%（w/v）ポリソルベート 80 を含有し、pH は 5.9 である。

SC 投与に使用する製剤は、IV 投与で承認されている製剤と同一である。

TULIP SC 試験では、APFS を用いてアニフロルマブ 120 mg 又はプラセボを SC 投与した。大多数の患者は、最初の 1 回又は 2 回の投与を除き、自宅で投与（自己投与又は介護者による投与）を行った。TULIP SC 試験では AI 製剤を使用しなかったが、アニフロルマブ AI 製剤は APFS 製剤よりもより容易に投与できるため、介護者及び患者による自宅での AI 製剤の投与は APFS 製剤と同様に適切に実施可能と申請者は判断している。

アニフロルマブ 120 mg を AI 又は APFS を用いて SC 投与したときの PK の比較は、第 I 相 APFS/AI PK 比較試験（D3465C00002 試験）によって検討された。APFS/AI PK 比較試験では、アニフロルマブ 120 mg を APFS 又は AI で単回 SC 投与したとき、C_{max}、AUC_{inf} 及び AUC_{last} の幾何平均比の 90% CI は、APFS と AI の比較において 0.8 から 1.25 の範囲内にあったため、生物学的同等性が示された。AI を用いた投与後のアニフロルマブの曝露量は、注射部位又は体重カテゴリーにかかわらず、APFS と同程度であった（詳細は生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1.2.2.1 項を参照）。

本申請において PK、PD 及び ADA 評価に用いた分析法の妥当性の裏付けを含む追加の生物薬剤学試験の詳細については、生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1 項を参照のこと。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

本申請で示した臨床薬理試験の結果は、TULIP SC 試験の 52 週間の DB 投与期間から得られた PK、PD 及び免疫原性データに基づいている。

PK、PD 及び免疫原性評価の DCO 日（20■ 年 ■ 月 ■ 日）は IA の DCO 日（20■ 年 ■ 月 ■ 日）よりも早かった。

2.5.3.1 薬物動態

アニフロルマブは 120 mg QW SC 投与において、持続的な曝露を示した。アニフロルマブを QW で反復 SC 投与したとき、C_{trough} は第 12 週から第 24 週の間に定常状態に達すると考えられた。TULIP SC 試験のデータを含む PPK 解析から（2.5.3.1.1 項参照）、第 16 週に定常状態に達すると推定された。PK の結果の詳細は、臨床薬理試験 2.7.2.2.1.1 項を参照のこと。

2.5.3.1.1 母集団薬物動態解析

アニフロルマブ IV 投与の初回申請時に開発された PPK モデルを更新し、TULIP SC 試験のデータを含めた。アニフロルマブを SC 投与したときの PK 特性を明らかにするために解析を行った。PPK モデル更新の詳細については、第 5 部 3.3.5 項 Population PK Report (MS-20■-01)を参照のこと。

PPK 解析により、体重、ベースライン時の I 型 IFNGS スコア、アルブミン、クレアチニンクリアランス及び性別が有意な共変量として特定された。しかし、これらの PK の違いは臨床的に意義のある影響を及ぼさないため、用量調節は不要である。詳細は臨床薬理試験 2.7.2.3.1.2 項を参照のこと。

2.5.3.2 薬力学

アニフロルマブ 120 mg QW SC 投与により、I 型 IFNGS スコアが高値の患者において、I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーが第 4 週までに急速かつ持続的に中和された。

抗 dsDNA、補体濃度 C4 及び補体価 CH50 のベースラインから第 52 週までの変化量は、アニフロルマブ群とプラセボ群で概ね同程度であった。補体濃度 C3 はアニフロルマブ群がプラセボ群と比較して増加（改善）を示した。

詳細は臨床薬理試験 2.7.2.2.1.2 項を参照のこと。

2.5.3.3 免疫原性

中等症から重症の SLE 患者においてアニフロルマブの SC 投与による免疫原性は低かった。

ADA を発現した患者数が限られているデータに基づくと、アニフロルマブの ADA の存在と PK との間には明確な関連は認められず、アニフロルマブの ADA の存在と PD の間にも明確な関連は認められなかった。同様に、安全性事象又は臨床有効性への ADA の明らかな影響はなかったが、ADA を発現した患者が少数であったため、明確な結論を導くことはできない。詳細は臨床薬理試験 2.7.2.4 項を参照のこと。

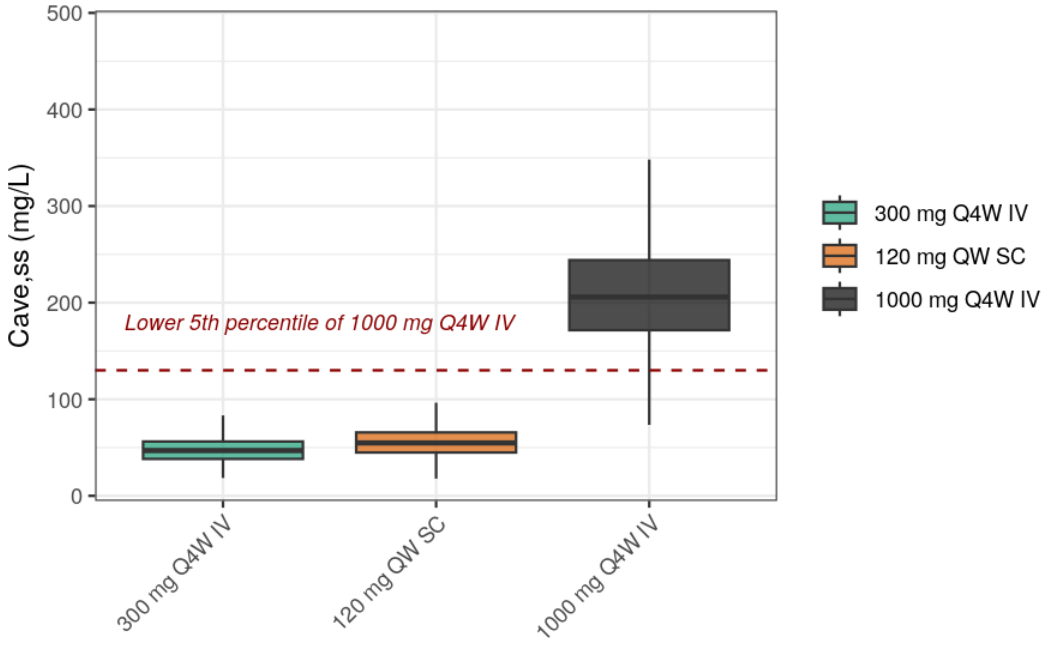
2.5.3.4 投与に関する推奨

全体として、PK 評価及び PPK 解析から、本申請のアニフロルマブ 120 mg QW SC 投与の用法及び用量を支持する結果が得られた。いずれのサブグループでも用量調節は不要である。

PPK 解析から、120 mg を QW で 52 週間 SC 投与したときの C_{ave} と 1000 mg を 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（図 1）。52 週間の DB 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、2 つの用法及び用量は互換性があることが示された。

図 1　　52 週間におけるアニフロルマブの平均濃度のシミュレーション（mg/L）



Source code: S13_tulip_sims.Rmd
Source graphic: results/figure/SIM/cavess_boxplot_D0_D365_w_1000mg.png

Source: Figure 17, Population PK Report (MS-20[redacted]-01), Module 5.3.3.5.

詳細は、臨床薬理試験 2.7.2.3.3 項及び臨床的有効性 2.7.3.4 項を参照のこと。

2.5.4　有効性の概括評価

本項では、標準治療にもかかわらず中等症から重症の疾患活動性を示す SLE 患者に対するアニフロルマブ SC 投与の有効性に関連する試験デザインの特徴に関する重要な解析及び臨床データを示す。

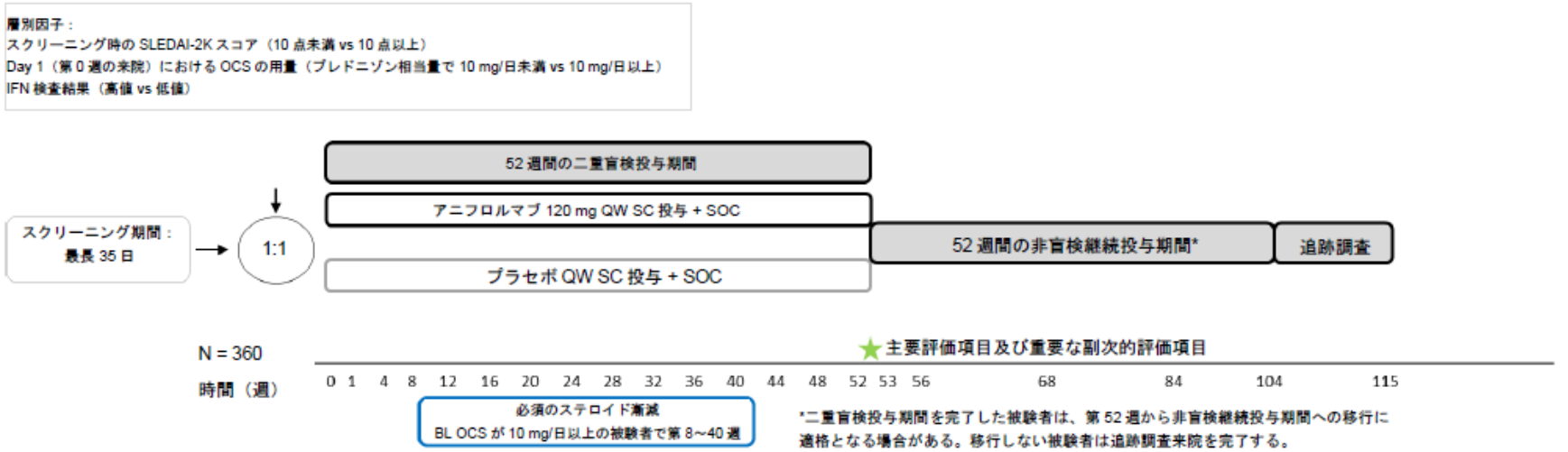
2.5.4.1　重要な試験デザインの特徴の影響

2.5.4.1.1　TULIP SC 試験の試験デザイン及び実施状況

TULIP SC 試験は、52 週間の DB 投与期間、その後の 52 週間の OLE 期間、及び 12 週間の安全性追跡調査期間で構成される（図 2）。本試験の DB 投与期間は、18 歳から 70 歳の中等症から重症の SLE 患者を対象に、標準治療に上乗せしてアニフロルマブ 120 mg 又はプラセボを QW SC 投与したときの有効性、安全性及び忍容性を比較し評価することを目的にデザインされた。OLE 期間は、主に長期的な安全性及び忍容性に関するデータを収集することを目的とした。

本申請に示す有効性、PK 及び PD データは、予定された合計 360 例のうちランダム化された最初の 220 例が 52 週間の DB 投与期間を完了した又は試験を早期に中止した時点で実施した 1 回の IA の結果に基づいている。有効性の解析は FAS（220 例）を対象に実施した。FAS はランダム化され治験薬を 1 回以上投与された全ての患者で構成され、ランダム化されたとおりに治験薬が投与されたかどうかにかかわらず、又は早期投与中止の有無を問わず、ランダム化された投与群に従い解析した。本申請に示す TULIP SC 試験の安全性データは、IA の DCO 時点で入手可能な安全性データに基づいている（すなわち、有効性を評価した 220 例のみではなく、全てのランダム化された患者を対象とする）。本試験は、IA の DCO 後も盲検下で継続している。安全性評価に用いる解析対象集団は 2.5.5.1 項に定義する。

図 2　　TULIP SC 試験の概略図（D3465C00001 試験）



BL = ベースライン；SOC = 標準治療

本試験が高い質で実施されたことは、以下の FAS に基づくデータによって実証された。

- OLE 期間に移行せず試験を中止した患者の割合は両群で同程度であり（アニフロルマブ 120 mg QW SC 群 20.2%及びプラセボ群 23.4%、以下同順）、欠測値はわずかであった。
- 治験薬の投与を早期中止した患者の割合は両群で同程度であった（21.1%及び 21.6%）。
- 治療遵守率が高かった（全体で 96.56%）。
- 治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた患者数は、アニフロルマブ 120 mg QW SC 群及びプラセボ群ともに少なかった（5.5%及び 0.9%）。これらの逸脱は、試験の質、試験の実施又は結果の解釈に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

FAS に含まれた 220 例のうち、173 例（78.6%）が DB 投与期間を完了し、48 例（21.8%）が OLE 期間に移行せず試験を早期に中止した。安全性解析対象集団に含まれた 346 例のうち、174 例（50.3%）が DB 投与期間を完了し、66 例（19.1%）が DB 投与期間を中止し、106 例（30.6%）が IA DCO 時点で DB 投与を継続していた。IA DCO 時点で合計 71 例が OLE 期間に移行していた。

患者の内訳は、両群間で概ね類似していた。本試験は、COVID-19 パンデミック下に開始された（最初の患者の組入れは 2021 年 6 月 8 日）。試験期間中の世界及び実施国の状況の影響を最小限に抑えるために治験実施計画書に規定された緊急事態への対応策のうち、必要となったものはなかった（詳細は、第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 11.7.2 項を参照）。市民生活上の危機、自然災害、又は COVID-19 パンデミック等の公衆衛生上の危機に関連した事例、及び現在進行中のウクライナ危機に関連した事例が試験の質、試験の実施又はデータの解釈に意味のある影響を及ぼすことはなかった。

試験の実施状況の詳細については、第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 10.1 項及び 10.2 項並びに表 14.1.1.2 を参照のこと。

2.5.4.1.2 TULIP SC 試験の対象集団及びベースライン特性

TULIP SC 試験は、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、OCS、抗マラリア薬及び／又は免疫抑制剤の投与を受け、スクリーニング時に検証済みの疾患活動性評価指標を用いて評価された標準治療にもかかわらず中等症から重症の疾患活動性（SLEDAI-2K スコアが合計 6 点以上、PGA スコアが 1.0 点以上、BILAG-2004 スコアで疾患活動性が重症［BILAG のカテゴリーA］の臓器系が 1 つ以上、又は疾患活動性が中等症［BILAG のカテゴリーB］の臓器系が 2 つ以上）を有する患者を対象とした。更に、ランダム化時に Clinical SLEDAI-2K スコアが 4 点以上であることを必須とした。患者は同意取得の 6 カ月以上前に SLE と診断されていることとした（1997 年米国リウマチ学会［ACR］改訂基準に従う）。

ランダム化時に、スクリーニング時の SLEDAI-2K スコア（10 点未満 vs 10 点以上）、Day 1 における OCS の用量（プレドニゾン相当量で 10 mg/日未満 vs 10 mg/日以上）、I 型 IFNGS スコアの結果（高値 vs 低値）で患者を層別化した。

これらの患者集団は、初回承認事項であるアニフロルマブ IV 投与の基礎となった IV 投与試験（04 試験、05 試験及び 1013 試験）と同一対象集団である。

TULIP SC 試験では、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性はアニフロルマブ 120 mg QW SC 群とプラセボ群の間で概ね同様であった。本試験の患者は、アニフロルマブ SC 投与の対象集団を代表するものであった。詳細は、第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 10.4 項を参照のこと。

ベースラインの SLE 関連の治療薬は、アニフロルマブ 120 mg QW SC 群とプラセボ群の間で概ね同様であった。OCS の使用割合は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 120 mg QW SC 群で高く（アニフロルマブ 120 mg QW SC 群 85.3%及びプラセボ群 79.3%、以下同順）、免疫抑制剤の使用割合もアニフロルマブ 120 mg QW SC 群で高かった（61.5%及び 50.5%）。これらの差は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 120 mg QW SC 群で疾患の重症度が高かったことを示しており、それにもかかわらず、本試験ではアニフロルマブ 120 mg QW SC 群で良好な治療効果が示された。これらの差が試験結果の解釈に意味のある影響を及ぼすことはないと考えられた。詳細は、第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 10.5 項を参照のこと。

2.5.4.1.3 用量設定の根拠

TULIP SC 試験の用量は、以下に基づいて選択した：1）I 型 IFNGS スコアで高値を示し、活動性皮膚病変を有する SLE 患者を対象とした第 II 相 SC 投与試験（D3461C00008 試験）で得られた PK 及び PD（I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーの中和）の結果、2）健康被験者を対象とした第 I 相 SC 投与試験（D3461C00006 試験）で得られたバイオアベイラビリティ情報、3）PK/PD モデリング、4）アニフロルマブの IV 投与試験（04 試験、05 試験及び 1013 試験）のデータ。

