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：■

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法
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 4
生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要で参照する臨床試験 6
2.7.1.1　背景及び概観 7
2.7.1.1.1　緒言 7
2.7.1.1.2　原薬及び製剤に関する *in vitro* 試験 7
2.7.1.1.2.1　原薬 7
2.7.1.1.2.2　製剤開発 7
2.7.1.1.3　第 I 相生物薬剤学試験 7
2.7.1.1.4　分析法 8
2.7.1.1.4.1　原薬及び製剤の分析法 8
2.7.1.1.4.2　生体試料分析法 8
2.7.1.1.4.2.1　血清中アニフロルマブ濃度の生体試料分析法 8
2.7.1.1.4.2.2　4 遺伝子の I 型 IFNGS スコアの評価のための生体試料分析法 9
2.7.1.1.4.2.3　21 遺伝子の I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーの評価のための生体試料分析法 9
2.7.1.1.4.2.4　アニフロルマブに対する ADA の評価のための生体試料分析法 10
2.7.1.1.4.2.5　ADA 反応の中和活性の *in vitro* 評価 13
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 15
2.7.1.2.1　試験の一覧表 15
2.7.1.2.2　個々の試験の叙述 15
2.7.1.2.2.1　APFS/AI PK 比較試験（D3465C00002 試験） 15
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 17
2.7.1.4　付録 18
2.7.1.4.1　PK、PD 及び ADA の評価を行った臨床試験の要約 18
2.7.1.4.2　第 I 相生物薬剤学試験の要約 19
2.7.1.4.3　解析方法の要約 20
2.7.1.4.4　分析法の性能特性の要約 22

表目次

表 1　血清中アニフロルマブ濃度のための生体試料分析法に関する情報 9
表 2　APFS/AI PK 比較試験及び TULIP SC 試験の ADA の生体試料分析法に関する情報 11
表 3　PK/PD 試験の ADA の生体試料分析法に関する情報 12
表 4　アニフロルマブに対する nAb の生体試料分析法に関するライフサイクル情報 . 14

表 5　アニフロルマブの臨床試験の概要（PK、PD 及び ADA 評価を含む）..... 18
表 6　バイオアベイラビリティ試験の要約..... 19
表 7　各治験実施計画書で使用した分析法及び試験のバリデーション報告書の概要（PK、PD 及び ADA 評価を含む）..... 20
表 8　ヒト血清中アニフロルマブの分析法の要約（[redacted]社プロジェクト REWL2、REWL5 及び REWL7-方法 ICD 622）..... 22
表 9　ヒト血清中 ADA 分析法の要約（[redacted]社プロジェクト RQGJ2-方法 ICDIM 516）..... 26
表 10　ヒト血清中 ADA 分析法の要約（[redacted]社プロジェクト REWM2-方法 ICDIM 235）..... 30
表 11　ヒト血清中 nAb 分析法の要約（[redacted]社プロジェクト REWN2 及び REWN3-方法 ICDIM 236）..... 32

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
ADA	Anti-drug antibody(ies)：抗薬物抗体
AI	Autoinjector：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
CL/F	Apparent total body clearance of drug after extravascular administration：血管外投与後の見かけの全身クリアランス
C_{max}	Observed maximum concentration：最高血清中濃度
CP	Cut point：カットポイント
CV	Coefficient of variation：変動係数
ECL	Electrochemiluminescent：電気化学発光
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
IgG1κ	Immunoglobulin G1 kappa：免疫グロブリン G1κ
IV	Intravenous(ly)：静脈内
LLOQ	Lower limit of quantification：定量下限
mAb	Monoclonal antibody：モノクローナル抗体
MRT_{inf}	Mean residence time from time zero to infinity：投与後 0 時間から無限大時間で算出した平均滞留時間
MSD	Meso Scale Discovery
MSD-SA	MSD streptavidin：ストレプトアビジンでコーティングした MSD 社のマイクロプレート
nAb	Neutralizing antibody：中和抗体
PD	Pharmacodynamic(s)：薬力学
PK	Pharmacokinetic(s)：薬物動態
RLU	Relative light units：相対光単位
S/N	Signal-to-noise ratio：シグナルの比
SC	Subcutaneous：皮下
SCP	Screening cut point：スクリーニングカットポイント
SLE	Systemic lupus erythematosus：全身性エリテマトーデス
$t_{1/2}$	Half-life：消失半減期
t_{last}	Time at the last measurable concentration：血清中濃度が定量可能な最終時間
TM	Triple mutation：3 つのアミノ酸変異
t_{max}	Time at the maximum concentration：最高血清中濃度到達時間
ULOQ	Upper limit of quantification：定量上限

略語及び専門用語	用語の説明
V_z/F	Apparent volume of distribution following extravascular administration (based on terminal phase)：終末相における見かけの分布容積

生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要で参照する臨床試験

本概要で参照する臨床試験及び第 5 部内の記載場所を以下に示す。

Study	Title	Location in Module 5
TULIP SC (D3465C00001)[a]	A Multicentre, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Subcutaneous Anifrolumab in Adult Patients with Systemic Lupus Erythematosus	see Module 5.3.5.1
Device PK bridging study (D3465C00002)[b]	A Multicenter, Randomized, Open-label, Parallel Phase I Comparability Study of Anifrolumab Administered using Accessorized Pre-Filled Syringe (APFS) or Autoinjector (AI) in Healthy Volunteers	see Module 5.3.3.1
PK/PD study (D3461C00008)	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 2 Study Characterizing the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Anifrolumab Following Subcutaneous Administration in Adult Systemic Lupus Erythematosus Subjects with Type I Interferon Test High Result and Active Skin Manifestations	see Module 5.3.4.2
Additional Reports		
Serum Anifrolumab Concentrations		
TULIP SC and device PK bridging study	ICD 622 Method Validation Report (REWL2)	see initial anifrolumab SLE application Module 5.3.1.4
TULIP SC and device PK bridging study	ICD 622 Method Validation Report Addendum 1 (REWL5)	see initial anifrolumab SLE application Module 5.3.1.4
TULIP SC and device PK bridging study	ICD 622 Method Validation Report Addendum 3 (REWL7)	see Module 5.3.1.4
TULIP SC and device PK bridging study	Method Validation Report (CTVR-0059)	see initial anifrolumab SLE application Module 5.3.1.4
Anti-drug Antibodies to Anifrolumab		
PK/PD Study 08	ICDIM 235 Method Validation Report Addendum 1 (REWM2)	see Module 5.3.1.4
PK/PD Study 08	ICDIM 235 Method Validation Report Addendum 1 Amendment 1 (REWM2)	see Module 5.3.1.4
PK/PD Study 08	ICDIM 235 Method Validation Report Addendum 2 (REWM2)	see Module 5.3.1.4
TULIP SC and device PK bridging study	ICDIM 516 Method Validation Report (RQGJ2)	see Module 5.3.1.4
Neutralizing Activity of Anti-drug Antibody Responses		
TULIP SC and device PK bridging study	ICDIM 236 Method Validation Report (REWN2)	see Module 5.3.1.4
TULIP SC and device PK bridging study	ICDIM 236 Method Validation Report Addendum 1 (REWN3)	see Module 5.3.1.4

[a] For Bioanalytical Reports RRLO, RRLP, and RRLR, see Appendix 16.1.13, D3465C00001 CSR, Module 5.3.5.1.

[b] For Bioanalytical Reports RWOC, RWOD, and RWOE, see Appendix 16.1.13, D3465C00002 CSR, Module 5.3.3.1.