単回投与時の C_{ave} 中央値が 300 mg IV 投与時と同等かつ非劣性（すなわち、同等以上）であり、300 mg IV 投与と比べて PD 抑制は非劣性であることを示すため、120 mg QW の用量を選択した。また、120 mg を QW で 52 週間 SC 投与したときの C_{ave} と 1000 mg を 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。更に、シミュレートした 120 mg QW SC 投与したときの定常状態の C_{max} は、既承認のアニフロルマブ IV 投与での用法及び用量で観察された定常状態の C_{max} よりも低い濃度を維持していた。

詳細は、臨床薬理試験 2.7.2.3.3 項を参照のこと。

2.5.4.1.4 評価項目

主要評価項目は、第 52 週時点の BICLA 達成とした。IA では主要評価項目のみを仮説検定した（すなわち多重性の問題は生じなかった）（2.5.4.1.5 項）。

重要な副次的評価項目は、IA では多重検定手順で仮説検定しなかったが、点推定値、CI 及び名目上の p 値を示す（検定手順の詳細は、第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 Appendix 16.1.9 統計解析計画書 3.3.5 項を参照）。

重要な副次的評価項目には以下を含めた。

- 第 52 週時点で BICLA 達成かつ第 52 週まで低用量（又は減量）での OCS の使用を維持していた患者の割合
- 第 52 週まで維持された最初の BICLA 達成までの期間
- 第 52 週までのフレアの初回発現までの時間

主要評価項目及び 1 つ目の重要な副次的評価項目における BICLA 達成は、以下の基準を全て満たすことと定義した。

- ベースライン時の BILAG-2004 の A が全て B/C/D に低下し、ベースライン時の BILAG-2004 の B が全て C/D に低下し、かつその他の臓器系に BILAG-2004 の悪化が認められない。悪化とは、BILAG カテゴリーA が 1 つ以上又はカテゴリーB が 2 つ以上新たに認められた場合と定義した。
- SLEDAI-2K にベースラインからの悪化がない。悪化とは、SLEDAI-2K のベースラインからの増加が 0 点を超える場合と定義した。
- 医師の評価により、患者のループス疾患活動性にベースラインからの悪化がない。悪化とは、0～3 点の PGA VAS で 0.30 点以上の増加が見られる場合と定義した。

アニフロルマブ SC 投与のベネフィット・リスクが良好であることを示すエビデンス全体を裏付けるため、本概括評価には以下の 3 つのその他の副次的評価項目を含めた。

- OCS 減量達成
- フレアの年間発現率
- SRI(4)

これらの評価項目を選択した根拠及び定義方法の詳細については、臨床的有効性 2.7.3.1.2.3 項を参照のこと。

2.5.4.1.5 統計手法

本申請は、TULIP SC 試験の事前に規定された IA に基づいており、IA は、予定された合計 360 例のうちランダム化された最初の 220 例が 52 週間の DB 投与期間を完了した又は試験を早期に中止した時点で 1 回実施した。本試験は IA の結果によらず継続することが計画されており、現在実施中である。最終の CDL は、予定されている 360 例のランダム化された全ての患者が、52 週間のプラセボ対照投与期間を完了した又は試験を早期に中止した後に実施される計画である（20■ 年 ■ 月実施予定）。

主要評価項目である第 52 週時点の BICLA 達成は、層別 Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）法を用いて解析した。主要評価項目の Estimand は、試験治療を完了し、かつ、それ以上の治療を必要とせずに十分な治療反応を達成できる患者の割合を比較することで、臨床的に意義のある疑問に答える。Estimand で考慮された中間事象には以下が含まれた。

- 制限薬剤の使用
- 治験薬投与の早期中止
- 死亡
- 市民生活上の危機、自然災害又は公衆衛生上の危機に関連する理由による不遵守

制限薬剤の使用、治験薬投与の早期中止及び／又は死亡により中間事象が認められた患者では、中間事象後の BICLA 達成を複合ストラテジーに従って非達成と設定した。不遵守に起因する中間事象が認められた患者については、不遵守後の達成を仮想ストラテジーを用いて補完した。

推定治療効果に対する中間事象の影響を評価するために、治療方針ストラテジー及び Tipping Point Analysis を含む補足的解析及び感度分析を実施した。

統計解析計画書に事前に規定されているとおり、主要評価項目は仮説検定を実施している。220 例が IA の対象となり、組入れ完了時に 367 例がランダム化されたことから、情報分数は 0.60（220/367）となり、α_IA は 3.54%、α_最終解析は 2.57%であった。得られた p 値が α_IA 以下であった場合は、投与群間に統計学的に有意な差があると結論付けることができる。

統計解析計画書に事前に規定されているように、重要な副次的評価項目は、IA では多重検定手順で仮説検定しなかったが、点推定値、CI 及び名目上の p 値を示す。

副次的評価項目に用いた解析モデル及び統計手法の詳細については、第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 Appendix 16.1.9 統計解析計画書 4 項を参照のこと。

TULIP SC 試験の主要評価項目である第 52 週時点の BICLA 達成は、IV 投与 04 試験及び 05 試験においても事前に規定した評価項目として解析した（なお、これらのデータは承認された IV 製剤の添付文書に記載されている）。TULIP SC 試験で評価した重要な副次的評価項目は、IV 投与試験では評価項目として事前に規定していなかった。SC 投与時と IV 投与時のアニフロルマブの有効性を比較し、アニフロルマブのベネフィットの全般的評価（2.5.6.4 項の図 4 参照）を行うため、IV 投与試験について 3 つの重要な副次的評価項目に関する事後解析を実施した。これらの解析では、TULIP SC 試験の統計解析計画書に記載されたものと同様の統計手法を用いた（第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 Appendix 16.1.9 統計解析計画書 4.2 項を参照）。

2.5.4.2 有効性の結果の評価

アニフロルマブ 120 mg QW SC 投与は、第 52 週時点の BICLA 達成を主要評価項目とした評価において、標準治療を受けている中等症から重症の疾患活動性を示す成人 SLE 患者の全体的な疾患活動性の低下を示し（表 3）、本試験の主要目的が達成された。

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。主要評価項目である第 52 週時点の BICLA 達成率におけるアニフロルマブの治療効果は、TULIP SC 試験で 15.5%、IV 投与 04 試験で 16.3%、IV 投与 05 試験で 17.0%であった（SC 投与と IV 投与のベネフィットの比較は図 4 を参照）。

重要な副次的評価項目である第 52 週時点で BICLA 達成かつ第 52 週まで低用量（又は減量）での OCS の使用を維持していた患者の割合、及び第 52 週まで維持された最初の BICLA 達成までの期間は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 120 mg QW SC 群で良好な結果を示し、第 52 週までのフレアの初回発現までの時間は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 120 mg QW SC 群で数値的なリスクの低下を示した（表 3）。重要な副次的評価項目の結果も、IV 投与で認められた結果と一貫していた（図 4）。

重要な副次的評価項目は、IA では多重検定手順で仮説検定しなかったが、最終 DB 解析では両側 5%の有意水準で逐次検定する（第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 Appendix 16.1.9 統計解析計画書 3.3.5 項を参照）。

表 3　　有効性評価項目、主な結果の概要（D3465C00001 試験、FAS）

						Comparison with Placebo			
Endpoint	Type of estimate Type of comparison	Group	n	Estimate	95% CI	Estimate	95% CI	p-value	Reject H0
Primary									
BICLA response at Week 52	Response rate Rate difference	Anifrolumab 120mg N = 109	65	59.4	(50.1, 68.7)	15.5	(2.3, 28.6)	0.0211	Yes
		Placebo N = 111	49	43.9	(34.6, 53.3)				
Key Secondary									
BICLA response at Week 52 with Maintained Low (or reduced) OCS use	Response rate Rate difference	Anifrolumab 120mg N = 109	65	59.4	(50.1, 68.7)	19.9	(6.9, 32.9)	0.0027	NA
		Placebo N = 111	44	39.5	(30.4, 48.7)				
Time to BICLA response sustained through Week 52	Percentage of response Hazard ratio	Anifrolumab 120mg N = 109	43	39.8	(31.3, 49.7)	2.038	(1.248, 3.408)	0.0052	NA
		Placebo N = 111	24	22.8	(15.9, 32.1)				
Time to First Flare through Week 52	Percentage of flare Hazard ratio	Anifrolumab 120mg N = 109	42	39.3	(30.7, 49.2)	0.757	(0.499, 1.141)	0.1841	NA
		Placebo N = 111	50	46.6	(37.6, 56.5)				

Only subjects with non-missing covariates/stratification factors are included in the analysis.

At the interim analysis, only the primary endpoint will be tested at 0.0354 level. The 0.0354 is determined based on the information fraction at the time of the interim analysis using Pocock spending function. All other p-values are nominal.

The responder/non-responder rates (percentages), are performed using stratified CMH adjusting for the stratification factors. Missing data are imputed using multiple imputation as specified in the SAP, and all results are combined to obtain a single estimated treatment effect as per the Rubins rule.

For Time to BICLA sustained response and time to Flare through Week 52, Kaplan-Meier estimate with its 95% CI is presented for each treatment group. Hazard ratios, and 95% CIs for Hazard ratios are estimated using a Cox regression model with treatment groups and the stratification factors.

Stratification factors levels are: type I IFN gene signature test result = high and SLEDAI < 10 points, IFN = high and SLEDAI > = 10 points, and IFN = low.

n Number of subjects responded or having an event

Source: Table 14.2.1.1 of the errata, D3465C00001 CSR, Module 5.3.5.1.

2.5.4.2.1 主要評価項目：第 52 週時点での BICLA 達成

第 52 週時点の BICLA 達成による全体的な疾患活動性の評価において、標準治療を受ける患者に対するアニフロルマブ 120 mg QW SC 投与は、プラセボ投与と比較して、統計学的に有意かつ臨床的に意義のあるベネフィットを示した（表 3）。

第 52 週時点で BICLA を達成した患者では、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 120 mg QW SC 群で BILAG の改善が認められた患者の割合が高く、SLEDAI-2K 又は PGA の悪化なしの患者の割合は両群で同程度であった（表 4）。

表 4 BICLA の構成要素別第 52 週時点の BICLA 達成率（D3465C00001 試験、FAS）

BICLA Response at Week 52	Anifrolumab 120 mg (N = 109)	Placebo (N = 111)
Number (%) responders [a]	65 (59.4)	49 (43.9)
Comparison with placebo		
Difference in response rate	15.5	
95% CI of difference in response rate	(2.3, 28.6)	
P-value [b]	0.0211	
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)

[a] Patients with the ICEs of RM, PEOT, or death were considered BICLA non-responders. See Table 14.2.1.1 of the errata, D3465C00001 CSR, Module 5.3.5.1 for analytical details.

[b] At the interim analysis, the primary endpoint will be tested at 0.0354 level.

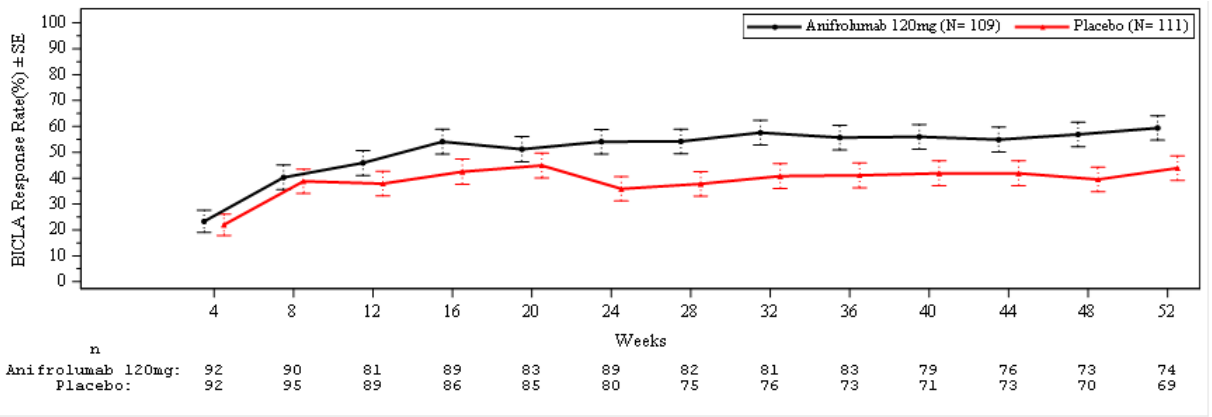
Source: Derived from Table 14.2.1.1, Table 14.2.9.4 of the errata, D3465C00001 CSR, Module 5.3.5.1.

第 52 週時点の SLEDAI-2K 又は PGA について、悪化なしの患者の割合に群間差は認められなかったが、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 120 mg QW SC 群で、ベースラインから第 52 週までの SLEDAI-2K スコア（LS 平均値の差−1.52、95% CI −2.55～−0.49、p=0.0042）及び PGA スコア（LS 平均値の差−0.19、95% CI −0.35～−0.03、p=0.0204）に改善が認められた（第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 表 14.2.9.6 及び表 14.2.9.7 を参照）。

有効性の主解析では制限薬剤の使用、治験薬投与の早期中止、死亡及び不遵守を中間事象とみなした。これらの中間事象の内訳の要約は、第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 表 14.2.1.2 を参照のこと。制限薬剤の使用及び治験薬投与の早期中止の中間事象が認められた患者の割合は、アニフロルマブ 120 mg QW SC 群とプラセボ群で同程度であった。

BICLA 達成率は、第 12 週からプラセボ群と比較してアニフロルマブ 120 mg QW SC 群で明確に高くなり、DB 投与期間を通して維持された。第 44 週を除く第 24 週以降の全時点で、名目上有意な群間差が認められた（図 3 及び第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 表 14.2.2.1 を参照）。

図 3　　来院時点別 BICLA 達成率（主解析）の推移図：制限薬剤の使用、治験薬投与の早期中止及び死亡は非達成例とし、不遵守は多重代入法（MAR）により取り扱う（D3465C00001 試験、FAS）



The analyses are performed using stratified CMH adjusting for the stratification factors. Missing data are imputed using multiple imputation as specified in the SAP, and all results are combined to obtain a single estimated treatment effect as per the Rubins rule.

Stratification factors levels are: type I IFN gene signature test result = high and SLEDAI< 10 points, IFN=high and SLEDAI>= 10 points, and IFN=low.

BICLA response is defined as reduction of all baseline BILAG-2004 A and B scores and no worsening in other organ systems, no worsening from baseline in SLEDAI-2K, and no increase ≥ 0.30 points on a 3-point PGA VAS from baseline.

Source: Figure 14.2.2.2 of the errata, D3465C00001 CSR, Module 5.3.5.1.