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 緒言

「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））」は、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。アニフロルマブは現在、IV 投与で既承認の効能及び効果に対する SC 投与の評価を行っている。

アニフロルマブ（遺伝子組換え）（以下、アニフロルマブ）は IFNAR1 に対するヒト IgG1κ mAb である。アニフロルマブは同一の軽鎖 2 本と同一の重鎖 2 本で構成され、全体の分子量は約 148 kDa である。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。アニフロルマブの作用機序の詳細は、初回申請時資料 非臨床試験の概要文及び概要表 2.6.1.2.2 項を参照のこと。

アニフロルマブ原薬及び製剤開発については 2.7.1.1.2 項に示す。SC 投与の臨床開発プログラムで使用した分析法は 2.7.1.1.4 項に示す。

2.7.1.1.2 原薬及び製剤に関する *in vitro* 試験

2.7.1.1.2.1 原薬

アニフロルマブ原薬の開発の詳細は、初回申請時資料 第 3 部 2.S.2.6.3 項を参照のこと。臨床試験である PK/PD 試験（D3461C00008 試験）、device PK bridging study（以下、APFS/AI PK 比較試験）（D3465C00002 試験）及び TULIP SC 試験（D3465C00001 試験）は、[redacted] に従って製造された原薬由来製剤を用いて実施された。

2.7.1.1.2.2 製剤開発

アニフロルマブ製剤の開発の詳細は、本申請資料 第 3 部 2.P.2.3.3 項に示す。臨床試験である PK/PD 試験は、[redacted] に従って製造された製剤を用いて実施された。臨床試験である APFS/AI PK 比較試験及び TULIP SC 試験は、[redacted] に従って製造された製剤を用いて実施された。

アニフロルマブ製剤は、SC 投与用として APFS 又は AI に無菌的に 150 mg/mL 注射液を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。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 α,α-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。アニフロルマブ 150 mg/mL 製剤に変更はなかった。

2.7.1.1.3 第 I 相生物薬剤学試験

第 I 相 APFS/AI PK 比較試験の結果から、APFS 又は AI を用いた投与後のアニフロルマブの全身曝露量は同等であり、さらに、注射部位又は体重カテゴリーにかかわらず、アニフロルマブの全身曝露量が同程度であることが示された。試験デザイン、目的及び APFS/AI PK 比較試験の PK の結果の詳細は、2.7.1.2.2.1 項及び D3465C00002 試験の治験総括報告書を参照のこと。

2.7.1.1.4　分析法

2.7.1.1.4.1　原薬及び製剤の分析法

原薬及び製剤を評価するための分析法を第 3 部に示す（それぞれ初回申請時資料 第 3 部 2.S.4.2 項及び本申請資料 第 3 部 2.P.5.2 項を参照）。

2.7.1.1.4.2　生体試料分析法

臨床試験では、アニフロルマブの血清中濃度を測定するために生体試料分析を実施した（2.7.1.1.4.2.1 項）。さらに、アニフロルマブに対する ADA 及び nAb も測定した（それぞれ 2.7.1.1.4.2.4 項及び 2.7.1.1.4.2.5 項）。

分析法及び試験のバリデーション報告書の概要を、治験実施計画書ごとに付録の表 7 に示す。ヒト血清中アニフロルマブ濃度、アニフロルマブに対する ADA 及び nAb の分析法の要約を付録の表 8 から表 11 に示す。

2.7.1.1.4.2.1　血清中アニフロルマブ濃度の生体試料分析法

I 型 IFNGS スコアが高値で、活動性の皮膚症状を有する SLE 患者を対象とした第 II 相試験（PK/PD 試験）、健康被験者を対象とした第 I 相試験（APFS/AI PK 比較試験）及び中等症から重症の SLE 患者を対象とした第 III 相試験（TULIP SC 試験）の血清中アニフロルマブ濃度評価用の血液試料を、各治験実施計画書で設定したスケジュール（付録の表 5 を参照）に従い採取した。これらの試験の試料として血清を用いた。

LLOQ が 20.0 ng/mL、検量線の範囲（LLOQ～ULOQ）が 20.0～1280 ng/mL、最低希釈率が 1：10 の MSD 社の技術を採用した ECL 免疫測定法（ICD 622）は、MedImmune 社によってバリデーションを実施し（1 MedImmune Way, Gaithersburg, Maryland 20878, USA Method Validation Report［CTVR-0059］）、[redacted] 社に移管して再バリデーションを実施した（[redacted], [redacted], [redacted], USA; ICD 622 Method Validation Report［REWL2］及び ICD 622 Method Validation Report Addendum 1［REWL5］）。詳細は初回申請時資料 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。その後、本分析法のバリデーション報告書の補遺が発行された（ICD 622 Method Validation Report Addendum 3［REWL7］）。バリデーションは、SLE 患者の試料を用い、アッセイの真度、直線性、精度、特異性及び選択性、並びにヒト血清中アニフロルマブの短期及び長期安定性を評価した。ULOQ を超える試料の希釈の妥当性、高濃度でのフック効果、ADA 干渉の可能性及びアッセイの頑健性も検討した。ヒト血清中アニフロルマブの分析法の要約を付録の表 8 に示す。

この分析法では、ストレプトアビジンでコーティングした MSD 社のプレートにビオチン標識 IFNAR1 を固定することによりアニフロルマブ（結晶性フラグメント領域［Fc 領域］の 9D4 の TM を含む I 型可溶性 IFNAR1 に対する完全ヒト IgG1κ mAb）を捕捉した。捕捉したアニフロルマブは、TM に直接結合するルテニウム（sulfo-TAG）標識 mAb を用いて検出した。ウェル内の免疫複合体を MSD read buffer で処理し、プレートを MSD SECTOR S 600 plate reader 上に置いた。プレートに埋め込まれた電極に電流を流すと、sulfo-TAG 標識した抗 TM（TAG-anti-TM）上のルテニウムが化学発光を起こし、ECL シグナルとして測定した。ECL シグナル（RLU で測定）は、ウェル内に存在するビオチン標識 IFNAR1／アニフロルマブ／TAG-anti-TM 複合体の量に比例した。試料中のアニフロルマブ濃度は、ECL カウントとアニフロルマブの濃度の関係を $1/response^2$ の重み付けで当てはめた 5 パラメータ回帰を用い、ヒト血清から調整した標準曲線からの内挿によって算出した。

血清中アニフロルマブ濃度のための生体試料分析法に関する情報を表 1 に要約する。MedImmune 社のバリデーションに関する情報は、初回申請時資料 第 5 部 3.1.4 項 Method Validation Report（CTVR-0059）を参照のこと。

表 1　　血清中アニフロルマブ濃度のための生体試料分析法に関する情報

	Method validation 1
Analyte name	Anifrolumab
Validation type	Full validation
eCTD reference number	N/A
Method ID	ICD 622
Duration of time method is in use	[redacted] 20[redacted] to current
Bioanalytical site	[redacted]
Matrix	Human serum
Platform	MSD-ECL
Format	Immunoassay
Stock reference, lot number, expiration date	Anifrolumab: Lot No. [redacted] Re-evaluation Date: [redacted] 20[redacted]
Calibration range from the LLOQ to the ULOQ	20.0–1280 ng/mL
Matrix study population	SLE
Link to reports and applicable amendments [a]	REWL2 REWL5 – addendum1 REWL7 – addendum 3
Synopsis of amendment history	REWL5: validation of the TECAN EVO workstation REWL7: Freeze/thaw stability and analyte stability in frozen matrix

[a] ICD 622 Method Validation Report (REWL2), initial anifrolumab SLE application Module 5.3.1.4;
ICD 622 Method Validation Report addendum 1 (REWL5), initial anifrolumab SLE application Module 5.3.1.4;
ICD 622 Method Validation Report addendum 3(REWL7), Module 5.3.1.4.