ベースライン時に BILAG のカテゴリーA 又はカテゴリーB が認められなかった患者、及びベースラインの PGA VAS スコアが 2.7 点を超えていた患者を除いた主要評価項目の感度分析の結果は主解析の結果と一貫しており、有効性の主要評価項目の結果の頑健性を支持するものであった。

主要評価項目の補足的解析の結果も主解析の結果と一貫しており、異なる Estimand を対象としたときに認められた治療効果の頑健性を支持するものであった。また、補足的な Tipping Point Analysis により主要評価項目の結果から得られた結論の頑健性が支持された（詳細は、第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 11.1.1.1 項及び 11.1.1.2 項を参照）。

2.5.4.2.2　　重要な副次的評価項目

IA では、重要な副次的評価項目について点推定値、CI 及び名目上の p 値を算出し、多重検定手順に含めた仮説検定は実施しなかった。

重要な副次的評価項目のうち最初の 2 つ（第 52 週時点で BICLA 達成かつ第 52 週まで低用量［又は減量］での OCS の使用維持、及び第 52 週まで維持された最初の BICLA 達成までの期間）は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 120 mg QW SC 群で良好な結果を示し、第 52 週までのフレアの初回発現までの時間は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 120 mg QW SC 群で数値的なリスクの低下を示した。

アニフロルマブ 120 mg QW SC 投与時に認められた 3 つの重要な副次的評価項目に関する治療効果は、アニフロルマブ 300 mg Q4W IV 投与時に認められた治療効果と一貫していた（詳細は、2.5.6.2 項及び図 4 を参照）。

2.5.4.2.2.1 第 52 週時点で BICLA 達成かつ第 52 週まで低用量（又は減量）での OCS の使用を維持していた患者の割合

標準治療を受ける SLE 患者において、第 52 週時点で BICLA 達成かつ第 52 週まで低用量（又は減量）での OCS の使用を維持していた患者の割合は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 120 mg QW SC 群で高かった（アニフロルマブ 120 mg QW SC 群 59.4% vs プラセボ群 39.5%、差 19.9%、95% CI 6.9～32.9、名目上 p=0.0027）（表 3）。

2.5.4.2.2.2 第 52 週まで維持された最初の BICLA 達成までの期間

標準治療を受ける SLE 患者において、第 52 週まで維持された最初の BICLA 達成までの期間は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 120 mg QW SC 群で短縮した（HR 2.038、95% CI 1.248～3.408、名目上 p=0.0052）（表 3）。

2.5.4.2.2.3 第 52 週までのフレアの初回発現までの時間

標準治療を受ける SLE 患者において、第 52 週までのフレアの初回発現までの時間は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 120 mg QW SC 群で数値的に延長した（HR 0.757、95% CI 0.499～1.141、名目上 p=0.1841）（表 3）。

2.5.4.2.3 その他の副次的評価項目

2.5.4.2.3.1 OCS 減量達成

標準治療を受けベースラインの OCS の用量が 10 mg/日以上の患者において、OCS の用量が第 40 週に 7.5 mg/日以下を達成し第 52 週まで維持された患者の割合は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 120 mg QW SC 群で高かった（アニフロルマブ 120 mg QW SC 群 74.2% vs プラセボ群 48.6%、差 25.6%、95% CI 7.6～43.5、名目上 p=0.0053）（詳細は、第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 11.1.3.1 項を参照）。

2.5.4.2.3.2 フレアの年間発現率

フレアの年間発現率は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 120 mg QW SC 群で数値的に低下した（アニフロルマブ 120 mg QW SC 群：プラセボ群の割合比 0.80、95% CI 0.52～1.23、名目上 p=0.3018）（詳細は、第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 11.1.3.2 項を参照）。

2.5.4.2.3.3 SRI(4)

第 52 週時点で SRI(4)を達成した患者の割合は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 120 mg QW SC 群で数値的に高かった（アニフロルマブ 120 mg QW SC 群 67.8% vs プラセボ群 59.4%、差 8.4%、95% CI −4.5～21.2、名目上 p=0.2012）（詳細は、第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 11.1.3.3 項を参照）。

2.5.4.2.4 事前に規定した部分集団における解析

全体集団においてプラセボとの比較で認められたアニフロルマブ 120 mg SC 投与の治療効果は、事前に規定した部分集団（スクリーニング時の SLEDAI-2K スコア、ベースライン時の OCS

の用量、I 型 IFNGS スコアの高値／低値、性別、年齢、地理的地域、SLE 発症時期、BMI、人種、ベースラインのバイオマーカー及び ADA 結果［いずれかの時点］）間で概ね一貫していた（臨床的有効性 2.7.3.2.2.1 項及び図 3 を参照）。米国（22 例）及びアジア太平洋（14 例）の地理的地域、並びにアジア人の人種（16 例）を除く全ての部分集団で、点推定値はプラセボ群と比較してアニフロルマブ 120 mg QW SC 群で良好であった。米国については、CI が広く全体集団の治療効果と重複していた。イベント数が少なかったため、アジア太平洋及びアジア人について点推定値及び CI を算出しなかった。

アニフロルマブの IV 投与試験では、事前に規定した各部分集団の患者数は TULIP SC 試験と比較してかなり多かったが、地域及び人種を含む全ての部分集団で、全体集団の治療効果の結果と一貫していた。詳細は、臨床的有効性 2.7.3.2.2.1 項を参照のこと。

2.5.5 安全性の概括評価

52 週間の投与期間中、中等症から重症の SLE を有する成人患者に対して、アニフロルマブ 120 mg QW SC 投与の忍容性は概ね良好であった。安全性に関する新たな懸念事項はなく、新たな副作用は認められなかった。アニフロルマブ 120 mg QW SC 投与での安全性プロファイルは、アニフロルマブ 300 mg Q4W IV 投与での確立された安全性プロファイルと概ね一貫していた。

本項では、中等症から重症の SLE 患者に対するアニフロルマブ SC 投与の安全性及び忍容性に関する臨床データの重要な分析を示す。

2.5.5.1 安全性データの収集及び解析

アニフロルマブ SC 投与の評価に関する主要なエビデンスは、TULIP SC 試験の 52 週間の DB 投与期間から得られた安全性データの解析結果を根拠としており、IA の DCO までに得られた全ての入手可能なデータが含まれる（患者が 52 週間の DB 投与期間を完了したか、試験を早期に中止したかにかかわらない）。

SC 投与安全性解析対象集団（346 例）は、治験薬の投与を少なくとも 1 回以上受けた患者と定義し、アニフロルマブ 120 mg QW SC 投与における安全性評価の主要集団とした（実際に投与された治験薬に従い解析した）。第 24 週に誤ってアニフロルマブ SC 投与を受けたプラセボ群に割り付けられた患者 1 例は、TULIP SC 試験の統計解析計画書に従い、安全性解析対象集団においてアニフロルマブ 120 mg QW SC 群として取り扱った。

SC 投与安全性解析対象集団には、IA における FAS（220 例）と比較して幅広い投与期間を有する患者（DB 投与期間の完了又は早期中止に至っていない患者）が含まれるため、220 例の集団（以下、SC 投与 220 例の安全性解析対象集団）のみを対象とした有害事象の部分集団解析も実施した。これは、大部分が 52 週間の DB 投与期間を完了した患者からなる安全性解析対象集団における SC 投与及び IV 投与の EAIR の比較を目的とした。

既承認の用法及び用量であるアニフロルマブ 300 mg Q4W IV 投与は、第 III 相長期安全性継続投与試験である D3461C00009 試験で示されているように、特徴が十分評価され、許容可能で確立された長期間（最長 4 年間）の安全性プロファイルを有している。したがって、アニフロルマブ 120 mg QW SC 投与の安全性とアニフロルマブ 300 mg Q4W IV 投与の確立されたプロファイルに一貫性が認められることを確認するため、TULIP SC 試験のデータと IV 投与併合データを並べて比較した。

比較対象に使用する IV 投与併合データには、04 試験、05 試験及び 1013 試験で 52 週間にわたってアニフロルマブ 300 mg Q4W IV 投与を受けた 459 例、並びにプラセボ投与を受けた 466 例が含まれる。当該併合データの詳細は、臨床的安全性 2.7.4.1.1.2 項を参照のこと。

IV 投与 04 試験、05 試験及び 1013 試験に加えて TULIP SC 試験も含む併合データ（SC + IV 投与併合データ［1,271 例］）も評価した（臨床的安全性 2.7.4.1.1.2 項参照）。当該併合データはプラセボを対照として 52 週間の投与を行った最大規模の症例数となり、投与経路にかかわらず潜在的な副作用を評価し、稀な有害事象を特定し、本製品の全般的な安全性プロファイルを特徴づけることが可能となる。2.5.5.2.5 項では、TULIP SC 試験及び IV 投与併合データの投与期間が同程度となるように SC 投与 220 例 + IV 投与併合データ（すなわち、TULIP SC 試験の 52 週間の DB 投与期間を完了又は試験を早期に中止した患者 + IV 投与併合データ）を用いて副作用の発現割合を要約した。

安全性の評価方法の更なる詳細は、臨床的安全性 2.7.4.1.1.3 項を参照のこと。

2.5.5.2 安全性の結果に関する評価

2.5.5.2.1 曝露

TULIP SC 試験では、DB 投与期間の予定投与期間は最長 52 週間とした。アニフロルマブ 120 mg QW SC 投与の総曝露量は 128.56 人年であり、プラセボ群と比較して同程度であった（曝露期間の中央値：359.0 日及び 362.0 日）。

既にアニフロルマブ 300 mg Q4W IV 投与の安全性プロファイルが確立されていることを考慮すると、アニフロルマブ 120 mg QW SC 投与の総曝露量は、アニフロルマブ SC 投与の安全性プロファイルを評価するために十分であると考えられる。

SC + IV 投与併合データでは、アニフロルマブの総曝露量は 548.0 人年であった。既承認の用法及び用量でのアニフロルマブ IV 投与並びに今回申請する用法及び用量でのアニフロルマブ SC 投与の総曝露量は、アニフロルマブの全般的な安全性プロファイルを評価するために十分であると考えられる。

曝露に関する詳細は、臨床的安全性 2.7.4.1.2.2 項を参照のこと。

2.5.5.2.2 有害事象

52 週間の投与期間中、中等症から重症の SLE を有する成人患者に対して、アニフロルマブ 120 mg QW SC 投与の忍容性は良好であった。

アニフロルマブ 120 mg QW SC 投与の安全性プロファイルは、アニフロルマブ 300 mg Q4W IV 投与での確立された安全性プロファイルと一貫していた。TULIP SC 試験において、新たな安全性に関する懸念は認められなかった。

2.5.5.2.2.1 DB 投与期間

DB 投与期間における有害事象の発現割合は、アニフロルマブ 120 mg QW SC 群で 74.4%、プラセボ群で 71.2%であった（表 5）。大部分の有害事象は軽度から中等度であった。

重篤な有害事象の発現割合は低く、アニフロルマブ 120 mg QW SC 群とプラセボ群で同程度であり、基本語別でも相対的に高い発現割合を示す有害事象はなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低く（アニフロルマブ 120 mg QW SC 群 5.1%及びプラセボ群 2.9%）、

基本語別でも相対的に高い発現割合を示す有害事象はなかった。詳細は、臨床的安全性 2.7.4.2.1.4 項及び 2.7.4.2.1.5.1 項をそれぞれ参照のこと。

死亡に至った有害事象が[redacted] [redacted] 群の [redacted] 例（基本語：消化管感染）に認められた。当該事象は、治験責任（分担）医師により治験薬に関連なく、患者の基礎疾患に関連すると判断された（臨床的安全性 2.7.4.2.1.3 項参照）。

アニフロルマブ 120 mg QW SC 群の重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び注目すべき有害事象の発現割合は、投与経路が SC 投与であることから発現が予想された注射部位反応を除き、アニフロルマブ 300 mg Q4W IV 群の発現割合と同程度であった（表 5）。アニフロルマブ群とプラセボ群の EAIR の差とその 95% CI は、第 5 部 3.5.3 項 Appendix 2.7.4.7.1 ISS 表 3.2.1.1.2 を参照のこと。

表 5　有害事象の全般的な概要（D3465C00001 試験 SC 投与安全性解析対象集団 vs IV 投与併合データ）：DB 投与期間

	SC				IV			
	Anifrolumab 120 mg (N = 176)		Placebo (N = 170)		Anifrolumab 300 mg (N = 459)		Placebo (N = 466)	
	n(%)	EAIR per 100 PY	n(%)	EAIR per 100 PY	n(%)	EAIR per 100 PY	n(%)	EAIR per 100 PY
Any AE	131 (74.4)	277.8	121 (71.2)	244.9	399 (86.9)	291.8	370 (79.4)	225.4
Any SAE	19 (10.8)	15.5	15 (8.8)	12.4	54 (11.8)	13.6	78 (16.7)	20.8
Any SAE with outcome death	[redacted]							
Any AE leading to discontinuation of IP	9 (5.1)	7.1	5 (2.9)	4.0	19 (4.1)	4.6	24 (5.2)	6.0
Any AESI	41 (23.3)	38.3	37 (21.8)	36.7	52 (11.3)	13.1	39 (8.4)	10.1
日和見感染以外の重篤な感染症	11 (6.3)	8.8	6 (3.5)	4.9	22 (4.8)	5.4	26 (5.6)	6.6
日和見感染	0	0	0	0	1 (0.2)	0.2	1 (0.2)	0.3
MACE	2 (1.1)	1.6	1 (0.6)	0.8	1 (0.2)	0.2	3 (0.6)	0.8
悪性疾患	0	0	0	0	3 (0.7)	0.7	3 (0.6)	0.7
帯状疱疹	7 (4.0)	5.6	2 (1.2)	1.6	28 (6.1)	6.9	6 (1.3)	1.5
結核（潜伏結核を含む）	1 (0.6)	0.8	1 (0.6)	0.8	4 (0.9)	0.9	1 (0.2)	0.2
注射部位反応	27 (15.3)	23.7	29 (17.1)	28.0	-	-	-	-

EAIR is defined as the sum of subjects with the event/[sum across subjects' time at risk for the event /(365.25)] * 100, where time at risk is time to first event for subjects who experienced the event during the analysis period and time during the analysis period for subjects who do not experience the event. In the event that multiple studies are combined, the Miettinen and Nurminen weighted average EAIRs are presented for each treatment group.
During double-blind treatment: The table includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose of IP up to and including 28 days following the date of last double-blind IP dose.
Subjects with multiple occurrences in the same category are counted once per category regardless of the number of occurrences.
n Number of subjects per category; N Number of subjects per treatment group.
MedDRA version 27.0
Source: ISS Table 3.2.1.1.1, Appendix 2.7.4.7.1, Module 5.3.5.3

CDL 後に、治験薬の投与中止に至った有害事象（ループス腎炎）[redacted]件が、[redacted]群で追加確認された（IA では未集計）。

アニフロルマブ 120 mg QW SC 投与での全般的な有害事象プロファイルに関する追加所見

- 52 週間の DB 投与期間において最もよく見られた重篤な有害事象の器官別大分類は、両群ともに感染症および寄生虫症であった。2 例以上に見られた重篤な有害事象（基本語）は、アニフロルマブ 120 mg QW SC 群の肺炎及びデング熱のみであった。
- 52 週間の DB 投与期間において最もよく見られた有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）にアニフロルマブ 120 mg QW SC 群とプラセボ群間でわずかに差が認められたものの、特定の傾向又はパターンは認められなかった。下痢（基本語）の発現割合がアニフロルマブ 120 mg QW SC 群で高く、投与群間に差が認められた（アニフロルマブ 120 mg QW SC 群 5.1% vs プラセボ群 0.6%）。下痢の重症度はいずれも軽度又は中等度で非重篤であり、治験薬の投与中止には至らなかった。得られた情報を詳細に評価した結果、これらの事象の多くは、下痢との関連が知られている併用薬の使用による影響が考えられた。
- アニフロルマブ 120 mg QW SC 投与での有害事象プロファイルは、カテゴリー別の有害事象、よく見られた有害事象及び重篤な有害事象の解析に基づくと、事前に定義した全ての部分集団において概ね一貫性が認められた。TULIP SC 試験では、全体での有害事象の発現割合に対して、ADA 陽性による明らかな影響は認められなかったが、ADA を発現した患者が非常に少数のため、確定的な結論には至っていない。
- 52 週間の DB 投与期間を完了した（又は投与を早期に中止した）220 例の評価では、アニフロルマブ 120 mg QW SC 群の有害事象（重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び注目すべき有害事象を含む）の有害事象プロファイルは、SC 投与安全性解析対象集団と一貫していた。

アニフロルマブ 120 mg QW SC 投与群で最もよく見られた有害事象は、アニフロルマブ 300 mg Q4W IV 投与群で最もよく見られた有害事象と一貫していた。ただし、例外として、注射部位反応、注射部位紅斑及び COVID-19 は、IV 投与併合データと異なり、TULIP SC 試験ではよく見られた有害事象として報告された。TULIP SC 試験は COVID-19 パンデミック下に開始されたが、04 試験、05 試験及び 1013 試験はパンデミック前に完了した。

アニフロルマブ 120 mg QW SC 投与での有害事象プロファイルの詳細、及びアニフロルマブ 300 mg Q4W IV 投与での有害事象プロファイルとの比較に関する詳細は、臨床的安全性 2.7.4.2.1 項、2.7.4.5.1 項及び 2.7.4.5.2 項を参照のこと。

注目すべき有害事象

- 52 週間の DB 投与期間における日和見感染以外の重篤な感染症の発現割合は、アニフロルマブ 120 mg QW SC 群で 6.3%（EAIR 8.8/100 人年）、プラセボ群で 3.5%（EAIR 4.9/100 人年）であった（EAIR の差 4.0［95% CI -2.9～11.5］）。[redacted]群で認められた日和見感染以外の重篤な感染症[redacted]例（基本語：肺炎及び消化管感染）は、治験薬の投与中止に至った。
- アニフロルマブ 300 mg Q4W IV での既知の安全性プロファイルと一貫して、52 週間の DB 投与期間における帯状疱疹の発現割合は、プラセボ群（1.2%［EAIR 1.6/100 人

年］）と比較してアニフロルマブ 120 mg QW SC 群（4.0%［EAIR 5.6/100 人年］）で高かった。これらの事象は、主に皮膚に局在し、非重篤かつ軽度又は中等度であった。また、抗ウイルス薬による治療により、アニフロルマブ 120 mg QW SC 投与を中止することなく消失した。

- 52 週間の DB 投与期間に日和見感染は報告されなかった。
- 52 週間の DB 投与期間に結核（潜伏結核を含む）は計 [redacted] 例報告された。[redacted] 群では、スクリーニング時の QuantiFERON TB Gold 検査が陽性であったことに基づき、潜伏結核（治験薬に関連なし、非重篤と評価）が [redacted] 例報告された。[redacted]群では、肺外結核（治験薬に関連あり、重篤、治験薬の投与中止に至った有害事象と評価）が [redacted] 例報告された。
- 注目すべき有害事象である注射部位反応の発現割合は、アニフロルマブ 120 mg QW SC 群（27 例［15.3%］）及びプラセボ群（29 例［17.1%］）で同程度であった。全ての注射部位反応は非重篤かつ軽度又は中等度で、一過性であった。治験薬の投与中止に至った注射部位反応は認められなかった。入手された全ての安全性情報のレビューに基づくと、現時点では、アニフロルマブ 120 mg QW SC 投与と注射部位反応との間に合理的な因果関係の可能性は示されなかった。
- アニフロルマブ 300 mg Q4W IV 投与と一貫して、52 週間の DB 投与期間におけるアニフロルマブ 120 mg QW SC 群での過敏症の発現割合は低かった（2 例）。
- 52 週間の DB 投与期間にアニフロルマブ 120 mg QW SC 群でアナフィラキシーは報告されなかった。
- 52 週間の DB 投与期間に悪性疾患は報告されなかった。
- 52 週間の DB 投与期間 + 追跡調査期間に、CV-EAC により MACE であると確認された患者は合計 [redacted] 例であった。内訳は、[redacted] 群が [redacted] 例（心筋梗塞［死亡に至らず］及び脳卒中［死亡に至らず］）、[redacted]群が [redacted] 例（心筋梗塞［死亡に至らず］）であった。

アニフロルマブ 120 mg QW SC 群の注目すべき有害事象の発現割合は、アニフロルマブ 300 mg Q4W IV 群の注目すべき有害事象の発現割合と概ね一貫していた。

アニフロルマブ 120 mg QW SC 群の注目すべき有害事象の詳細、及びアニフロルマブ 300 mg Q4W IV 群との比較に関する詳細は、臨床的安全性 2.7.4.2.1.6 項を参照のこと。

アニフロルマブの確立された安全性プロファイルを考慮して、帯状疱疹（特定されたリスク）、重篤な感染症（重要な潜在的リスク）及び悪性腫瘍（重要な潜在的リスク）のリスクについては、2.5.6.3 項及び 2.5.6.4 項の総合的ベネフィット・リスク評価においてより詳細に検討した。

2.5.5.2.2.2 OLE 期間

IA の DCO までに OLE 期間に確認されたアニフロルマブ 120 mg QW SC 群の全般的な有害事象のプロファイルは、52 週間の DB 投与期間に確認された有害事象のプロファイルと概ね一貫していた。OLE 期間中、新たな安全性に関する懸念は生じなかった。

IA の DCO までに OLE 期間に確認された安全性に関する詳細は、第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 12.2.4 項を参照のこと。

2.5.5.2.2.3 APFS/AI を用いた投与の忍容性

APFS 及び AI を用いたアニフロルマブ 120 mg QW SC 投与の忍容性は良好であった（APFS に関しては TULIP SC 試験及び APFS/AI PK 比較試験、AI に関しては APFS/AI PK 比較試験から得られたデータに基づく）。

APFS/AI PK 比較試験において、APFS 及び AI を用いた投与での注射部位反応は全て軽度で、大部分が一過性であり（すなわち、30 分以内に消失）、VAS（100 mm スケール）による評価で最大 10 mm 未満であった。

2.5.5.2.3 安全性に関するその他の情報

アニフロルマブ 120 mg QW SC 群において、血液学的検査及び血液生化学検査に臨床的に意義のある悪化は認められず、バイタルサイン及び心電図に臨床的に意義のある変化も認められなかった。

詳細は、臨床的安全性 2.7.4.3 項及び 2.7.4.4 項を参照のこと。

2.5.5.2.4 部分集団における安全性

アニフロルマブ 120 mg QW SC 投与での有害事象プロファイルは、カテゴリー別の有害事象、よく見られた有害事象及び重篤な有害事象の解析に基づくと、事前に定義した全ての部分集団において、概ね一貫性が認められた。

詳細は、臨床的安全性 2.7.4.5.1 項及び 2.7.4.5.2 項を参照のこと。

2.5.5.2.5 SC 投与試験及び IV 投与試験における副作用

IV 投与試験に基づきアニフロルマブの副作用（すなわち、アニフロルマブ投与との間に合理的な因果関係を有する可能性があると考えられる）として特定した基本語及び医学的概念は、上気道感染（グループ化用語）、気管支炎（グループ化用語）、帯状疱疹、気道感染（グループ化用語）、過敏症、アナフィラキシー及び注入に伴う反応であった。関節痛（発現頻度不明）は、市販後の情報に基づき添付文書に副作用として記載されている（2.5.5.3 項で考察）。

副作用の発現割合を含むアニフロルマブ 120 mg QW SC 投与での安全性プロファイルは、アニフロルマブ 300 mg Q4W IV 投与で確立された安全性プロファイルと一貫していた。TULIP SC 試験における副作用の発現割合は、IV 投与試験で報告された発現割合と同程度であった（臨床的安全性 2.7.4.2.1.7 項参照）。新たな副作用は認められなかった。

一部の副作用は投与初期により高頻度に発現するため、曝露期間の差が安全性プロファイルに影響を与える可能性がある。したがって、TULIP SC 試験及び IV 投与併合データの投与期間が同程度となるように SC 投与 220 例 + IV 投与併合データ（すなわち、TULIP SC 試験の 52 週間の DB 投与期間を完了又は試験を早期に中止した患者 + IV 投与併合データ）を用いて副作用の発現割合を要約した（表 6）。

SC + IV 投与併合データにおいて報告されたアナフィラキシーはなかった（アナフィラキシーが 1 例報告されたが、アニフロルマブ 150 mg IV 投与で報告された事象であるため、SC + IV 投与併合データ及び SC 投与 220 例 + IV 投与併合データには含めていない）（第 5 部 3.5.3 項 Appendix 2.7.4.7.2 ISS 表 3.6.1.5 及び表 3.6.1.6 参照）。

発現割合カテゴリーは、第 5 部 3.5.3 項 Appendix 2.7.4.7.2 ISS 表 3.6.1.2、表 3.6.1.6 及び表 3.6.1.9 参照のこと。

表 6　器官別大分類別及び基本語別の副作用（D3465C00001 試験 SC 投与 220 例 + IV 投与併合データ）：DB 投与期間

	Anifrolumab 120 mg SC and 300 mg IV N = 569		Placebo N = 576	
System Organ Class Preferred Term (MedDRA version 27.0)	n (%)	Classification	n (%)	Classification
感染症および寄生虫症				
上気道感染 [b]	176 (30.9)	Very common	117 (20.3)	Very common
気管支炎 [c]	58 (10.2)	Very common	30 (5.2)	Common
帯状疱疹 [a]	34 (6.0)	Common	8 (1.4)	Common
気道感染 [d]	17 (3.0)	Common	8 (1.4)	Common
免疫系障害				
過敏症	14 (2.5)	Common	3 (0.5)	Uncommon
アナフィラキシー反応	0	Not known	0	Not known

Frequencies of occurrence of adverse reactions are defined as: very common (> = 10%), common (> = 1% to < 10%); uncommon (> = 0.1% to < 1%); rare (> = 0.01% to < 0.1%); very rare (< 0.01%); not known (cannot be estimated from available data)
[a] grouped term that includes: PT Herpes zoster
[b] Grouped term that includes: PT Nasopharyngitis, PT Pharyngitis, PT Upper respiratory tract infection
[c] Grouped term that includes: PT Bronchitis, PT Bronchitis viral, PT Tracheobronchitis
[d] Grouped term that includes: PT Respiratory tract infection, PT Respiratory tract infection viral
n Number of subjects per category; N Number of subjects per treatment group.
The preferred term of 'Respiratory tract infection bacterial' was also included as an ADR for anifrolumab, but no cases were found in the SC 220 + IV Safety Analysis Set.
Source: ISS Table 3.6.1.2, Appendix 2.7.4.7.2. Module 5.3.5.3

2.5.5.3　市販後安全性報告

アニフロルマブは、65 を超える国又は地域において、中等症から重症の SLE の治療薬として承認されている。市販後の使用経験から得られた安全性データの要約は、定期的に規制当局へ提出している定期的ベネフィット・リスク評価報告／欧州連合の定期的安全性最新報告に示される。20■ 年 ■ 月 ■ 日から 20■ 年 ■ 月 ■ 日までの期間でのアニフロルマブの市販後の累計曝露量は、全世界で 16,124 人年と推定される。

アストラゼネカ社は、世界中の規制要件を満たすように設計された、頑健かつ厳格な安全性報告手順を有している。アニフロルマブに関する安全性監視活動は継続的に行われており、臨床試験データ、公表文献、アストラゼネカ社が保有する安全性データベース上のデータ、及びその他の情報源から入手可能なデータの分析が含まれる。

全体として、市販後の使用経験から認められた有害事象は、アニフロルマブの臨床試験で認められた有害事象と概ね一貫性を示す。20■ 年 ■ 月 ■ 日から 20■ 年 ■ 月 ■ 日までの期間において、安全性に関する重要な措置は講じられていないが、当該期間において検証された「関節痛」のシグナル評価を完了した。シグナル評価後、サフネローの企業中核データシート（CCDS）及び欧州製品概要（SmPC）を改訂し、Undesirable effects に「関節痛」を追記した。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

アストラゼネカ社（申請者）は、中等症から重症の成人 SLE 患者の治療を目的としたアニフロルマブの SC 投与経路の承認を目指している。アニフロルマブ SC 投与のベネフィット・リスク評価は、適切かつ良好にコントロールされた第 III 相試験（TULIP SC 試験）に基づく。TULIP SC 試験の結果は、アニフロルマブ IV 投与で確立された有効性及び安全性プロファイルと関連づけて評価した。TULIP SC 試験のデータは、IV 投与の臨床開発プログラムから得られたアニフロルマブの広範な臨床データベースに追加される。

2.5.6.1 治療内容

既承認の用量及び投与経路であるアニフロルマブ 300 mg Q4W IV 投与は、2011 年に承認された B リンパ球刺激経路を標的とするベリムマブ以降、SLE を対象に承認された最初の新規標的薬であり、SLE に対する 2 番目の標的療法として約 60 年ぶりに承認された。アニフロルマブ 300 mg Q4W IV 投与の有効性、安全性及び忍容性は、SLE 患者を対象とした第 III 相試験（04 試験及び 05 試験）並びに第 II 相試験（1013 試験）で確立された。

アニフロルマブの IV 投与は、長期安全性継続投与試験（D3461C00009 試験）で示されるように、特徴が十分に評価され、許容可能かつ確立された長期間（最長 4 年間）の安全性プロファイルを有する。アニフロルマブはステロイド投与量の減量効果も示しており、2023 年の欧州リウマチ学会（EULAR）ガイドライン（Fanouriakis et al 2024）では、長期投与可能な用量にまで OCS を減量できない患者に対する投与が採択されている。

アニフロルマブの IV 投与が承認されたことにより重要なアンメットニーズは満たされたが、患者の利便性向上による SLE 治療の改善は依然として必要である。

2.5.6.2 ベネフィット

アニフロルマブ 120 mg QW SC 投与のベネフィットは、TULIP SC 試験における 52 週間の DB 投与期間を対象とした IA に基づき評価した。標準治療に上乗せしたアニフロルマブの SC 投与により、全体的な疾患活動性に対して統計学的に有意かつ臨床的に意義のあるベネフィットが得られることが示された。アニフロルマブ SC 投与の有効性は、アニフロルマブ 300 mg Q4W IV 投与の確立された有効性プロファイルと一貫している。アニフロルマブ IV 投与のベネフィットと比較したアニフロルマブ SC 投与のベネフィットを本項及び図 4 に示す。

アニフロルマブの SC 投与は速やかに効果を発現し、全体的な疾患活動性に対し臨床的に意義のあるベネフィットをもたらす

中等症から重症の疾患活動性を示す SLE 成人患者を対象とした全体的な疾患活動性（第 52 週時点の BICLA 達成）の評価において、標準治療に上乗せしたアニフロルマブ 120 mg QW SC 投与は、プラセボ投与と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意義のあるベネフィットを示した。

主要評価項目におけるアニフロルマブ群の治療効果は、TULIP SC 試験では 15.5%（95% CI 2.3～28.6）であったのに対し、IV 投与 04 試験及び 05 試験ではそれぞれ 16.3%（95% CI 6.3～26.3）及び 17.0%（95% CI 7.2～26.8）であった（図 4）。

アニフロルマブ 120 mg QW SC 群では、速やかに効果が発現し、BICLA 達成率は第 12 週という早期からプラセボ群との明確な差が認められた。第 24 週以降、群間差は名目上有意であり、第 44 週を除き、投与期間を通して維持された。

アニフロルマブ 120 mg QW SC 群では、最初の BICLA 達成までの期間もプラセボ群と比較して短縮し、その後 52 週間の投与期間を通して持続した。

第 52 週まで維持された最初の BICLA 達成の HR は、TULIP SC 試験では 2.038（95% CI 1.248～3.408）であったのに対し、IV 投与 04 試験及び 05 試験ではそれぞれ 1.714（95% CI 1.070～2.788）及び 2.015（95% CI 1.281～3.236）であった（第 5 部 3.5.3 項 Appendix 2.7.3.6 表 14.2.4.1.1_1 及び表 14.2.4.1.1_2 参照）。

アニフロルマブ 120 mg QW SC 群では、SRI(4)を達成した患者の割合がプラセボ群と比較して数値的に高く、BICLA 達成に基づいて示されたベネフィットが裏付けられた。

アニフロルマブ 120 mg QW SC 投与による治療のベネフィットは、人口統計学的特性及び基準値の特性に基づき事前に規定した全ての部分集団で概ね一貫していた。

アニフロルマブの SC 投与はステロイド減量効果を伴う

アニフロルマブ 120 mg QW SC 投与により、患者は OCS の用量を減量（又は低用量を維持）しつつ BICLA を達成することが可能であった。

OCS の用量減量（又は低用量を維持）を伴った BICLA 達成におけるプラセボ群と比較したアニフロルマブ群の治療効果は、TULIP SC 試験では 19.9%（95% CI 6.9～32.9）であったのに対し、IV 投与 04 試験及び 05 試験ではそれぞれ 15.0%（95% CI 5.0～25.0）及び 19.0%（95% CI 9.1～28.9）であった（図 4）。

これは、ベースラインの OCS の用量が 10 mg/日以上の部分集団において、OCS の用量が第 40 週に 7.5 mg/日以下を達成し第 52 週まで維持された患者の割合がプラセボ群と比較してアニフロルマブ群で高かったことからも裏付けられた。

これらの結果は、2023 年の EULAR ガイドラインにおいて長期投与可能な用量にまで OCS を減量できない患者に対する治療薬としてアニフロルマブ IV 投与が選択されたことのもとになったステロイド減量効果が、SC 投与でも得られることを示した。

アニフロルマブの SC 投与は SLE のフレアの初回発現までの時間を延長させ、その発現率を減少させる

標準治療に上乗せしたアニフロルマブ 120 mg QW SC 群では、プラセボ群と比較して SLE のフレアの初回発現までの時間が延長し、フレアの年間発現率が低下した（HR 0.757［95% CI 0.499～1.141］）。

フレアの初回発現までの時間の HR は、IV 投与 04 試験及び 05 試験ではそれぞれ 0.554（95% CI 0.413～0.739）及び 0.721（95% CI 0.543～0.953）であった（図 4）。

アニフロルマブを AI を用いて SC 投与することによる利便性及び柔軟性の向上

OCS 及び免疫抑制剤を含む利用可能な SLE の治療法は、非特異的であり、重大な毒性及び不可逆性の臓器障害を伴うことから、アニフロルマブ IV 投与の承認は重要なアンメットニーズの解消につながった。しかし、更なる患者の利便性向上による SLE 治療の改善は依然として必要である。

アニフロルマブの SC 投与は、利便性を高め、仕事やその他の生活活動の妨げとなる通院の負担を軽減する。アニフロルマブは自宅で自己投与又は介護者による SC 投与が可能であることから、柔軟性及び患者の自立性が高まり、日常生活における治療の負担が軽減される。これは、長期治療を必要とする SLE 等の慢性疾患を有する患者にとって特に重要である。アニフロルマブの

IV 投与及び SC 投与の両方が利用可能であることは、患者の特定のニーズに応じて柔軟性を提供することとなる。

利用可能なデリバリーデバイスである AI は、必要な曝露量が得られ、忍容性が良好であり、デザイン検証及びデザインバリデーション（ヒューマンファクターバリデーションを含む）において、許容可能なデバイスの機能性、頑健性、安全性及び使いやすさを有することが示されている。

2.5.6.3　リスク

アニフロルマブを SC 投与したときの安全性を、TULIP SC 試験の 52 週間の DB 投与期間から得られたデータに基づき評価した。DCO 時点で、173 例が DB 投与期間を完了し、106 例が DB 投与期間を継続していた。合計 71 例が 52 週間の OLE 期間に移行し、これらの患者から得られたデータ全てを安全性評価に含めた。アニフロルマブの SC 投与を受けた患者でのアニフロルマブの総曝露量は 128.56 人年であった。