2.7.1.1.4.2.2　4 遺伝子の I 型 IFNGS スコアの評価のための生体試料分析法

4 遺伝子の I 型 IFNGS スコアの評価のために、TULIP SC 試験で用いた生体試料分析法は、初回申請時と同様である。詳細は、初回申請時資料 第 5 部 3.1.4 項 Method Validation Report140029、DHF-11-1023-DOU-050-01 及び DHF-150-DOU-060-01、並びに本申請資料 Concordance Study Report DHF-11-1023-1-VER-005 を参照のこと。この情報の要約については、初回申請時資料 生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1.1.2.2.2 項を参照のこと。

2.7.1.1.4.2.3　21 遺伝子の I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーの評価のための生体試料分析法

21 遺伝子の I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーの評価のために、TULIP SC 試験で用いた生体試料分析法は、初回申請時と同様である。詳細は、初回申請時資料 第 5 部 3.1.4 項 Method Validation Report JA01693 及び 1080805 を参照のこと。この情報の要約については、初回申請時資料 生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1.1.2.2.3 項を参照のこと。

2.7.1.1.4.2.4　アニフロルマブに対する ADA の評価のための生体試料分析法

ADA 評価用の血液試料は、PK/PD 試験、APFS/AI PK 比較試験及び TULIP SC 試験の治験実施計画書で設定したスケジュール（付録の表 5 を参照）に従い採取した。これらの試験の試料として血清を用いた。

アニフロルマブに対する ADA 反応の評価には、バリデーション済みの検出（スクリーニングアッセイ）、特異性の確認（特異性確認アッセイ）及び半定量的な抗体価測定（抗体価アッセイ）の 3 段階で ADA を評価した。その後、ADA 陽性が確認された試料を用いて、nAb 分析法により *in vitro* における中和活性を評価した。

アニフロルマブを SC 投与した被験者から得られた全ての血液試料に、スクリーニングアッセイを実施した。この方法では、試料、陽性対照及び陰性対照を酸で前処理し、ビオチン標識アニフロルマブとインキュベートした。ADA が存在する場合は、ビオチン標識アニフロルマブと結合した。その後、ストレプトアビジンでコーティングしたプレート上で試料をインキュベートし、ヒト血清中に存在する ADA をプレートに捕捉した。次に ADA を酸で溶出させ、ビオチン標識アニフロルマブ及び sulfo-TAG-アニフロルマブをインキュベートして複合体を形成した。この複合体はブロッキングした MSD-SA プレートに結合しており、電圧をかけると発生する化学発光シグナルによって検出された。得られた ECL シグナル（又は RLU）は、ヒト血清中に存在する ADA の量に比例した。ECL の平均値が各プレートで設定されている ECL の CP 以上であった場合に、スクリーニングアッセイで、試料は ADA 陽性の可能性があると判断した。各プレートの CP は以下の式を用いて算出した。

$$Plate\ specific\ CP = Mean\ NC\ ECL\ Value\ \times SCP$$

ADA 陽性の可能性がある試料を、特異性確認アッセイで再評価した。ここでは、陽性反応がアニフロルマブに特異的かどうかを確認するため、過剰量のアニフロルマブ存在下又は非存在下で試料を測定した。各試料における阻害率（%）を以下の式で算出し、阻害率が特異性確認アッセイの CP 以上の場合に、ADA 陽性反応の特異性が確認されたと判定した。

$$\%\ Inhibition = \left(1 - \frac{\text{Mean ECL with anifrolumab}}{\text{Mean ECL without anifrolumab}}\right) \times 100$$

抗体価アッセイは、ADA 陽性反応の特異性が確認された試料に対して実施した。陽性試料を段階希釈し、陰性反応を示すまで繰り返した。

[redacted] 社が開発・バリデーションした ECL 液相ブリッジング法を用いて、APFS/AI PK 比較試験及び TULIP SC 試験で得られた試料を分析した（表 2）。詳細は、第 5 部 3.1.4 項 ICDIM 516 Method Validation Report（RQGJ2）を参照のこと。この方法は、前述した 3 段階の分析法の原則に従っている。ICDIM 516 の方法で得られたデータでは、ADA 陰性試料の抗体価は「<40」であり、ADA 陽性反応の特異性が確認された試料は、抗体価に最低希釈率を乗じたもの（すなわち 40、80、160、320 など）と報告された。

[redacted] 社が開発・バリデーションした ECL 液相ブリッジング法を用いて、PK/PD 試験で得られた試料を分析した（表 3）。詳細は、第 5 部 3.1.4 項 ICDIM 235 Method Validation Report（REWM2）Addendum 1 を参照のこと。この方法は、前述した 3 段階の分析法の原則に従っている。ICDIM 235 の方法で得られたデータでは、ADA 陰性試料の抗体価は「<30」であり、ADA 陽性反応の特異性が確認された試料は、抗体価に最低希釈率を乗じたもの（すなわち 30、60、120、240 など）と報告された。

ADA のスクリーニング及び特異性確認のための CP 係数の決定と [redacted] 社がバリデーションした ECL 免疫測定法

APFS/AI PK 比較試験及び TULIP SC 試験を支持するために、[redacted] 社が実施した分析では、SCP の決定に用いたデータは、バランスのとれたアッセイデザインに従って、6 つの異なるアッセイで試験した 80 のヒト血清試料（50 の正常及び 30 の SLE 試料）から得られた 480 の S/N 値で構成されていた。S/N 反応のうち 7 つが外れ値として特定され、最終パネルで除外された。全体では、ランダム効果モデルを用いたノンパラメトリック法（Zhang et al 2020）に従って、473 の標準化 S/N 値から SCP を算出し、最終的な SCP は偽陽性率 5%で 1.10 と決定し、抗体価測定の CP 係数は偽陽性率 1%で 1.27 と決定した。詳細は、第 5 部 3.1.4 項 ICDIM 516 Method Validation Report（RQGJ2） Appendix D を参照のこと。

特異性確認のための CP の決定に用いたデータは、バランスのとれたアッセイデザインに従って、6 つの異なるアッセイで試験した 80 のヒト血清試料（50 の正常及び 30 の SLE 試料）から得られた 480 の阻害値（%）で構成されていた。12 の試料が外れ値として特定され、最終パネルから除外された。全体として、ランダム効果モデルを用いたノンパラメトリック法（Zhang et al 2020）に従って、468 の阻害値（%）から特異性確認のための CP 係数を算出し、最終的な特異性確認のための CP 係数は偽陽性率 1%で 18.9%と決定した。詳細は、第 5 部 3.1.4 項 ICDIM 516 Method Validation Report（RQGJ2） Appendix D を参照のこと。

PK/PD 試験を支持するために、[redacted] 社が実施した分析では、SCP の決定に用いたデータは、バランスのとれたアッセイデザインに従って、6 つの異なるアッセイで試験した 419 の SLE のヒト血清試料から得られた 419 の S/N 値で構成されていた。S/N 反応のうち 14 が外れ値として特定され、最終パネルで除外された。全体では、ノンパラメトリック法に従って、405 の対数変換した S/N 値から SCP を算出し、最終的な SCP は偽陽性率 5%で 1.30 と決定した。詳細は、第 5 部 3.1.4 項 ICDIM 235 Method Validation Report（REWM2） Addendum 2 Appendix 6 を参照のこと。

特異性確認のための CP の決定に用いたデータは、バランスのとれたアッセイデザインに従って、6 つの異なるアッセイで試験した SLE のヒト血清試料から得られた 419 の阻害値（%）で構成されていた。25 の試料が外れ値として特定され、最終パネルから除外された。全体として、ノンパラメトリック法に従って、394 の阻害値（%）から特異性確認のための CP 係数を算出し、最終的な特異性確認のための CP 係数は偽陽性率 1%で 35.7%と決定した。詳細は、第 5 部 3.1.4 項 ICDIM 235 Method Validation Report（REWM2） Addendum 2 Appendix 7 を参照のこと。

PK/PD 試験、APFS/AI PK 比較試験及び TULIP SC 試験を支持する最新の ADA の生体試料分析法（感度及び drug tolerance を含む）に関する情報を表 2 及び表 3 に要約する。ADA の生体試料分析法のライフサイクルに関する情報（感度及び drug tolerance を含む）の詳細は、臨床薬理試験 2.7.2 項の表 5 を参照のこと。

表 2　　APFS/AI PK 比較試験及び TULIP SC 試験の ADA の生体試料分析法に関する情報

	Method validation 4
Analyte name	Anti-anifrolumab antibody
Validation type	Full Validation
eCTD reference number	Not applicable
Method ID	ICDIM 516
Duration of time method is in use	[redacted] 20[redacted] to current
Bioanalytical site	[redacted]
Matrix	Human serum

表 2　　APFS/AI PK 比較試験及び TULIP SC 試験の ADA の生体試料分析法に関する情報

	Method validation 4
Platform	ECL-MSD
Format	Immunoassay
Stock reference, lot number, expiration date	Anifrolumab: Lot No. [redacted] Re-evaluation Date: [redacted] 20[redacted]
Assay sensitivity	Screening: 5.90 ng/mL Confirmatory: 8.91 ng/mL
Assay cut points/FPR %	Screening (SCP) 1.10 S/N (5% FPR) Confirmatory Inhibition: 18.9% Titration: 1.27 S/N (1% FPR)
Assay drug tolerance	Screening: 100 and 2500 ng/mL antibody for up to 500 µg/mL of anifrolumab and 20.0 ng/mL antibody for up to 100 µg/mL of anifrolumab Confirmatory:100 and 2500 ng/mL antibody for up to 500 µg/mL of anifrolumab and 20.0 ng/mL antibody for up to 100 µg/mL of anifrolumab
Matrix study population	SLE
Link to reports and applicable amendments [a]	RQGJ2
Synopsis of amendment history	Not applicable

[a] ICDIM 516 Method Validation Report (RQGJ2), Module 5.3.1.4.

表 3　　PK/PD 試験の ADA の生体試料分析法に関する情報

	Method validation
Analyte name	Anti-anifrolumab antibody
Validation type	Full Validation
eCTD reference number	Not applicable
Method ID	ICDIM 235
Duration of time method is in use	[redacted] 20[redacted] to present
Bioanalytical site	[redacted]
Matrix	Human serum
Platform	ECL-MSD
Format	Immunoassay
Stock reference, lot number, expiration date	Anifrolumab: Lot No. [redacted] Re-evaluation Date: [redacted] 20[redacted]
Assay sensitivity	18.2 ng/mL screening assay 16.9 ng/mL confirmatory assay
Assay cut points/FPR %	Screening (SCP) 1.30 S/N (5% FPR) Confirmatory Inhibition: 35.7% (1% FPR)
Assay drug tolerance	125 ng/mL pAb detected and confirmed positive in the presence of 25.0 µg/mL drug
Matrix study population	SLE

表 3 PK/PD 試験の ADA の生体試料分析法に関する情報

	Method validation
Link to reports and applicable amendments	REWM2 Addendum 1 REWM2 Addendum 1 Amendment 1REWM2 Addendum 2
Synopsis of amendment history	REWM2 Addendum 1 1. Report results for selectivity in the confirmatory assay (see Section 9.15) 2. Correct errors in inter-assay precision Table 12-19, Table 12-20, and Table 12-21 that listed incorrect data for HPC in run 53REWM2 3. Update final assay acceptance criteria (calculations shown in Table 12-19) and move the description to the robustness section (see Section 9.6) 4. Evaluate all runs based on 20.0% precision criteria 5. Evaluate all validation data using the screening in-study CP of 1.30 and the confirmatory in-study CP of 35.7% inhibition 6. Update the Conclusion section 7. List additional SLE individuals in the Critical Reagent table REWM2 Addendum 1 Amendment 1: Correction of an error in the concentration units in the Average Detection Level column headers. REWM2 Addendum 2: In-Study Screening and Confirmatory Cut point determination

PK/PD 試験、APFS/AI PK 比較試験及び TULIP SC 試験の ADA 測定性能の評価

PK/PD 試験、APFS/AI PK 比較試験及び TULIP SC 試験では、各測定のアッセイコントロール値を追跡する傾向分析プロセスを実施することにより、ADA アッセイ（スクリーニング、特異性確認及び抗体価測定）の性能をモニタリングした。ヒト血清中 ADA の分析法の要約を付録の表 9 及び表 10 に示す。これらの対照比の精度（%CV）、陰性対照及び陽性対照試料のロット間の精度（%CV）、並びに測定失敗となる発生率の低さは、測定性能が安定していることを示している。

PK/PD 試験、APFS/AI PK 比較試験及び TULIP SC 試験の ADA 測定性能の評価の詳細は、PK/PD 試験、APFS/AI PK 比較試験及び TULIP SC 試験の ADA の生体試料分析報告書に記載されている（第 5 部 3.4.2 項 D3461C00008 試験の治験総括報告書 Appendix 16.1.13、第 5 部 3.3.1 項 D3465C00002 試験の治験総括報告書 Appendix 16.1.13 及び第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 Appendix 16.1.13 を参照）。

2.7.1.1.4.2.5 ADA 反応の中和活性の *in vitro* 評価

In vitro での中和活性評価のための血液試料は、PK/PD 試験、APFS/AI PK 比較試験及び TULIP SC 試験の治験実施計画書で設定したスケジュール（付録の表 5 を参照）に従い採取した。これらの試験の nAb 評価用試料として血清を用いた。アニフロルマブに対する ADA 陽性が確認された全ての試料について、バリデーション済みの MSD 社の ECL 免疫測定法を用いて、ADA の *in vitro* での中和活性を評価した。

[redacted]社が開発・バリデーションした競合的リガンド結合測定法を用いて、PK/PD 試験、APFS/AI PK 比較試験及び TULIP SC 試験から得られた試料を分析した（表 4）。詳細は、第 5 部 3.1.4 項 ICDIM 236 Method Validation Report（REWN2）及び ICDIM 236 Method Validation Report Addendum 1（REWN3）を参照のこと。本分析法は、段階的な免疫測定法であり、ビオチン標識アニフロルマブを捕捉用に、sulfo-TAG 標識 IFNAR1 を検出用に用いた。この分析では、ビオチン標識アニフロルマブ（捕捉用試薬）を MSD-SA プレートにコーティングした。プレートを洗浄してブロッキングした後、アニフロルマブ：ADA 複合体を破壊するために、対照試料及び検討試料を 300 mM の酢酸で 1：10 の割合で 30 分間希釈した。次にポリプロピレンプレート上で、酢酸で処理した試料と、pH9.5 の 0.2M トリス塩酸緩衝液（1：3 希釈）を中和し、約 2 分間混合した。中和した試料のインキュベーションが完了する前に、ブロッキングした MSD-SA プレートを洗浄し、試料をプレート上に移した。1 時間のインキュベーションの間に、試料中のアニフロルマブに対する nAb をビオチン標識アニフロルマブに結合させた。培養後、プレートを洗浄し、sulfo-TAG 標識 IFNAR1（検出液）を加え 1 時間培養した。結合していない反応物質を除去するために洗浄した後、トリプロピルアミンを含む MSD read buffer をウェルに添加し、プレートを MSD SECTOR S600 装置上に置いて、ECL シグナルを生成及び測定した。生成したシグナルは、試料中に存在する nAb の量に反比例した。試料の反応を RLU で測定し、各プレートの CP の RLU 値と比較した。CP よりも高い値の試料は、アニフロルマブに対する nAb が「陰性」と報告された。CP 以下の値を示した試料は nAb 陽性と判断した。

[redacted]社がバリデーションしたリガンド結合中和抗体測定法のための CP 係数の決定

PK/PD 試験、APFS/AI PK 比較試験及び TULIP SC 試験を支持するために[redacted]社で実施された分析では、施設ごとのバリデーションにおいて、50 の未治療 SLE 患者の血清試料を用いて、リガンド結合中和抗体測定法のための CP 係数を統計学的に決定し、評価した。50 の試料から得られた 200 の値の併合データセットに基づき、バリデーション中にパラメトリックアプローチを用いて CP 係数は 0.88（12%のシグナル阻害）と統計学的に決定した（第 5 部 3.1.4 項 ICDIM 236 Method Validation Report［REWN2］ Appendix 6 を参照）。