アニフロルマブの SC 投与の安全性を、アニフロルマブの IV 投与で確立された安全性プロファイルと比較し評価した。アニフロルマブ IV 投与のリスクと比較したアニフロルマブ SC 投与のリスクを本項、及び総合的ベネフィット・リスク評価として図 4 に示す。

TULIP SC 試験の結果から、アニフロルマブ 120 mg QW SC 投与は中等症から重症の SLE 患者において良好な忍容性を示し、アニフロルマブ IV 投与での既知のプロファイルと一貫した安全性プロファイルを示した。アニフロルマブ 120 mg QW SC 投与の副作用プロファイルは、アニフロルマブ 300 mg Q4W IV 投与で確立された安全性プロファイルと類似しており、新たな副作用は特定されなかった。SC 投与及び SC 投与 220 例 + IV 投与併合データでの副作用の発現割合は、IV 投与試験で報告された発現割合と同程度であった。

過敏症反応は特定されたリスクであり、タンパク質製剤による治療で発現する可能性のある既知の反応である。過敏症反応（重篤か否かは不問）及びアナフィラキシー反応は、副作用として添付文書案に記載する。また、過敏症に対する推奨事項及び注意喚起は、添付文書に記載されている。

アニフロルマブの安全性プロファイルは、IV 投与試験及び市販後の使用経験に基づき十分に確立されていることを考慮し、中等症から重症の SLE 患者を対象としたアニフロルマブの SC 投与のベネフィット・リスク評価において、以下の重要なリスクを考慮した。

- 帯状疱疹（特定されたリスク）
- 重篤な感染症（重要な潜在的リスク）
- 悪性疾患（重要な潜在的リスク）

帯状疱疹

帯状疱疹はアニフロルマブ投与に伴う特定されたリスクである。アニフロルマブ 300 mg Q4W IV 投与の既知の安全性プロファイルと一貫して、アニフロルマブ 120 mg QW SC 群での帯状疱疹の発現割合（4.0%［EAIR 5.6/100 人年］）は、プラセボ群（1.2%［EAIR 1.6/100 人年］）と比較して高かった。IV 投与併合データでの帯状疱疹の発現割合は、それぞれ 6.1%（EAIR 6.9/100 人年）及び 1.3%（EAIR 1.5/100 人年）であった（2.5.5.2.2.1 項、図 4）。

- SC + IV 投与併合データでの帯状疱疹の発現割合は、アニフロルマブ群及びプラセボ群でそれぞれ 5.5%（35/635 例、EAIR 6.6/100 人年）及び 1.3%（8/636 例、EAIR 1.5/100 人年）であった（第 5 部 3.5.3 項 Appendix 2.7.4.7.1 ISS 表 3.2.1.3 参照）。
- SC 投与 220 例 + IV 投与併合データでの帯状疱疹の発現割合は、アニフロルマブ群及びプラセボ群でそれぞれ 6.0%（34/569 例、EAIR 6.7/100 人年）及び 1.4%（8/576 例、EAIR 1.6/100 人年）であった（第 5 部 3.5.3 項 Appendix 2.7.4.7.1 ISS 表 3.2.1.4 参照）。

SC 投与及び IV 投与のいずれも、大部分の帯状疱疹の重症度は軽度又は中等度かつ非重篤であり、治験薬の投与中止には至らなかった。治療担当医師は、SLE 患者では本疾患及びその免疫抑制治療により帯状疱疹の発現率が増加することを認識しており、この患者集団における帯状疱疹の医学的管理に精通している。

重篤な感染症

アニフロルマブはその免疫調節作用機序から、投与期間中にウイルス、細菌及び真菌による重篤な感染症を発症する理論的リスクを有する。しかし、重篤な感染症の発現割合は、TULIP SC 試験、IV 投与併合データ、SC + IV 投与併合データ及び SC 投与 220 例 + IV 投与併合データで低かった。

TULIP SC 試験では、重篤な感染症の発現割合は、アニフロルマブ 120 mg QW SC 群及びプラセボ群でそれぞれ 6.8%（12/176 例、EAIR 9.6/100 人年）及び 3.5%（6/170 例、EAIR 4.9/100 人年）であった。IV 投与併合データでは、アニフロルマブ 300 mg Q4W IV 群及びプラセボ群でそれぞれ 4.8%（22/459 例、EAIR 5.4/100 人年）及び 5.6%（26/466 例、EAIR 6.6/100 人年）であった（第 5 部 3.5.3 項 Appendix 2.7.4.7.1 ISS 表 3.3.1.1 参照）。図 4 に示すように、TULIP SC 試験及び IV 投与併合データにおける、アニフロルマブ群とプラセボ群の EAIR の差の点推定値の 95% CI は、それぞれ 0 を含んでいた。

- SC + IV 投与併合データでの重篤な感染症の発現割合は、アニフロルマブ群及びプラセボ群でそれぞれ 5.4%（34/635 例、EAIR 6.4/100 人年）及び 5.0%（32/636 例、EAIR 6.2/100 人年）であった（第 5 部 3.5.3 項 Appendix 2.7.4.7.1 ISS 表 3.3.1.3 参照）。
- SC 投与 220 例 + IV 投与併合データでの重篤な感染症の発現割合は、アニフロルマブ群及びプラセボ群でそれぞれ 5.1%（29/569 例、EAIR 5.7/100 人年）及び 5.6%（32/576 例、EAIR 6.5/100 人年）であった（第 5 部 3.5.3 項 Appendix 2.7.4.7.1 ISS 表 3.3.1.4 参照）。

重篤な感染症は入院、死亡又は患者の QoL への有害な影響などの重篤な結果をもたらす可能性がある。そのため、重篤な感染症は依然として重要な潜在的リスクである。

悪性疾患

I 型 IFN は腫瘍を監視する役割に関与している可能性がある。I 型 IFN のシグナル伝達を阻害することは、SLE などの IFN 誘導性自己免疫疾患の制御に有益であるが、同じ経路の抑制が悪性疾患又は新生物の発症を増加させる可能性がある。TULIP SC 試験では、悪性疾患は報告されなかった。IV 投与併合データでの悪性疾患の発現割合は、アニフロルマブ 300 mg Q4W IV 群及びプラセボ群でそれぞれ 1.3%（6/459 例、EAIR 1.33/100 人年）及び 0.6%（3/466 例、EAIR 0.67/100 人年）であった（第 5 部 3.5.3 項 Appendix 2.7.4.7.1 ISS 表 3.8.3 参照）。図 4 に示すように、TULIP SC 試験及び IV 投与併合データにおけるアニフロルマブ群とプラセボ群の EAIR の差の点推定値の 95% CI は、それぞれ 0 を含んでいた。

- SC + IV 投与併合データでの悪性疾患の発現割合は、アニフロルマブ群及びプラセボ群でそれぞれ 0.9%（6/635 例、EAIR 1.02/100 人年）及び 0.5%（3/636 例、EAIR 0.51/100 人年）であった（第 5 部 3.5.3 項 Appendix 2.7.4.7.1 ISS 表 3.8.4 参照）。
- SC 投与 220 例 + IV 投与併合データ（DB 投与期間及び追跡調査期間を含む）での悪性疾患の発現割合は、アニフロルマブ群及びプラセボ群でそれぞれ 1.1%（6/569 例、EAIR 1.07/100 人年）及び 0.5%（3/576 例、EAIR 0.54/100 人年）であった（第 5 部 3.5.3 項 Appendix 2.7.4.7.2 ISS 表 3.6.1.9 参照）。

アニフロルマブの SC 投与又は IV 投与では悪性疾患の発症に明らかな不均衡は認められていないが、悪性疾患は日常生活への障害、死亡又は患者の QoL への有害な影響などの重篤な結果をもたらす可能性がある。そのため、悪性疾患は依然として重要な潜在的リスクである。

重要な潜在的リスクである重篤な感染症及び悪性疾患は、アストラゼネカ社が治験依頼者として実施中の市販後安全性試験で更に評価されている。

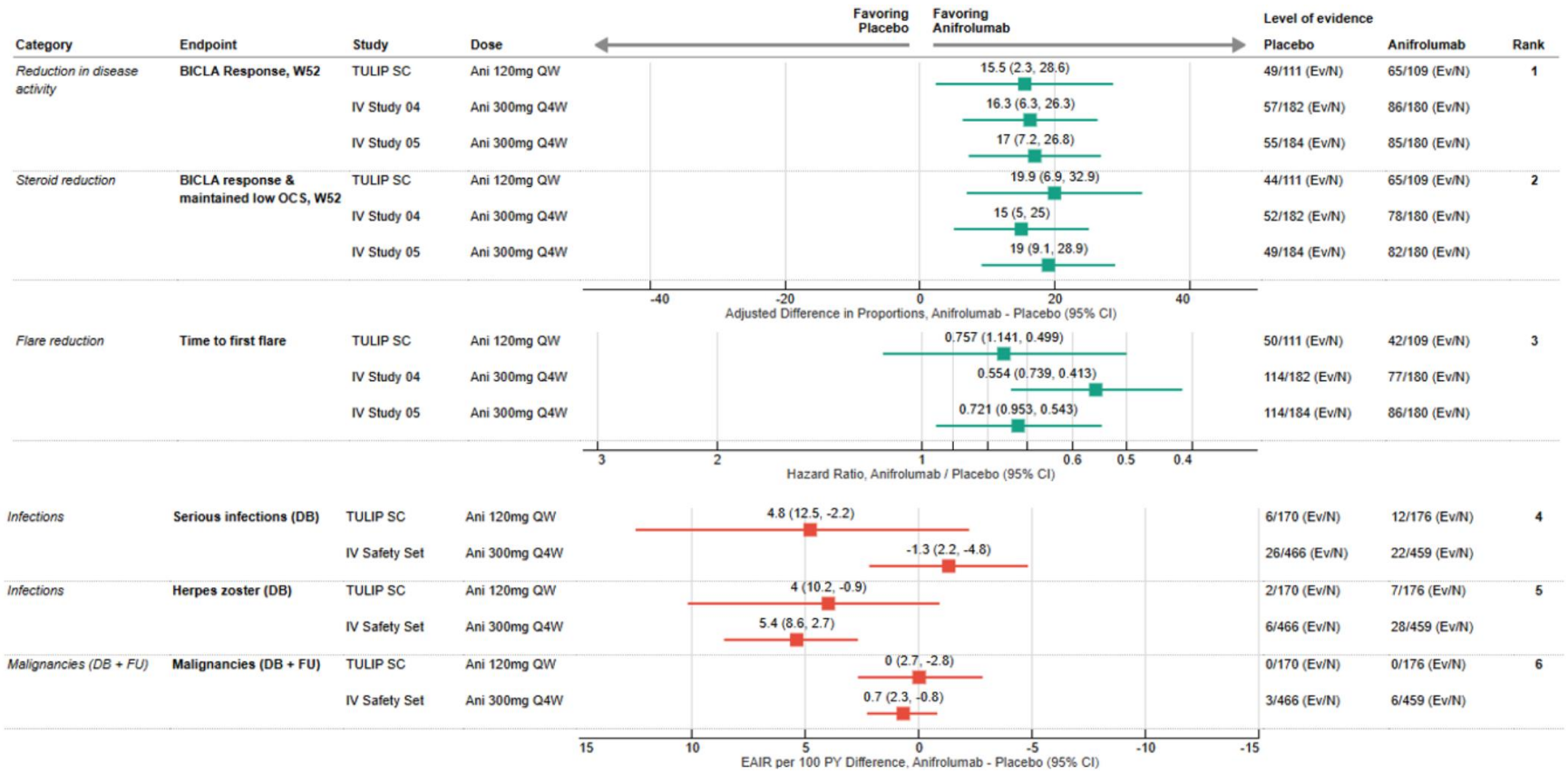
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

2.5.6.2 項及び 2.5.6.3 項で示したとおり、TULIP SC 試験から得られた有力なデータにより、中等症から重症の疾患活動性を示す SLE 患者に対して、標準治療に上乗せしたアニフロルマブ 120 mg QW SC 投与のベネフィット・リスクプロファイルは良好であることが明確に示された。図 4 のフォレストプロットは、TULIP SC 試験並びにアニフロルマブの IV 投与 04 試験及び 05 試験で示されたベネフィット・リスクプロファイルを示している。

ベネフィット・リスクに関する結論

- アニフロルマブ 120 mg QW SC 投与は、速やかな効果発現、ステロイドの減量効果、並びに SLE のフレアの初回発現までの時間の延長及び発現率減少により、全体的な疾患活動性において統計学的に有意かつ臨床的に意義のあるベネフィットをもたらす。
- アニフロルマブ 120 mg QW SC 投与で示されたベネフィットは、アニフロルマブ 300 mg Q4W IV 投与で確立されたベネフィットとの一貫性が認められた。
- アニフロルマブの SC 投与として AI が利用可能であることは、SLE 患者の利便性を高め、通院時の負担を軽減する。
- 自宅で投与する（自己投与又は介護者による）選択肢は、患者の日常生活に柔軟性をもたらし、患者の自立性をより高めることを可能にし、治療の負担を軽減する。
- TULIP SC 試験で得られたデータに基づき、新たな重要な特定されたリスク又は重要な潜在的リスクは特定されていない。
- SC 投与で確認された副作用のプロファイル及び発現割合は、IV 投与で確認されたものと概ね一貫しており、新たな副作用は特定されなかった。
- ベネフィット・リスクの全般的評価により、標準治療に上乗せしてアニフロルマブ 120 mg を QW SC 投与したときの全般的なベネフィット・リスクプロファイルは良好であり、SC 投与の承認を支持するものである。

図 4　　中等症から重症の SLE 患者に対して、標準治療に上乗せしてアニフロルマブを 120 mg QW SC 投与又は 300 mg Q4W IV 投与したときのベネフィット・リスクプロファイルの要約



Results for the primary endpoint of BICLA response at Week 52 were reported in the initial anifrolumab SLE submission. The key secondary endpoints of BICLA response at Week 52 with maintained low (or reduced) OCS and time to first flare were analyzed post-hoc for IV studies 04 and 05 for this submission.

Patients with the ICEs of RM, PEOT, or death were considered BICLA non-responders for the first 2 endpoints, and resulted in a flare from the point when the ICE occurred.

The responder/non-responder rates (percentages), the difference in estimates, and associated 95% CI are calculated using a stratified CMH adjusting for the stratification factors.

HRs and 95% CIs for HRs for the time to first flare endpoint are estimated using a Cox regression model with treatment groups and the stratification factors as covariates.

Serious infections were defined as SAEs within the SOC Infections and Infestations for the SC and IV studies.

HZ and malignancy events in the SC dataset were defined as in the TULIP SC study and in the IV Pool were defined as in the original IV submission (see Appendix 6.2 of the ISS SAP, Module 5.3.5.3 for details).

Ev, events; FU, follow-up; N, numbers of patients; W, weeks.

Data derived from: Table 14.2.1.1 of the errata, D3465C00001 CSR; Module 5.3.5.1; Table 15, Module 2.7.3, initial anifrolumab SLE application; Tables 14.2.3.1_1, 14.2.3.1_2, 14.2.5.1.1_1, and 14.2.5.1.1_2, Appendix 2.7.3.6, Module 5.3.5.3; ISS Table 3.3.1.1, Table 3.2.1.1.2, Table 3.8.3, Appendix 2.7.4.7.1, Module 5.3.5.3.

2.5.7 参考文献

Alarcón et al 2004

Alarcón GS, McGwin G Jr, Roseman JM, Uribe A, Fessler BJ, Bastian HM, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XIX. Natural history of the accrual of the American College of Rheumatology criteria prior to the occurrence of criteria diagnosis. Arthritis Rheum. 2004;51(4):609-15.

Baker et al 2024

Baker T, Sharifian H, Newcombe PJ, Gavin PG, Lazarus MN, Ramaswamy M, et al. Type I interferon blockade with anifrolumab in patients with systemic lupus erythematosus modulates key immunopathological pathways in a gene expression and proteomic analysis of two phase 3 trials. Ann Rheum Dis. 2024;83(8):1018-27.

Bernatsky et al 2006

Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Gladman DD, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2006;54(8):2550-7.

Casey et al 2018

Casey KA, Guo X, Smith MA, Wang S, Sinibaldi D, Sanjuan MA, et al. Type I interferon receptor blockade with anifrolumab corrects innate and adaptive immune perturbations of SLE. Lupus Sci Med. 2018;5(1):e000286.

Durcan and Petri 2016

Durcan L, Petri M. Why targeted therapies are necessary for systemic lupus erythematosus. Lupus. 2016;25(10):1070-9.