アニフロルマブに対する nAb の生体試料分析法における感度及び drug tolerance を含むライフサイクル情報を表 4 に要約する。

表 4　　アニフロルマブに対する nAb の生体試料分析法に関するライフサイクル情報

	Method validation 1
Analyte name	Neutralizing antibodies to anifrolumab
Validation type	Full validation
eCTD reference number	N/A
Method ID	ICDIM 236
Duration of time method is in use	[redacted] 20[redacted] to current
Bioanalytical site	[redacted]
Matrix	Human serum
Platform	ECL-MSD
Format	Immunoassay
Stock reference, lot number, expiration date	Anifrolumab: Lot No. [redacted] Re-evaluation Date: [redacted] 20[redacted]
Assay sensitivity	≤ 115 ng/mL
Assay cut points/FPR %	0.88 S/N (1% FPR)

表 4 アニフロルマブに対する nAb の生体試料分析法に関するライフサイクル情報

	Method validation 1
Assay drug tolerance	250 ng/mL antibody for up to 0.1 µg/mL of anifrolumab 500 ng/mL antibody for up to 0.2 µg/mL of anifrolumab 1000 ng/mL antibody for up to 1 µg/mL of anifrolumab 10,000 ng/mL antibody for up to 10 µg/mL of anifrolumab
Matrix study population	SLE
Link to reports and applicable amendments [a]	REWN2 REWN3 – addendum 1
Synopsis of amendment history	REWN3: Selectivity and assay cut point

[a] ICDIM 236 Method Validation Report (REWN2), Module 5.3.1.4.
ICDIM 236 Method Validation Report Addendum 1(REWN3), Module 5.3.1.4

PK/PD 試験、APFS/AI PK 比較試験及び TULIP SC 試験の *in vitro* での nAb 測定性能の評価

PK/PD 試験、APFS/AI PK 比較試験及び TULIP SC 試験では、各測定のアッセイコントロール値を追跡する傾向分析プロセスを実施することにより、*in vitro* での nAb アッセイ（スクリーニング、特異性確認及び抗体価測定）の性能をモニタリングした。ヒト血清中抗アニフロルマブ nAb 分析法の要約を付録の表 11 に示す。これらの対照比の精度（%CV）、陰性対照及び陽性対照試料のロット間の精度（%CV）、並びに測定失敗となる発生率の低さは、測定性能が安定していることを示す。

PK/PD 試験、第 I 相 APFS/AI PK 比較試験及び TULIP SC 試験における nAb 測定性能の完全な評価については、それぞれの nAb の生体試料分析報告書に記載されている（第 5 部 3.4.2 項 D3461C00008 試験の治験総括報告書 Appendix 16.1.13、第 5 部 3.3.1 項 D3465C00002 試験の治験総括報告書 Appendix 16.1.13、及び第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 Appendix 16.1.13 を参照）。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1 試験の一覧表

PK、PD 及び ADA 評価を実施した臨床試験の要約を付録の表 5 に示す。

2.7.1.2.2 個々の試験の叙述

APFS 及び AI を用いた SC 投与後のアニフロルマブの PK を比較した、第 I 相 APFS/AI PK 比較試験の試験デザインの特徴及び主要な結果の概要を 2.7.1.2.2.1 項に示す。治験総括報告書及び治験の概要については、それぞれ第 5 部 3.3.1 項 D3465C00002 試験の治験総括報告書、及び個々の試験のまとめ 2.7.6 項 第 I 相海外試験（D3465C00002）を参照のこと。

2.7.1.2.2.1 APFS/AI PK 比較試験（D3465C00002 試験）

健康被験者を対象とした、APFS 又は AI を用いてアニフロルマブを投与した多施設共同ランダム化非盲検並行群間比較第 I 相試験。

目的

主要目的は、AI を用いてアニフロルマブを単回 SC 投与後の曝露量と、APFS を用いて単回 SC 投与後の曝露量が同等であることを確認することであった。

副次的目的は、以下の項目の評価であった。

- 様々な注射部位及び異なる体重範囲の健康被験者にアニフロルマブを投与した場合のアニフロルマブの PK
- AI 又は APFS を用いた場合のアニフロルマブの免疫原性

試験デザイン

多施設共同、ランダム化、非盲検、並行群間比較、第 I 相試験で、18～55 歳の健康男性又は女性（妊娠の可能性を問わない）被験者を対象に、AI を用いてアニフロルマブを単回 SC 投与後のアニフロルマブの曝露量と、APFS を用いて単回 SC 投与後のアニフロルマブの曝露量を比較した。180 例を、各体重カテゴリー（50～70 kg 未満、70～90 kg 未満及び 90～110 kg）で 60 例を上限に、デバイス（APFS 又は AI）及び注射部位（上腕、腹部又は大腿）別に 1：1：1：1：1：1 の割合でランダムに割り付けることとした。

PK の結果

C_{max}、AUC_{inf} 及び AUC_{last} の幾何平均比の 90%信頼区間は、生物学的同等性の許容範囲内（0.8～1.25）であったことから、AI を用いた投与後の全身曝露量は APFS の場合と同等であった。

アニフロルマブの曝露量（AUC_{inf}、AUC_{last} 及び C_{max} ）は、体重カテゴリーの増加に伴って数値的に減少する傾向を示した。t_{max} 及び $t_{1/2}$ は、デバイスにかかわらず体重カテゴリー間で一貫していた。CL/F 及び V_z/F は、AI 及び APFS の体重カテゴリーが増加するにつれて数値的に増加した。サブグループが小さく、サブグループ内の変動が大きかったため、これらの数値的な差は統計学的に有意ではないと判断した。

注射部位が腹部のとき、アニフロルマブの曝露量（AUC_{inf}、AUC_{last} 及び C_{max}）の幾何平均は、AI 群のほうが APFS 群よりもわずかに数値的に高かったが（最大 21%）、大腿部及び上腕部のときは APFS 群の方が高い数値（それぞれ最大 14%及び 13%）を示した。t_{max} 、$t_{1/2}$、MRT_{inf} 、t_{last}、CL/F 及び V_z/F は、注射部位間で一貫していた。

全体で、3 例（1.7%）が Day 57 に ADA 陽性であった。AI 群の 1 例（1.1%）及び APFS 群の 2 例（2.2%）が ADA 陽性であった。そのため、アニフロルマブ SC 投与の免疫原性は低く、アニフロルマブ投与に使用したデバイス間（AI vs APFS）において差は認められなかった。

APFS/AI PK 比較試験で得られた PK データの要約を付録の表 6 に示す。APFS/AI PK 比較試験で得られた PK は、臨床薬理試験 2.7.2 項にも示す（2.7.2.2.2 項を参照）。ADA データも臨床薬理試験 2.7.2 項に示す（詳細は 2.7.2.2.2 項及び 2.7.2.4.1.4.2 項を参照）。

結論

- AI を用いた投与後のアニフロルマブの全身曝露量は APFS を用いた投与後の曝露量と同等であった。
- AI を用いた投与後のアニフロルマブの全身曝露量は、注射部位又は体重カテゴリーにかかわらず、APFS を用いた投与後の全身曝露量と同程度であった。
- 全体として、アニフロルマブの免疫原性は低く、AI 及び APFS の両方で一貫していた。

- データが限られているため、PK に対する ADA の影響を評価することはできなかった。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

実施された生物薬剤学試験は、2.7.1.2.2.1 項に記載した第 I 相 APFS/AI PK 比較試験のみであるため、試験間の比較は行っていない。

9 試験の統合データに基づき、母集団薬物動態モデルを更新した。最新のモデルでは、これまで試験が未完了であったためモデルに含めていなかった試験の最終データと、健康被験者又は SLE 患者を対象にアニフロルマブを SC 投与又は IV 投与したときのデータを含めている（臨床薬理試験 2.7.2 項の表 3 を参照）。解析の目的は、アニフロルマブの PK の特性を明らかにし、曝露量に対する共変量の影響を評価することであった。解析にはアニフロルマブの SC 投与時のバイオアベイラビリティの推定も含めた。詳細は、第 5 部 3.3.5 項 Population PK Report 及び臨床薬理試験 2.7.2.3.1 項を参照のこと。

2.7.1.4　付録

2.7.1.4.1　PK、PD 及び ADA の評価を行った臨床試験の要約

表 5　アニフロルマブの臨床試験の概要（PK、PD 及び ADA 評価を含む）

Study number	Study type and design	Study population	Dose(s) of anifrolumab	Mode of administration	Frequency of administration	Dosing date(s)	PK, ADA, and PD sampling days
TULIP SC (D3465C00001)	Phase III; RD, DB, PC	M and F; 18-70 years of age; SLE	120 mg	SC	Once weekly	Every 7 days from Day 0 to Day 357	PK: pre-dose on Weeks 0, 1, 12, 24, 36, 48, and 52 ADA: pre-dose on Weeks 0, 12, 24, 36, and 52. PD: pre-dose on Weeks 0, 4, 12, 16, 24, 48 and 52.
Device PK bridging study (D3465C00002)	Phase I, RD, OL, PG	M and F; 18-55 years of age, healthy volunteers	120 mg	SC	Single-dose	Day 1	PK: pre-dose (within 90 minutes before dosing) on Day 1, at Day 2 and Day 3, and at follow-up visits on Days 6, 8, 12, 15, 22, 29, 43, and 57. ADA: pre-dose (within 90 minutes before dosing) on Day 1, and at follow-up visits on Days 29 and 57. PD: NA
PK/PD study (D3461C00008)	Phase II; RD/DB/PC	M and F; 24-65 years of age; patients with SLE receiving standard of care	150 or 300 mg	SC	Q2W for 52 weeks	Week 0 (Day 1) and Q2W thereafter through Week 50	PK: predose Week 0 (Day 1) and Weeks 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 36, 50, and 52 and postdose during Week 0 (Day 5, 6, 7, or 8). ADA: Week 0 (Day 1) and Weeks 12, 24,36, and 52 PD: Week 0 (Day 1) and Weeks 2, 4, 6, 8,10, 12, 24, 36, 50, and 52

2.7.1.4.2　第 I 相生物薬剤学試験の要約

表 6　バイオアベイラビリティ試験の要約

Study number	Study objective	Study design	Treatments (dose dosage form route)	Device	Subjects no., (M/F) age (median, range) type	Geometric mean parameters (%gCV), N = 90 per group					Study report location (Module 5)
						C_{max} (ng/mL)	t_{max} (days) [a]	AUC_{inf} (day*ng/mL)	AUC_{last} (day*ng/mL)	$t_{1/2}\lambda_z$ (days)	
Device PK bridging study (D3465C00002)	PK comparability	RD, OL, PG	120 mg SC Single-dose	AI	53 M, 37 F 39.0 (20-56) healthy volunteers	9444 (34.76)	5.00 (2.00-14.00)	122000 (41.59)	116300 (43.41)	2.884 [b] (43.51)	see Module 5.3.3.1
				APFS	58 M, 32 F 38.0 (20-56) healthy volunteers	9618 (52.53)	5.00 (2.00-11.00)	125900 (55.33)	119800 (60.98)	2.530[c] (44.97)	

[a] Median (Min - Max).

[b] Parameter was calculated with 88 participants.

[c] Parameter was calculated with 89 participants.

2.7.1.4.3　解析方法の要約

表 7　各治験実施計画書で使用した分析法及び試験のバリデーション報告書の概要（PK、PD 及び ADA 評価を含む）

Study Number	Analyte	Matrix	Method	Study validation reports [a]	Site
TULIP SC (D3465C00001)	Anifrolumab	Serum	ICD 622	REWL2 Addenda 1 and 3 (REWL5 and REWL7)	[redacted]
	Anti-anifrolumab antibodies	Serum	ICDIM 516	RQGJ2	[redacted]
	Neutralizing antibodies to anifrolumab	Serum	ICDIM 236	REWN2 Addendum 1 (REWN3)	[redacted]
Device PK bridging study (D3465C00002)	Anifrolumab	Serum	ICD 622	REWL2 Addenda 1 and 3 (REWL5 and REWL7)	[redacted]
	Anti-anifrolumab antibodies	Serum	ICDIM 516	RQGJ2	[redacted]
	Neutralizing antibodies to anifrolumab	Serum	ICDIM 236	REWN2 Addendum 1 (REWN3)	[redacted]
	4-gene type I IFN signature	Blood	Real time RT-PCR	140029 DHF-11-1023-DOU-050-01 DHF-150-DOU-060-01 DHF-11-1023-1-VER-005 (concordance)	[redacted]
	21-gene type I IFN PD signature	Blood	TaqMan PCR assay	JA01693 1080805	[redacted]
PK/PD study (D3461C00008)	Anifrolumab	Serum	ICD622	REWL2 and REWL5	[redacted]
	Anti-anifrolumab antibodies	Serum	ICDIM 235	REWM2 Addenda 1 and 2	[redacted]
	Neutralizing antibodies to anifrolumab	Serum	ICDIM 236	REWN2	[redacted]

[a] ICD 622 Method Validation Report (REWL2), initial anifrolumab SLE application Module 5.3.1.4;
ICD 622 Method Validation Report addendum 1 (REWL5), initial anifrolumab SLE application Module 5.3.1.4;
ICD 622 Method Validation Report addendum 3 (REWL7), Module 5.3.1.4;
ICDIM 516 Method Validation Report (RQGJ2), Module 5.3.1.4;
ICDIM 235 Method Validation Report (REWM2), Module 5.3.1.4;
ICDIM 235 Method Validation Report Addendum 1 (REWM2), Module 5.3.1.4
ICDIM 235 Method Validation Report Addendum 1 Amendment 1 (REWM2), Module 5.3.1.4
ICDIM 235 Method Validation Report Addendum 2 (REWM2), Module 5.3.1.4
ICDIM 236 Method Validation Report (REWN2), Module 5.3.1.4;
ICDIM 236 Method Validation Report Addendum 1 (REWN3), Module 5.3.1.4;
140029 Method Validation Report, initial anifrolumab SLE application Module 5.3.1.4;
DHF-11-1023-DOU-050-01 Method Validation Report, initial anifrolumab SLE application Module 5.3.1.4;
DHF-150-DOU-060-01 Method Validation Report, initial anifrolumab SLE application Module 5.3.1.4;
DHF-11-1023-1-VER-005 (concordance) Method Validation Report, Module 5.3.1.4;
JA01693 Method Validation Report, initial anifrolumab SLE application Module 5.3.1.4;
1080805 Method Validation Report, initial anifrolumab SLE application Module 5.3.1.4.

2.7.1.4.4 分析法の性能特性の要約

表 8 ヒト血清中アニフロルマブの分析法の要約（[redacted]社プロジェクト REWL2、REWL5 及び REWL7-方法 ICD 622）

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	REWL2 REWL5 – addendum 1 REWL7 – addendum 3		
Method description	A quantitative ECL immunoassay for measurement of anifrolumab concentrations in normal human serum and human serum from patients diagnosed with SLE		
Materials used for calibration curve and concentration	Anifrolumab: Lot No. [redacted]		
Validated assay range	20.0–1280 ng/mL		
Material used for QCs and concentration	Anifrolumab: Lot No. [redacted]		
Minimum required dilutions (MRDs)	1:10		
Source and lot of reagents (LBA)	Capture reagent, source MedImmune: B-IFNAR1 Lot No. [redacted] Detection reagent, source MedImmune: SulfoTAG-anti-TM Lot No. [redacted]		
Regression model and weighting	Five-parameter logistic, 1/response² weighted, least squares regression algorithm		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	7	ICD 622 Method Validation Report (REWL2), Table 14-11
	Cumulative accuracy (% bias) in standard calibrators from LLOQ to ULOQ	-1.4 to 2.0%	
	Cumulative precision (% CV) in standard calibrators from LLOQ to ULOQ	0.9 to 3.8%	
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (% bias) of QCs from LLOQ to ULOQ	Intra-assay bias: -7.1 to 15.6% Inter-assay bias: -2.3 to 3.3%	ICD 622 Method Validation Report (REWL2) Section 11
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	Intra-assay precision: ≤ 3.3% Inter-assay precision: ≤ 15.1%	ICD 622 Method Validation Report (REWL2) Section 11