Fanouriakis et al 2024

Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, Aringer M, Arnaud L, Bae SC, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. Ann Rheum Dis. 2024;83(1):15-29.

Hill et al 2021

Hill DD, Eudy AM, Egger PJ, Fu Q, Petri MA. Impact of systemic lupus erythematosus disease activity, hydroxychloroquine and NSAID on the risk of subsequent organ system damage and death: analysis in a single US medical centre. Lupus Sci Med. 2021;8(1):e000446.

Justiz Vaillant et al 2024

Justiz Vaillant AA, Goyal A, Varacallo MA. Systemic Lupus Erythematosus. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan- [cited 06 January 2025]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535405/

Magder and Petri 2012

Magder LS, Petri M. Incidence of and risk factors for adverse cardiovascular events among patients with systemic lupus erythematosus. Am J Epidemiol. 2012;176(8):708-19.

Nived et al 2002

Nived O, Jönsen A, Bengtsson AA, Bengtsson C, Sturfelt G. High predictive value of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for survival in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 2002;29(7):1398-400.

Ruiz-Irastorza and Bertsias 2020

Ruiz-Irastorza G, Bertsias G. Treating systemic lupus erythematosus in the 21st century: new drugs and new perspectives on old drugs. Rheumatology (Oxford). 2020;59(Suppl5):v69-v81.

Ugarte et al 2018

Ugarte A, Danza A, Ruiz-Irastorza G. Glucocorticoids and antimalarials in systemic lupus erythematosus: an update and future directions. Curr Opin Rheumatol. 2018;30(5):482-9.

第 2 部　CTD の概要

一般名：アニフロルマブ（遺伝子組換え）

版番号：■

2.5　臨床に関する概括評価　補遺
アニフロルマブ（遺伝子組換え）

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次

標題ページ 1
目次 2
略語及び専門用語一覧表 5
本概括評価の位置づけ 6
2.5.1 製品開発の根拠 7
2.5.1.1 緒言 7
2.5.1.2 科学的背景 7
2.5.1.2.1 疾患の背景情報 7
2.5.1.2.2 製品に関する背景情報 7
2.5.1.3 臨床開発プログラム 7
2.5.1.3.1 臨床開発プログラムの概要 7
2.5.1.3.2 主な規制ガイダンス及び規制当局との協議事項 7
2.5.1.3.3 医薬品の臨床試験の実施の基準の遵守 9
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 9
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 9
2.5.4 有効性の概括評価 9
2.5.4.1 重要な試験デザインの特徴の影響 9
2.5.4.2 有効性の結果の評価 9
2.5.4.2.1 試験対象集団 9
2.5.4.2.1.1 患者の内訳及び試験の実施状況 9
2.5.4.2.1.2 人口統計学的特性及び疾患の特性 10
2.5.4.2.2 主要評価項目：第 52 週時点での BICLA 達成 10
2.5.4.2.3 重要な副次的評価項目 12
2.5.4.2.3.1 第 52 週時点で BICLA 達成かつ第 52 週まで低用量（又は減量）での OCS の使用を維持していた患者の割合 12
2.5.4.2.3.2 第 52 週まで維持された最初の BICLA 達成までの期間 13
2.5.4.2.3.3 第 52 週までのフレアの初回発現までの時間 14
2.5.4.2.4 その他の副次的評価項目 15
2.5.4.2.4.1 OCS 減量達成 15
2.5.4.2.4.2 フレアの年間発現率 16
2.5.4.2.4.3 SRI(4) 16
2.5.5 安全性の概括評価 17
2.5.5.1 安全性データの収集及び解析 17
2.5.5.2 安全性の結果に関する評価 17
2.5.5.2.1 曝露 17
2.5.5.2.2 有害事象 18
2.5.5.2.2.1 DB 投与期間 18
2.5.5.2.2.2 OLE 期間 20
2.5.5.2.3 安全性に関するその他の情報 20

2.5.5.2.4 部分集団における安全性 21
2.5.5.2.5 SC 投与試験及び IV 投与試験における副作用 21
2.5.5.3 市販後安全性報告 21
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 21
2.5.6.1 治療内容 21
2.5.6.2 ベネフィット 21
2.5.6.3 リスク 22
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 22
2.5.7 参考文献 22

表目次

表 1 SLE 患者を対象とした SC 投与の臨床開発プログラムに関する PMDA の主な助言 8
表 2 BICLA の構成要素別第 52 週時点の BICLA 達成率（D3465C00001 試験の日本人集団、FAS） 10
表 3 第 52 週時点の BICLA 達成率における中間事象の内訳：制限薬剤の使用、治験薬投与の早期中止及び死亡は非達成例とし、不遵守は多重代入法（MAR）により取り扱う（D3465C00001 試験の日本人集団、FAS） 11
表 4 第 52 週時点で BICLA 達成かつ第 52 週まで低用量（又は減量）での OCS の使用を維持していた患者の割合（主解析）：制限薬剤の使用、治験薬投与の早期中止及び死亡は非達成例とし、不遵守は多重代入法（MAR）により取り扱う（D3465C00001 試験の日本人集団、FAS） 12
表 5 第 52 週まで維持された最初の BICLA 達成までの期間（主解析）：制限薬剤の使用、治験薬投与の早期中止及び死亡は非達成例とし、不遵守は打ち切りとする（D3465C00001 試験の日本人集団、FAS） 13
表 6 フレアの初回発現までの時間（主解析）：制限薬剤の使用、治験薬投与の早期中止及び死亡はフレアとし、不遵守は打ち切りとする（D3465C00001 試験の日本人集団、FAS） 14
表 7 ベースラインの OCS の用量が 10 mg/日以上の患者に関して、OCS の用量が第 40 週までに 7.5 mg/日以下を達成し第 52 週まで維持された患者の割合：制限薬剤の使用、治験薬投与の早期中止及び死亡は非達成例とし、不遵守は多重代入法（MAR）により取り扱う（D3465C00001 試験の日本人集団、FAS） 16
表 8 第 52 週までのフレアの年間発現率：制限薬剤の使用、治験薬投与の早期中止及び死亡はフレアとし、不遵守は打ち切りとする（D3465C00001 試験の日本人集団、FAS） 16
表 9 第 52 週時点で SRI(4)を達成した患者の割合：制限薬剤の使用、治験薬投与の早期中止及び死亡は非達成例とし、不遵守は多重代入法（MAR）により取り扱う（D3465C00001 試験の日本人集団、FAS） 17

表 10 投与期間（D3465C00001 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）：DB 投与期間 17

表 11 有害事象の全般的な概要（D3465C00001 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）：DB 投与期間 18

図目次

図 1 来院時点別 BICLA 達成率（主解析）の推移図：制限薬剤の使用、治験薬投与の早期中止及び死亡は非達成例とし、不遵守は多重代入法（MAR）により取り扱う（D3465C00001 試験の日本人集団、FAS） 12

図 2 第 52 週まで維持された最初の BICLA 達成までの期間の Kaplan-Meier 曲線（主解析）：制限薬剤の使用、治験薬投与の早期中止及び死亡は非達成例とし、不遵守は打ち切りとする（D3465C00001 試験の日本人集団、FAS） 14

図 3 フレアの初回発現までの時間の Kaplan-Meier 曲線（主解析）：制限薬剤の使用、治験薬投与の早期中止及び死亡はフレアとし、不遵守は打ち切りとする（D3465C00001 試験の日本人集団、FAS） 15

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
ADA	Anti-drug antibody(ies)：抗薬物抗体
AI	Autoinjector (pre-filled pen)：オートインジェクター
APFS	Accessorized pre-filled syringe：安全装置付きプレフィルドシリンジ
BICLA	British Isles Lupus Assessment Group-2004-based Combined Lupus Assessment
BILAG	British Isles Lupus Assessment Group
BMI	Body mass index：体格指数
DB	Double-blind：二重盲検
DCO	Data cut-off：データカットオフ
FAS	Full analysis set：最大の解析対象集団
IA	Interim analysis：中間解析
IV	Intravenous(ly)：静脈内
MACE	Major adverse cardiovascular events：主要心血管イベント
OCS	Oral corticosteroids：経口コルチコステロイド
OLE	Open-label extension：非盲検継続投与
PGA	Physician’s Global Assessment
PK	Pharmacokinetic(s)：薬物動態
PMDA	(Japan) Pharmaceuticals and Medicine Devices Agency：独立行政法人医薬品医療機器総合機構
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
SLEDAI-2K	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000
SRI(4)	Systemic Lupus Erythematosus Responder Index of ≥ 4：4 点以上の SLE Responder Index

本概括評価の位置づけ

本申請で提出する「臨床に関する概括評価」は、中等症から重症の成人 SLE 患者の治療を目的としたアニフロルマブの欧米での申請で提出した「臨床に関する概括評価」と同じである。本書（臨床に関する概括評価　補遺）は、D3465C00001 試験（以下、TULIP SC 試験）の日本人集団における臨床に関する概括評価を記載し、本概括評価の本体の 2.5.1.1 項に示す欧米と同様の新規の投与経路にて使用するアニフロルマブの本邦における医薬品製造販売承認申請を補足するものである。

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 緒言

サフネロー®（一般名：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 SLE の治療薬として、300 mg Q4W IV 投与が 2021 年 9 月 27 日に本邦で承認された。今回、IV 投与の対象となる SLE 患者集団と同様、既存治療で効果不十分な SLE 患者の治療における新投与経路医薬品として、120 mg QW SC 投与を承認申請する。

本申請は、アストラゼネカ社が治験依頼者として実施し日本から参加した、標準治療にもかかわらず中等症から重症の SLE 患者を対象とした国際共同、第 III 相、ランダム化、DB、多施設、並行群間、プラセボ対照試験（TULIP SC 試験）の IA の結果に基づく。

IA の実施は 20■ 年 ■ 月 ■ 日に決定された（IA を追加した治験実施計画書［amendment 4］の改訂日）。TULIP SC 試験開始日は 2021 年 6 月 8 日（最初の症例の組入れ日）であり、最初の症例は 20■ 年 ■ 月 ■ 日に割り付けられた。IA の実施を決定した時点で割り付けられていた患者は 198 例であり、その内訳は、DB 投与期間中の 126 例、投与 52 週間を完了していた 48 例及び早期中止していた 24 例であった。IA を実施する決定は、症例組入れ予測に基づき実施され、本決定を行う際、進行中の TULIP SC 試験からの有効性又は安全性データのレビューはなされなかった。

2.5.1.2 科学的背景

2.5.1.2.1 疾患の背景情報

本概括評価の本体の 2.5.1.2.1 項を参照されたい。

2.5.1.2.2 製品に関する背景情報

本概括評価の本体の 2.5.1.2.2 項を参照されたい。

2.5.1.3 臨床開発プログラム

2.5.1.3.1 臨床開発プログラムの概要

本概括評価の本体の 2.5.1.3.1 項を参照されたい。

本書では、TULIP SC 試験の IA の DCO までにランダム化された日本人集団について、有効性及び安全性を要約する。

2.5.1.3.2 主な規制ガイダンス及び規制当局との協議事項

アストラゼネカ社は、[redacted]について、[redacted]相談（オーファン以外）（面談日 20■ 年 ■ 月 ■ 日、受付番号 [redacted]）を PMDA と行った。また、[redacted]について、[redacted]相談（オーファン以外）（面談日 20■ 年 ■ 月 ■ 日、受付番号 [redacted]）を行った。SLE 患者を対象とした SC 投与の臨床開発プログラムに関する PMDA の主な助言を表 1 に要約する。治験相談記録の写しを第 1 部 13.2 項に添付した。

表 1 SLE 患者を対象とした SC 投与の臨床開発プログラムに関する PMDA の主な助言

協議の種類	助言の概要
[redacted]相談（オーファン以外）	• 相談事項 1：[redacted] [redacted] ①[redacted] ②[redacted]。ただし、PMDA は、[redacted]と考える。 ③[redacted] PMDA は、[redacted] [redacted]を勧める。 • 相談事項 2：[redacted] ①[redacted] ②[redacted]
[redacted]相談（オーファン以外）	• 相談事項：[redacted] [redacted] 。[redacted] [redacted]

表 1 SLE 患者を対象とした SC 投与の臨床開発プログラムに関する PMDA の主な助言

協議の種類	助言の概要
	○ [redacted] ○ [redacted] ○ [redacted] ○ [redacted]

2.5.1.3.3 医薬品の臨床試験の実施の基準の遵守

本概括評価の本体の 2.5.1.3.3 項を参照されたい。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本概括評価の本体の 2.5.2 項を参照されたい。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

本概括評価の本体の 2.5.3 項を参照されたい。

2.5.4 有効性の概括評価

本項では、TULIP SC 試験において標準治療にもかかわらず中等症から重症の疾患活動性を示す日本人 SLE 患者にアニフロルマブを SC 投与した際の有効性について述べる。

2.5.4.1 重要な試験デザインの特徴の影響

本概括評価の本体の 2.5.4.1 項を参照されたい。

2.5.4.2 有効性の結果の評価

2.5.4.2.1 試験対象集団

2.5.4.2.1.1 患者の内訳及び試験の実施状況

IA では、FAS は 52 週間の DB 投与期間を完了した又は試験を早期に中止した最初の 220 例で構成された。IA の DCO 日（20■年■月■日）までに日本人 SLE 患者 26 例（アニフロルマブ 120 mg QW SC 群 12 例及びプラセボ群 14 例、以下同順）がランダム化され、このうち IA の有効性解析の基準に合致しなかった 12 例（4 例及び 8 例）を除いた 14 例（8 例及び 6 例）が FAS に含まれた。

日本人集団の FAS 14 例のうち、12 例（85.7%）が 52 週間の DB 投与期間を完了した。DB 投与期間中に治験薬の投与を中止し、OLE 期間に移行しなかったアニフロルマブ 120 mg QW SC 群 1 例（12.5%）及びプラセボ群 1 例（16.7%）の投与中止理由は、有害事象（[redacted] 群）及びその他（[redacted]群）であった。DB 投与期間を完了した 12 例のうち、7 例（4 例及び 3 例）が OLE 期間に移行した。

日本人集団に重要な治験実施計画書からの逸脱は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 Japanese sub-population results 表 14.1.5.1jp 参照）。

2.5.4.2.1.2 人口統計学的特性及び疾患の特性

日本人集団の FAS での年齢の中央値は 43.0 歳、大部分の患者が女性（85.7%［12/14 例］）であった。BMI の中央値は 21.94 kg/m^2 であり、その大半（92.9%［13/14 例］）は 28 kg/m^2 以下であった。日本人集団の特徴は BMI が低いことを除き、全体集団と概ね一貫していた。

[redacted] 群の [redacted]%（[redacted] 例）では、ベースラインに重症（BILAG のカテゴリーA）の臓器系が 1 つ以上認められたが、[redacted]群では[redacted]。SLE の疾患特性は両投与群で概ね同様であった。SLE の初回診断からランダム割付までの平均期間は、全体集団（115.028 カ月）と比較して日本人集団（171.924 カ月）で数値的に長かった。ベースラインの SLEDAI-2K スコア、Clinical SLEDAI-2K スコア、BILAG-2004 スコア、PGA スコア及び Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index（CLASI）活動性スコアは、全体集団のスコアと比較して日本人集団で数値的に低かった。

ベースラインで OCS を使用していた患者は、アニフロルマブ 120 mg QW SC 群で 7 例（87.5%）及びプラセボ群で 6 例（100%）であった。このうち、OCS を 10 mg/日以上使用していた患者は、[redacted] 群で [redacted] 例であり、[redacted]群では[redacted]。ベースラインの SLE 関連の治療は両投与群で概ね同様であった。

2.5.4.2.2 主要評価項目：第 52 週時点での BICLA 達成

日本人集団では、BICLA 達成率はプラセボ群と比較してアニフロルマブ 120 mg QW SC 群で数値的に低かった（アニフロルマブ 120 mg QW SC 群 25.0%［2/8 例］ vs プラセボ群 50.0%［3/6 例］）。第 52 週時点の BICLA の構成要素別では、SLEDAI-2K の悪化なしの患者の割合は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 120 mg QW SC 群で高かったが、BILAG の改善が認められた患者の割合及び PGA の悪化なしの患者の割合は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 120 mg QW SC 群で低かった（表 2 及び第 5 部 3.5.1 項 Japanese sub-population results 表 14.2.9.4jp 参照）。

表 2 BICLA の構成要素別第 52 週時点の BICLA 達成率（D3465C00001 試験の日本人集団、FAS）

BICLA Response at Week 52	Anifrolumab 120 mg (N = 8)	Placebo (N = 6)
Number (%) responders [a]	2 (25.0)	3 (50.0)
Components of BICLA response		
BILAG improvement, n (%)	2 (25.0)	3 (50.0)
No worsening of SLEDAI-2K, n (%)	6 (75.0)	4 (66.7)
No worsening of PGA, n (%)	6 (75.0)	5 (83.3)

[a] Patients with the ICEs of RM, PEOT, or death were considered BICLA non-responders. See Table 14.2.1.1 D3465C00001 CSR, Module 5.3.5.1 for analytical details.