表 8 ヒト血清中アニフロルマブの分析法の要約（[redacted]社プロジェクト REWL2、REWL5 及び REWL7-方法 ICD 622）

Selectivity and matrix effect	10 lots of SLE drug-naïve individual matrix were tested for selectivity. All lots were quantified below LLOQ and met the acceptance criterion. 10 lots of SLE drug-naïve individual matrix were spiked with anifrolumab at 30.0 ng/mL. 9 of 10 individuals met acceptance criteria with % bias between -15.9 and 8.6%.	ICD 622 Method Validation Report (REWL2) Section 11
Interference and specificity	Anifrolumab was accurately measured at 160 ng/mL to 1280 ng/mL in the presence of 100 ng/mL anti-anifrolumab antibody. High signal inhibition was observed at drug concentrations of 20.0, 40.0, and 80.0 ng/mL in the presence of 100 ng/mL anti- anifrolumab antibody and at all anifrolumab concentrations when antibody levels of 5000 or 50000 ng/mL were present.	ICD 622 Method Validation Report (REWL2) Section 11
Hemolysis effect	Not evaluated	ICD 622 Method Validation Report (REWL2) Section 11
Lipemic effect	Not evaluated	ICD 622 Method Validation Report (REWL2) Section 11
Dilution linearity and hook effect	Dilutional linearity acceptable up to Dil 1000. No “hook effect” was observed at concentrations up to 505,000 ng/mL.	ICD 622 Method Validation Report (REWL2) Section 11 and 12
Bench-top/process stability	20 hours	CTVR-0059
Freeze/thaw stability	9 freeze-thaw cycles	ICD 622 Method Validation Report addendum 3 (REWL7) Table 9
Long-term storage	1105 days at -80 ºC	ICD 622 Method Validation Report addendum 3 (REWL7) Table 10
Parallelism	Not assessed	NA

表 8　　ヒト血清中アニフロルマブの分析法の要約（[redacted]社プロジェクト REWL2、REWL5 及び REWL7-方法 ICD 622）

Carry over	Not applicable for analytical platform	NA
Method performance in TULIP SC		
Assay passing rate	95.9% (70 of 73 assays passed acceptance criteria)	Appendix 16.1.13, D3465C00001 CSR, Bioanalytical Report RRLO; Table 4
Standard curve performance	Cumulative bias range: -3.84 to 2.50% Cumulative precision: ≤ 4.75% CV	Appendix 16.1.13, D3465C00001 CSR, Bioanalytical Report RRLO; Table 6
QC performance	Cumulative bias range: -4.10 to 1.17% Cumulative precision: ≤ 5.54%CV Total error: ≤ 9.14%	Appendix 16.1.13, D3465C00001 CSR, Bioanalytical Report RRLO; Table 7
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in 10.22% of study samples and 97.30% of samples met the pre-specified criteria.	Appendix 16.1.13, D3465C00001 CSR, Bioanalytical Report RRLO; Table 9
Study sample analysis/stability	Samples were stored for a maximum of 946 days between sample collection and analysis. All samples were analyzed within the 2183 days demonstrated long-term storage stability at -80 °C.	Appendix 16.1.13, D3465C00001 CSR, Bioanalytical Report RRLO; Sample Tracking

表 8　　ヒト血清中アニフロルマブの分析法の要約（[redacted]社プロジェクト REWL2、REWL5 及び REWL7-方法 ICD 622）

Method performance in the device PK bridging study		
Assay passing rate	100.0% (89 of 89 assays passed acceptance criteria)	Appendix 16.1.13, D3465C00002 CSR, Bioanalytical Report RWOC; Page 9
Standard curve performance	Cumulative bias range: -17.9 to 13.5% Cumulative precision: ≤ 8.70% CV	Appendix 16.1.13, D3465C00002 CSR, Bioanalytical Report RWOC; Table 5
QC performance	Cumulative bias range: 1.91 to 2.86% Cumulative precision: ≤ 5.84%CV Total error: ≤ 7.76%	Appendix 16.1.13, D3465C00002 CSR, Bioanalytical Report RWOC; Table 6
Method reproducibility	100% of incurred sample reanalysis agreed within 30% of the original reported results for the device PK bridging study	Appendix 16.1.13, D3465C00002 CSR, Bioanalytical Report RWOC; Table 8
Study sample analysis/stability	Samples were stored for a maximum of 386 days between sample collection and analysis. All samples were analyzed within the 2183 days demonstrated long-term storage stability in human serum at -80°C	Appendix 16.1.13, D3465C00002 CSR, Bioanalytical Report RWOC
Method performance in PK/PD Study 08		
Assay passing rate	94.1% (32 of 34 assays passed acceptance criteria)	Appendix 16.1.13, D3461C00008 CSR, Bioanalytical Report RHVW; Page 8

表 8　　ヒト血清中アニフロルマブの分析法の要約（[redacted]社プロジェクト REWL2、REWL5 及び REWL7-方法 ICD 622）

Standard curve performance	Cumulative bias range: -2.73 to 3.93% Cumulative precision: ≤ 5.92% CV	Appendix 16.1.13, D3461C00008 CSR, Bioanalytical Report RNVW; Table 5
QC performance	Cumulative bias range: -0.724 to 4.77% Cumulative precision: ≤ 5.84%CV Total error: ≤ 7.76%	Appendix 16.1.13, D3461C00008 CSR, Bioanalytical Report RHVW; Table 6
Method reproducibility	76.0% of incurred sample reanalysis agreed within 30% of the original reported results for PK/PD Study 08	Appendix 16.1.13, D3461C00008 CSR, Bioanalytical Report RHVW; Appendix G
Study sample analysis/stability	Samples were stored for a maximum of 825 days between sample collection and analysis. All samples were analyzed within the 2183 days demonstrated long-term storage stability in human serum at -80ºC	Appendix 16.1.13, D3461C00008 CSR, Bioanalytical Report RHVW

表 9　　ヒト血清中 ADA 分析法の要約（[redacted]社プロジェクト RQGJ2-方法 ICDIM 516）

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	ICDIM 516
Method description	An MSD-ECL Method for the Detection of Anti-anifrolumab Antibodies in normal human serum and human serum from patients diagnosed with SLE.
Material used for QCs and concentration	Goat anti-anifrolumab idiotype antibody in human serum
Minimum required dilutions (MRDs)	1:40
Source and lot of reagents (LBA)	Source AstraZeneca: Goat anti-anifrolumab 9DA-TM antibody Lot No. [redacted] Source AstraZeneca: Anifrolumab: Lot No. [redacted]

表 9　　ヒト血清中 ADA 分析法の要約（[redacted]社プロジェクト RQGJ2-方法 ICDIM 516）

Validation parameters	Method validation summary				Source location
Screening and titration assay cut points	Screening: 1.10 S/N (5% FPR)		Titration: 1.27 S/N (1% FPR)		ICDIM 516 Method Validation Report (RQGJ2) Bioanalytical Method Validation Summary
Confirmatory assay cut point	Confirmatory: 18.9% inhibition				ICDIM 516 Method Validation Report (RQGJ2) Bioanalytical Method Validation Summary
Control intra-assay statistics (%)	Level	Conc. (ng/mL)	Precision (%CV)		ICDIM 516 Method Validation Report (RQGJ2) Bioanalytical Method Validation Summary
			Screening RLU	Confirmatory % inhibition	
	NC	NA	4.50%	386% [a]	
	LPC 2	20.0	2.99%	10.3%	
	MPC	100	6.11%	2.03%	
	HPC	2500	7.87%	0.340%	
Control inter-assay statistics (%)	Level	Conc (ng/mL)	Precision (%CV)		ICDIM 516 Method Validation Report (RQGJ2) Bioanalytical Method Validation Summary
			Screening RLU	Confirmatory % Inhibition	
	NC	NA	10.6%	134% [b]	
	LPC 2	20.0	10.1%	16.0%	
	LPC 1	25.0	11.6%	11.4%	
	MPC	100	16.3%	4.18%	
	HPC	2500	20.6% [a]	0.387%	
Sensitivity	Screening: 5.90 ng/mL Confirmatory: 8.91 ng/mL				ICDIM 516 Method Validation Report (RQGJ2) Bioanalytical Method Validation Summary