Source: Derived from Table 14.2.1.2jp, Table 14.2.9.4jp, Module 5.3.5.1.

日本人集団では、中間事象は[redacted]例報告された。内訳は、制限薬剤の使用が[redacted]群で[redacted]例及び治験薬投与の早期中止が[redacted]群で[redacted]例であった（表 3）。

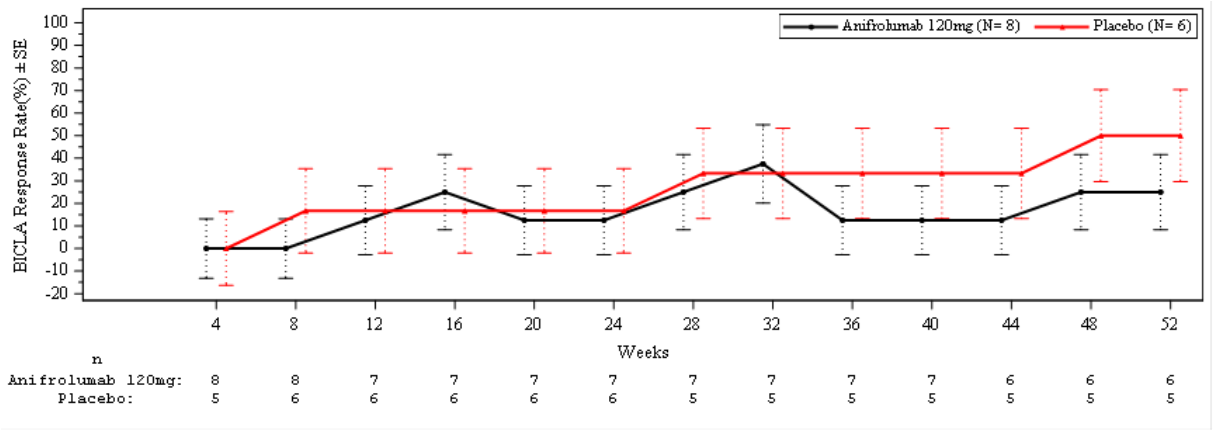
表 3　第 52 週時点の BICLA 達成率における中間事象の内訳：制限薬剤の使用、治験薬投与の早期中止及び死亡は非達成例とし、不遵守は多重代入法（MAR）により取り扱う（D3465C00001 試験の日本人集団、FAS）

	Anifrolumab 120mg N = 8 n (%)	Placebo N = 6 n (%)	Total N = 14 n (%)
BICLA Responder at Week 52	2 (25.0)	3 (50.0)	5 (35.7)
BICLA Non-responder at Week 52	6 (75.0)	3 (50.0)	9 (64.3)
BILAG Non-responder	6 (75.0)	3 (50.0)	9 (64.3)
SLEDAI Non-responder	2 (25.0)	2 (33.3)	4 (28.6)
PGA Non-responder	2 (25.0)	1 (16.7)	3 (21.4)
ICE of RM/PEOT/Death at or before Week 52 Only	[redacted]		
First ICE = RM			
First ICE = PEOT			
First ICE = Death	0	0	0

Responder/Non-responders are back-calculated from the CMH results based on MI data, ICE is based on the observed ICE.
BILAG, SLEDAI, and PGA non-responder counts, the NC intercurrent event is imputed separately for each assessment.
A subject may have more than one reason to be considered as BICLA non-responder at Week 52.
Source: Table 14.2.1.2jp, Module 5.3.5.1.

日本人集団では、BICLA 達成率は第 32 週時点まで両投与群間で同程度であった。第 36 週以降、BICLA 達成率はプラセボ群と比較してアニフロルマブ 120 mg QW SC 群で数値的に低かったものの、その差が拡大する傾向は認められなかった。両投与群の標準誤差（SE）は、52 週間の DB 投与期間を通して重複していた（図 1 及び第 5 部 3.5.1 項 Japanese sub-population results 表 14.2.2.1jp 参照）。

図 1　来院時点別 BICLA 達成率（主解析）の推移図：制限薬剤の使用、治験薬投与の早期中止及び死亡は非達成例とし、不遵守は多重代入法（MAR）により取り扱う（D3465C00001 試験の日本人集団、FAS）



The analyses are performed using CMH method. Missing data are imputed using multiple imputation as specified in the SAP, and all results are combined to obtain a single estimated treatment effect as per the Rubins rule.

Stratification factors levels are: type I IFN gene signature test result = high and SLEDAI< 10 points, IFN=high and SLEDAI>= 10 points, and IFN=low.

BICLA response is defined as reduction of all baseline BILAG-2004 A and B scores and no worsening in other organ systems, no worsening from baseline in SLEDAI-2K, and no increase ≥ 0.30 points on a 3-point PGA VAS from baseline.

Source: Figure 14.2.2.2jp, Module 5.3.5.1.

2.5.4.2.3　重要な副次的評価項目

2.5.4.2.3.1　第 52 週時点で BICLA 達成かつ第 52 週まで低用量（又は減量）での OCS の使用を維持していた患者の割合

日本人集団では、第 52 週時点で BICLA 達成かつ第 52 週まで低用量（又は減量）での OCS の使用を維持していた患者は、アニフロルマブ 120 mg QW SC 群で 2 例（25.0%）及びプラセボ群で 3 例（50.0%）であった（表 4）。

表 4　第 52 週時点で BICLA 達成かつ第 52 週まで低用量（又は減量）での OCS の使用を維持していた患者の割合（主解析）：制限薬剤の使用、治験薬投与の早期中止及び死亡は非達成例とし、不遵守は多重代入法（MAR）により取り扱う（D3465C00001 試験の日本人集団、FAS）

				Adjusted response rate		Comparison with placebo	
Timepoint	Group	n	Subjects with Event	(%)	95% CI	Rate difference	95% CI
Week 52	Anifrolumab 120mg (N = 8)	6	2	(25.0)	(0.0, 57.7)	-25.0	(-76.6, 26.6)
Week 52	Placebo (N =6)	5	3	(50.0)	(10.0, 90.0)		

The analyses are performed using CMH method. Missing data are imputed using multiple imputation as specified in the SAP, and all results are combined to obtain a single estimated treatment effect as per the Rubins rule.
A positive rate difference favours Anifrolumab.
BICLA response is defined as reduction of all baseline BILAG-2004 A and B scores and no worsening in other organ systems, no worsening from baseline in SLEDAI-2K, and no increase > = 0.30 points on a 3 point PGA VAS from baseline.
n Number of subjects with data at that visit (excluding missing or intercurrent events)
Source: Table 14.2.3.1jp, Module 5.3.5.1.

2.5.4.2.3.2 第 52 週まで維持された最初の BICLA 達成までの期間

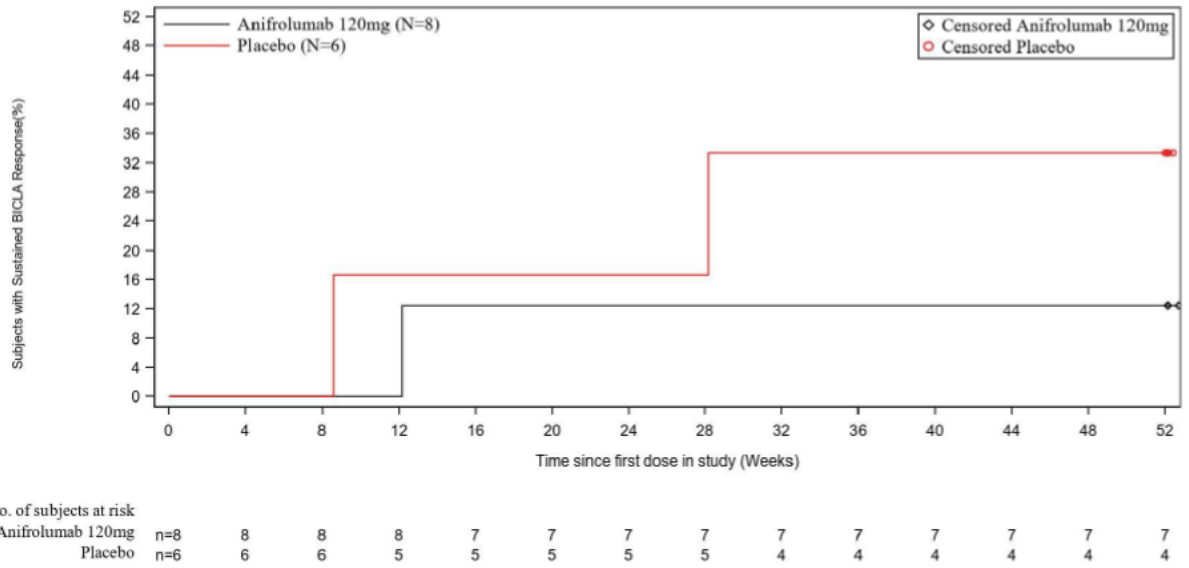
日本人集団では、第 52 週まで維持された BICLA を達成した患者は、アニフロルマブ 120 mg QW SC 群で 1 例（12.5%）及びプラセボ群で 2 例（33.3%）であった（表 5、図 2）。

表 5 第 52 週まで維持された最初の BICLA 達成までの期間（主解析）：制限薬剤の使用、治験薬投与の早期中止及び死亡は非達成例とし、不遵守は打ち切りとする（D3465C00001 試験の日本人集団、FAS）

			Kaplan-Meier estimate at Week 52		Comparison with Placebo	
Group	n	Subjects with event Number (%)	%	95% CI	Hazard ratio	95% CI
Anifrolumab 120mg N = 8	8	1 (12.5)	12.5	(1.9, 61.3)	0.347	(0.016, 3.625)
Placebo N = 6	6	2 (33.3)	33.3	(9.6, 80.5)		

The analysis is performed using Cox proportional hazards model (using a profile likelihood approach with ties = Efron) with treatment as covariates.
Subjects with no observed event are censored at the date of last BICLA assessment, Week 52, or the last BICLA assessment before NC date, as specified in SAP.
A hazard ratio greater than 1 favours Anifrolumab.
A positive value for the Kaplan-Meier difference favours Anifrolumab.
Time to BICLA response sustained through Week 52 is defined as the time from first dose date of study intervention to the date of first BICLA response after which all subsequent BICLA assessments observe a response. It requires a minimum of 3 consecutive responder visits including Week 52. Missing intermittent visits are considered as non-responders.
BICLA response is defined as reduction of all baseline BILAG-2004 A and B scores and no worsening in other organ systems, no worsening from baseline in SLEDAI-2K, and no increase > = 0.30 points on a 3 point PGA VAS from baseline. Subjects had first intercurrent event of RM/PEOT/Death are regarded as no observed event.
Source: Table 14.2.4.1.1jp, Module 5.3.5.1.

図 2　　第 52 週まで維持された最初の BICLA 達成までの期間の Kaplan-Meier 曲線（主解析）：制限薬剤の使用、治験薬投与の早期中止及び死亡は非達成例とし、不遵守は打ち切りとする（D3465C00001 試験の日本人集団、FAS）



BICLA response is defined as reduction of all baseline BILAG-2004 A and B scores and no worsening in other organ systems, no worsening from baseline in SLEDAI-2K, and no increase ≥ 0.30 points on a 3 point PGA VAS from baseline. Patients had first intercurrent event of RM/PEOT/Death are regarded as no observed event.
Source: Figure 14.2.4.1.2jp, Module 5.3.5.1.

2.5.4.2.3.3　　第 52 週までのフレアの初回発現までの時間

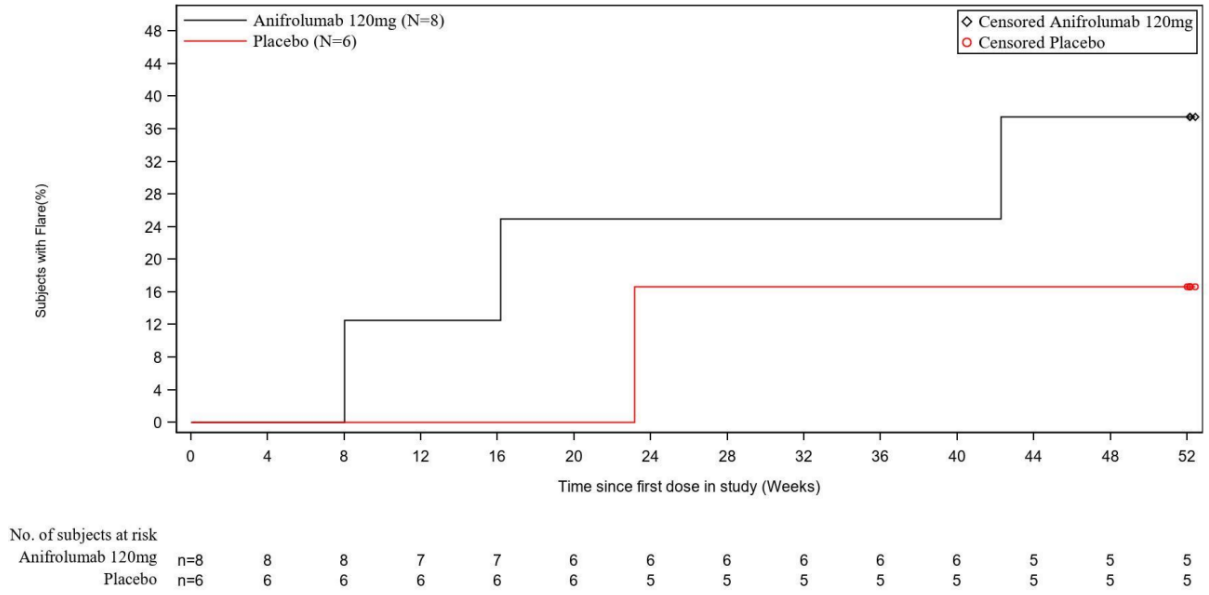
日本人集団では、第 52 週までにフレアが発現した患者は、アニフロルマブ 120 mg QW SC 群で 3 例（37.5%）及びプラセボ群で 1 例（16.7%）であった（表 6、図 3）。

表 6　　フレアの初回発現までの時間（主解析）：制限薬剤の使用、治験薬投与の早期中止及び死亡はフレアとし、不遵守は打ち切りとする（D3465C00001 試験の日本人集団、FAS）

			Kaplan-Meier estimate at Week 52		Comparison with Placebo	
Group	n	Subjects with event Number (%)	%	95% CI	Hazard ratio	95% CI
Anifrolumab 120mg N = 8	8	3 (37.5)	37.5	(13.9, 77.1)	2.573	(0.329, 52.065)
Placebo N = 6	6	1 (16.7)	16.7	(2.5, 72.7)		

The analysis is performed using Cox proportional hazards model (using a profile likelihood approach with ties = Efron) with treatment.
Time to flare through Week 52 where flare is defined as either one or more new BILAG-2004 A or 2 or more new BILAG-2004 B items compared to the previous visit. Subjects treated with restricted medication, those who prematurely end of treatment, and those who died are regarded as flare.
Subjects without flare will be censored on the date of last available BILAG-2004 assessment. If a subject has an ICE due to NC before Week 52, the last available BILAG-2004 assessment before NC date is used as the censoring date.
A hazard ratio less than 1 favours Anifrolumab.
A negative value for the Kaplan-Meier difference favours Anifrolumab.
Source: Table 14.2.5.1.1jp, Module 5.3.5.1.

図 3　フレアの初回発現までの時間の Kaplan-Meier 曲線（主解析）：制限薬剤の使用、治験薬投与の早期中止及び死亡はフレアとし、不遵守は打ち切りとする（D3465C00001 試験の日本人集団、FAS）



Flare is defined as either one or more new BILAG-2004 A or 2 or more new BILAG-2004 B items compared to the previous visit.
If an ICE of RM/PEOT/Death occurred, it is considered as a flare in the event that ICE is not in the same visit window of the previous observed flare.
Source: Figure 14.2.5.1.2jp of the errata, Module 5.3.5.1.

2.5.4.2.4　その他の副次的評価項目

2.5.4.2.4.1　OCS 減量達成

日本人集団では、[redacted] 群でベースラインの OCS の用量が 10 mg/日以上であった患者 [redacted] 例のうち、OCS の用量が第 40 週時点で 7.5 mg/日以下を達成し第 52 週まで維持された患者は [redacted] 例であった。[redacted] 群では、ベースラインの OCS の用量が 10 mg/日以上であった患者は [redacted]（表 7）。

表 7 ベースラインの OCS の用量が 10 mg/日以上の患者に関して、OCS の用量が第 40 週までに 7.5 mg/日以下を達成し第 52 週まで維持された患者の割合：制限薬剤の使用、治験薬投与の早期中止及び死亡は非達成例とし、不遵守は多重代入法（MAR）により取り扱う（D3465C00001 試験の日本人集団、FAS）

			Response rate		Comparison with placebo	
Group	n	Subjects with Event	(%)	95% CI	Rate difference	95% CI
Anifrolumab 120mg N = 2	[redacted]			NC	-	-
Placebo N = 0				NC		

Note: No placebo subject in this subset population. Only descriptive statistics is displayed.
Source: Table 14.2.6.1jp, Module 5.3.5.1.

2.5.4.2.4.2 フレアの年間発現率

日本人集団では、第 52 週までのフレアの年間発現率は、アニフロルマブ 120 mg QW SC 群で 0.43 及びプラセボ群で 0.18 であった（表 8）。

表 8 第 52 週までのフレアの年間発現率：制限薬剤の使用、治験薬投与の早期中止及び死亡はフレアとし、不遵守は打ち切りとする（D3465C00001 試験の日本人集団、FAS）

				Comparison with Placebo	
Group	Number of events (Total exposure time (Years))	Adjusted rate	95% CI	Rate ratio	95% CI
Anifrolumab 120mg N = 8	3 (7.0)	0.43	(0.14, 1.34)	2.34	(0.24, 22.54)
Placebo N = 6	1 (5.4)	0.18	(0.03, 1.30)		

The analysis is performed using a negative binomial regression model with treatment.
The logarithm (to base e) of the flare exposure time is used as an offset variable in the model to adjust for subjects having different exposure times.
Exposure time in years is derived as date of Week 52 / date of last BILAG-2004 assessment / date of intercurrent event - (date of first administration of IP) + 1 divided by 365.25.
A rate ratio below 1 favours Anifrolumab.
Source: Table 14.2.7.1jp of the errata, Module 5.3.5.1.

2.5.4.2.4.3 SRI(4)

日本人集団では、第 52 週時点で SRI(4)を達成した患者は、アニフロルマブ 120 mg QW SC 群で 3 例（37.5%）及びプラセボ群で 4 例（66.7%）であった（表 9）。

表 9 第 52 週時点で SRI(4)を達成した患者の割合：制限薬剤の使用、治験薬投与の早期中止及び死亡は非達成例とし、不遵守は多重代入法（MAR）により取り扱う（D3465C00001 試験の日本人集団、FAS）

			Adjusted response rate		Comparison with placebo	
Group	n	Subjects with Event	(%)	95% CI	Rate difference	95% CI
Anifrolumab 120mg N = 8	6	3	(37.5)	(3.3, 71.7)	-29.2	(-81.2, 22.8)
Placebo N = 6	5	4	(66.7)	(27.5, 100.0)		

The analyses are performed using CMH. Missing data are imputed using multiple imputation as specified in the SAP, and all results are combined to obtain a single estimated treatment effect as per the Rubins rule.
A positive rate difference favours Anifrolumab.
SRI(4) response is defined as a reduction from baseline of > = 4 points in the SLEDAI-2K, no new BILAG-2004 organ systems affected (defined as > = 1 new A item or > = 2 new B items compared to baseline) and no increase > = 0.30 points on a 3 point PGA VAS.
n Number of subjects with data at that visit (excluding missing or intercurrent events)
Source: Derived from Table 14.2.8.1jp, Module 5.3.5.1.

2.5.5 安全性の概括評価

本項では、TULIP SC 試験において標準治療にもかかわらず中等症から重症の疾患活動性を示す日本人 SLE 患者にアニフロルマブを SC 投与した際の安全性及び忍容性について述べる。

2.5.5.1 安全性データの収集及び解析

安全性解析対象集団は、治験薬の投与を少なくとも 1 回以上受けた全ての患者とした。日本人集団では、日本人 SLE 患者 26 例を安全性解析対象集団とした。

2.5.5.2 安全性の結果に関する評価

2.5.5.2.1 曝露

日本人集団では、アニフロルマブ 120 mg QW SC 投与の総曝露量は 9.81 人年であり、アニフロルマブ 120 mg QW SC 群とプラセボ群で同程度であった（表 10）。

表 10 投与期間（D3465C00001 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）：DB 投与期間

	Statistic	Anifrolumab 120mg N = 12	Placebo N = 14	Total N = 26
Total PYs of exposure		9.81	8.63	18.44
Duration (days)	N	12	14	26
	Mean	298.6	225.2	259.1
	SD	127.09	134.87	134.00
	Median	364.0	193.0	318.5
	Min	43	15	15
	Max	434	386	434

Exposure duration is calculated as: (Last dosing date + 28 days) – first dosing date + 1.
The total PY of exposure is the sum of duration of exposure (days) of all patients in the respective treatment group divided by 365.25 (days/year).
Source: Derived from Table 14.3.1.1jp, Module 5.3.5.1.

2.5.5.2.2 有害事象

2.5.5.2.2.1 DB 投与期間

日本人集団では、52 週間の DB 投与期間における有害事象の発現割合は、アニフロルマブ 120 mg QW SC 群で 83.3%（10/12 例）、プラセボ群で 78.6%（11/14 例）であった（表 11）。重度の有害事象又は重篤な有害事象は報告されなかった。

日本人集団では、治験薬の投与中止に至った有害事象は、[redacted] 群で [redacted] 例（基本語：関節リウマチ）に発現した。[redacted]群では治験薬の投与中止に至った有害事象は[redacted]。

日本人集団では、52 週間の DB 投与期間に死亡は報告されなかった。

表 11 有害事象の全般的な概要（D3465C00001 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）：DB 投与期間

	Anifrolumab 120mg N = 12			Placebo N = 14			
	n (%)	Exposure years	EAIR	n (%)	Exposure years	EAIR	EAIR (Anifrolumab - Placebo) (95% CI)
Any AE	10 (83.3)	1.3	764.12	11 (78.6)	3.6	303.68	460.44 (42.17, 1118.28)
Any SAE (including events with outcome = death)	0	9.8	0	0	8.6	0	0.00 (-44.50, 39.16)
Any SAE with outcome death	0	9.8	0	0	8.6	0	0.00 (-44.50, 39.16)
Any AE leading to discontinuation of IP	[redacted]						
Any possibly related AE	4 (33.3)	6.3	63.72	2 (14.3)	8.3	23.98	39.73 (-32.22, 142.03)
Any possibly related SAE	0	9.8	0	0	8.6	0	0.00 (-44.50, 39.16)
Any AE of severe intensity	0	9.8	0	0	8.6	0	0.00 (-44.50, 39.16)
Any AESI	[redacted]						
日和見感染以外の重篤な感染症	0	9.8	0	0	8.6	0	0.00 (-44.50, 39.16)
日和見感染	0	9.8	0	0	8.6	0	0.00 (-44.50, 39.16)
MACE (Adjudicated)	0	9.8	0	0	8.6	0	0.00 (-44.50, 39.16)

表 11 有害事象の全般的な概要（D3465C00001 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）：DB 投与期間

	Anifrolumab 120mg N = 12			Placebo N = 14			
	n (%)	Exposure years	EAIR	n (%)	Exposure years	EAIR	EAIR (Anifrolumab - Placebo) (95% CI)
悪性疾患	0	9.8	0	0	8.6	0	0.00 (-44.50, 39.16)
帯状疱疹	[redacted]						
結核（潜伏結核を含む）	0	9.8	0	0	8.6	0	0.00 (-44.50, 39.16)
注射部位反応	[redacted]						

EAIR (per 100-patient year) is defined as the sum of subjects with the event/[sum across subjects' time at risk for the event /(365.25)]*100, where time at risk is time to first event for subjects who experienced the event during the analysis period and time during the analysis period for subjects who do not experience the event. Confidence interval of the difference is constructed based on Miettinen and Nurminen method.
Possibly related is defined as reasonable possibility that the AE was caused by investigational product, as assessed by investigator.
Double-blind treatment period starts on the date of first study intervention and ends on 28 days following the date of last dose of double-blind study intervention for subjects who do not go into OLE or date of first dose of open-label treatment-1 for subjects who go into OLE.
Subjects with multiple occurrences in the same category are counted once per category regardless of the number of occurrences.
Source: Table 14.3.2.1.1jp, Module 5.3.5.1.

日本人集団では、52 週間の DB 投与期間 + 追跡調査期間に確認されたアニフロルマブ 120 mg QW SC 群の全般的な有害事象（注目すべき有害事象を含む）プロファイルは、52 週間の DB 投与期間に確認された有害事象プロファイルと概ね一貫していた（第 5 部 3.5.1 項 Japanese sub-population results 表 14.3.2.1.2jp、表 14.3.6.2.2jp、表 14.3.6.3.2jp 及び表 14.3.6.9jp 参照）。

日本人集団では、52 週間の DB 投与期間に過敏症又はアナフィラキシーは報告されなかった（第 5 部 3.5.1 項 Japanese sub-population results 表 14.3.6.4jp 参照）。

日本人集団では、52 週間の DB 投与期間のいずれの時点においても ADA 陽性を示した患者は報告されなかった（第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 表 14.2.12.6 参照）。

日本人集団では、[redacted] 群の [redacted] 例で治験薬の投与中止に至った有害事象が発現した（基本語：関節リウマチ）（第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 表 14.3.5.2 参照）。当該事象は、非重篤かつ中等度であり、治験責任（分担）医師により治験薬に関連なしと判断された（表 11 並びに第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 一覧表 16.2.7.1 及び Japanese sub-population results 表 14.3.2.2.4jp 参照）。

アニフロルマブ 120 mg QW SC 投与での全般的な有害事象プロファイルに関する追加所見

日本人集団では、[redacted] 群で 2 例以上に見られた有害事象（基本語）は、上咽頭炎、口腔咽頭痛、節足動物咬傷、浮動性めまい及びインフルエンザであった。このうち、節足動物咬傷、浮動性めまい及びインフルエンザは[redacted]群では[redacted]。

アニフロルマブ 120 mg QW SC 群で 2 例以上に見られた有害事象は全て治験責任（分担）医師により治験薬に関連なしと判断され（第 5 部 3.5.1 項 Japanese sub-population results 表 14.3.4.2.5jp 参照）、中等度のインフルエンザ 1 例を除き軽度であった（第 5 部 3.5.1 項 Japanese sub-population results 表 14.3.2.2.4jp 参照）。

日本人集団では、52 週間の DB 投与期間 + 追跡調査期間に確認されたアニフロルマブ 120 mg QW SC 群の器官別大分類及び基本語別の有害事象プロファイルは、52 週間の DB 投与期間に確認されたプロファイルと一貫していた（第 5 部 3.5.1 項 Japanese sub-population results 表 14.3.2.2.1jp 及び表 14.3.2.2.2jp 参照）。

注目すべき有害事象

日本人集団では、52 週間の DB 投与期間に日和見感染以外の重篤な感染症及び日和見感染は報告されなかった。

日本人集団では、帯状疱疹は[redacted]群で[redacted]例に発現した。当該事象は皮膚に局在し、非重篤かつ軽度であり、抗ウイルス薬療法により消失し、治験薬の投与中止には至らなかった（表 11 並びに第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 表 14.3.6.11、一覧表 16.2.4.3 及び一覧表 16.2.7.1 参照）。[redacted] 群では帯状疱疹は[redacted]。

日本人集団では、結核（潜伏結核を含む）、MACE 及び悪性疾患は報告されなかった。

日本人集団では、注射部位反応は[redacted]群で[redacted]例（基本語：注射部位紅斑）に発現した。[redacted] 群では注射部位反応は[redacted]（表 11）。

2.5.5.2.2.2 OLE 期間

日本人集団では、IA の DCO までにアニフロルマブ 120 mg QW SC 群において OLE 期間に確認された全般的な有害事象プロファイルは、52 週間の DB 投与期間に確認された有害事象プロファイルと一貫していた（第 5 部 3.5.1 項 Japanese sub-population results 表 14.3.2.1.3jp、表 14.3.2.1.6jp 及び表 14.3.2.2.5jp～表 14.3.2.2.8jp 参照）。

2.5.5.2.3 安全性に関するその他の情報

日本人集団では、投与群間比較又は全体集団との比較において、血液学的検査値のベースラインからの経時的変化に日本人特有の懸念は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 Japanese sub-population results 表 14.3.7.1.1jp 参照）。

日本人集団では、器官別大分類の血液およびリンパ系障害で血液学的検査に関連する有害事象が 2 例認められた（鉄欠乏性貧血［[redacted] 群］及び骨髄浮腫［[redacted]群］）（第 5 部 3.5.1 項 Japanese sub-population results 表 14.3.2.2.1jp 参照）。いずれも非重篤かつ軽度であり、治験責任（分担）医師により治験薬に関連なしと判断された（表 11 並びに第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 一覧表 16.2.7.1 及び Japanese sub-population results 表 14.3.2.2.4jp 参照）。

日本人集団では、投与群間比較又は全体集団との比較において、血液生化学検査値のベースラインからの経時的変化に日本人特有の懸念は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 Japanese sub-population results 表 14.3.7.2.1jp 参照）。

日本人集団では、52 週間の DB 投与期間中に血液生化学検査に関連する有害事象は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 Japanese sub-population results 表 14.3.2.2.1jp 参照）。

日本人集団では、投与群間比較又は全体集団との比較において、52 週間の DB 投与期間中の尿検査値のベースラインからの経時的変化に日本人特有の懸念は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 Japanese sub-population results 表 14.3.7.6.1jp 及び表 14.3.7.6.2jp 参照）。

日本人集団では、投与群間比較又は全体集団との比較において、バイタルサインの経時的変化に日本人特有の懸念は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 Japanese sub-population results 表 14.3.8.1jp 参照）。ベースラインに心電図評価を実施し、かつ DB 投与期間中にベースライン後評価を少なくとも 1 回実施した全ての日本人患者では、ベースラインの心電図は正常であり、かつ第 52 週の心電図も正常であった（第 5 部 3.5.1 項 Japanese sub-population results 表 14.3.10.3jp 参照）。

2.5.5.2.4 部分集団における安全性

本概括評価の本体の 2.5.5.2.4 項を参照されたい。

2.5.5.2.5 SC 投与試験及び IV 投与試験における副作用

本概括評価の本体の 2.5.5.2.5 項を参照されたい。

2.5.5.3 市販後安全性報告

本邦では、2021 年 9 月 27 日に「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承認されている。国内市販後における安全性情報のまとめは、第 5 回安全性定期報告（調査単位期間：20■ 年 ▮ 月 ■ 日～20■ 年 ▮ 月 ■ 日、20■ 年 ■ 月 ■ 日提出）に記載したとおりである。なお、「関節痛」については、添付文書の 11.2 項 その他の副作用に追記予定である。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

本概括評価の本体の 2.5.6 項を参照されたい。

2.5.6.1 治療内容

本概括評価の本体の 2.5.6.1 項を参照されたい。

2.5.6.2 ベネフィット

日本人集団では、主要評価項目及び重要な副次的評価項目は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 120 mg QW SC 群で数値的な改善を示さなかった。しかしながら、患者数が限られており（FAS：日本人集団 14 例、全体集団 220 例）、日本人集団の結果の信頼区間（CI）は広くなったものの、全体集団の治療効果と重複していた。一方、日本が参加した IV 投与 04 試験（D3461C00004 試験）において、プラセボ群と比較したアニフロルマブ群の第 52 週時点での BICLA 達成率は、全体集団（362 例）と比較して日本人集団（43 例）で数値的に高かった（Tanaka et al 2023）。投与経路を IV 投与から SC 投与に変更することにより、有効性に民族差

が生じることを裏付ける強力なエビデンスはない。したがって、TULIP SC 試験の日本人集団の有効性評価で得られた結果は日本人集団におけるアニフロルマブ 120 mg QW SC 投与の有効性を否定するものではないと考えられた。

2.5.6.3　リスク

日本人集団での安全性プロファイルは、全体集団と概ね一貫していた。全体集団と比較して、日本人集団に特有の安全性に関する懸念は認められなかった。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

有効性評価において数値的に良好な結果は得られなかったものの、安全性又は忍容性に関する懸念は認められず、日本人患者においても全体集団で認められた良好なベネフィット・リスクバランスが得られる可能性は否定されるものではないと考えた。

2.5.7　参考文献

Tanaka et al 2023

Tanaka Y, Atsumi T, Okada M, Miyamura T, Ishii T, Nishiyama S, et al. The efficacy and safety of anifrolumab in Japanese patients with systemic lupus erythematosus: TULIP-2 subanalysis. Mod Rheumatol. 2023; 33(1):134-44.