表 9　　ヒト血清中 ADA 分析法の要約（[redacted]社プロジェクト RQGJ2-方法 ICDIM 516）

Drug tolerance	Screening: 100 and 2500 ng/mL antibody for up to 500 µg/mL of anifrolumab and 20.0 ng/mL antibody for up to 100 µg/mL of anifrolumab Confirmatory:100 and 2500 ng/mL antibody for up to 500 µg/mL of anifrolumab and 20.0 ng/mL antibody for up to 100 µg/mL of anifrolumab	ICDIM 516 Method Validation Report (RQGJ2) Bioanalytical Method Validation Summary
Target interference	No interference observed in presence of 1000 ng/mL IFNAR1 and IFNAR2	ICDIM 516 Method Validation Report (RQGJ2) Bioanalytical Method Validation Summary
Selectivity and matrix effect	Matrix interference (selectivity): Acceptable, since data from 10 out of 10 blank individual sample lots (100%) were < the screening and confirmatory assay cut points. Acceptable, since data from 10 out of 10 individual samples lots fortified at the LPC 2 level (100%), and 10 out of 10 individual sample lots fortified at the HPC level (100%) were ≥ the screening and confirmatory assay cut points. Disease-state (SLE) matrix interference (selectivity): Acceptable, since data from 9 out of 10 blank individual sample lots (90%) were < the screening and 10 out of 10 blank individual sample lots (100%) were < confirmatory assay cut points. Acceptable, since data from 10 out of 10 individual samples lots fortified at the LPC 2 level (100%), and 10 out of 10 individual sample lots fortified at the HPC level (100%) were ≥ the screening and confirmatory assay cut points.	ICDIM 516 Method Validation Report (RQGJ2) Bioanalytical Method Validation Summary
Lipemic effect	No apparent effect from lipemia on the detection of anti-anifrolumab antibodies.	ICDIM 516 Method Validation Report (RQGJ2) Bioanalytical Method Validation Summary
Hemolysis effect	No apparent effect from hemolysis on the detection of anti-anifrolumab antibodies.	ICDIM 516 Method Validation Report (RQGJ2) Bioanalytical Method Validation Summary

表 9　　ヒト血清中 ADA 分析法の要約（[redacted]社プロジェクト RQGJ2-方法 ICDIM 516）

Hook effect	No “hook effect” was observed at concentrations up to 80,000 ng/mL.	ICDIM 516 Method Validation Report RQGJ2 Bioanalytical Method Validation Summary
Thawed matrix stability (hours)	24 hours at room temperature	ICDIM 516 Method Validation Report RQGJ2 Bioanalytical Method Validation Summary
Freeze/thaw stability (cycles)	6 freeze/thaw cycles	ICDIM 516 Method Validation Report RQGJ2 Bioanalytical Method Validation Summary
Long-term storage	Consistent with industry recommendations, no long-term stability is done for ADA	Myler et al 2022
Method performance in TULIP SC		
Assay passing rate	75 of 82 runs were acceptable (91.5% pass rate)	Appendix 16.1.13, D3465C00001 CSR, RRLP Bioanalytical Report, Project Results
Cut points used for samples	Screening 1.10 S/N Confirmatory Inhibition: 18.9% Titration: 1.27 S/N	Appendix 16.1.13, D3465C00001 CSR, RRLP Bioanalytical Report, Appendix E
Control performance	LPC and HPC S/N ratios had a %CV of 10.5% (LPC) and 25.4% (HPC), respectively, and a response precision (%CV) of 15.2% (LPC [RLU]) and 26.4% (HPC [RLU]), respectively. The NC responses had a %CV of 13.2%	Appendix 16.1.13, D3465C00001 CSR, RRLP Bioanalytical Report, Table 5
Method performance in the device PK bridging study		
Assay passing rate	20 of 22 runs were acceptable (90.9% pass rate)	Appendix 16.1.13, D3465C00002 CSR, RWOD Bioanalytical Report

表 9　　ヒト血清中 ADA 分析法の要約（[redacted] 社プロジェクト RQGJ2-方法 ICDIM 516）

Cut points used for samples	Screening 1.10 S/N Confirmatory Inhibition: 18.9% Titration: 1.27 S/N	Appendix 16.1.13, D3465C00002 CSR, RWOD Bioanalytical Report ICDIM 516 Method Validation Report RQGJ2 Appendix D
Control performance	LPC and HPC S/N ratios had a %CV of 8.6% (LPC) and 22.2% (HPC), respectively, and a response precision (%CV) of 11.6% (LPC [RLU]) and 24.0% (HPC [RLU]), respectively. The NC responses had a %CV of 12.7%	Appendix 16.1.13, D3465C00002 CSR RWOD Bioanalytical Report

[a] Outside acceptance criteria but considered acceptable.

[b] All % inhibition results were < CCP.

表 10　　ヒト血清中 ADA 分析法の要約（[redacted] 社プロジェクト REWM2-方法 ICDIM 235）

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	ICDIM 235 Addendum 1 Addendum 1 Amendment 1 Addendum 2				
Method description	An MSD-ECL Method for the Detection of Anti-anifrolumab Antibodies in human serum from patients diagnosed with SLE				
Material used for QCs and concentration	Goat anti-anifrolumab idiotype antibody in human serum				
Minimum required dilutions (MRDs)	1:30				
Source and lot of reagents (LBA)	Source AstraZeneca: Goat anti-anifrolumab 9DA-TM antibody Lot No. [redacted] Source AstraZeneca: Anifrolumab: Lot No. [redacted]				
Validation parameters	**Method validation summary**				**Source location**
Screening assay cut points	Screening: 1.30 S/N (5% FPR)				ICDIM 235 Method Validation Report Addendum 2 Appendix 6
Confirmatory assay cut point	Confirmatory: 35.7% inhibition (1% FPR)				ICDIM 235 Method Validation Report Addendum 2 Appendix 7
Control intra-assay statistics (%)	Level	Conc. (ng/mL)	Precision (%CV)		ICDIM 235 Method Validation Report
			Screening RLU	Confirmatory % inhibition	
	NC	0.00	3.3%	3.0%	

表 10 ヒト血清中 ADA 分析法の要約（[redacted]社プロジェクト REWM2-方法 ICDIM 235）

	LPC	75.0	4.3%	1.9%	Addendum 1 Section 9.5
	HPC	2500	2.9%	2.9%	
Control inter-assay statistics (%)	Level	Conc (ng/mL)	Precision (%CV)		ICDIM 235 Method Validation Report Addendum 1 Section 9.5
			Screening RLU	Confirmatory % Inhibition	
	NC		13.3%	16.8%	
	LPC		10.4%	17.7%	
	HPC		11.4%	15.7%	
Sensitivity	Screening: 18.2 ng/mL Confirmatory: 16.9 ng/mL				ICDIM 235 Method Validation Report Addendum 1 Section 9.7
Drug tolerance	Screening: 125 ng/mL pAb antibody for up to 25 µg/mL of anifrolumab Confirmatory: 125 ng/mL pAb antibody for up to 25 µg/mL of anifrolumab				ICDIM 235 Method Validation Report Addendum 1 Section 9.10 and Addendum 1 Amendment 1
Target interference	Not Assessed				NA
Selectivity and matrix effect	All spiked samples classified as positive. The unspiked pool and nine out of ten unspiked individual serum samples classified as negative				ICDIM 235 Method Validation Report Addendum 1 Section 9.1
Lipemic effect	Not Assessed				NA
Hemolysis effect	Not Assessed				NA
Hook effect	No “hook effect” was observed at concentrations up to 80,000 ng/mL.				ICDIM 235 Method Validation Report Addendum 1 Section 9.8
Thawed matrix stability (hours)	24hrs				ICDIM 235 Method Validation Report Addendum 1 Section 9.12.2
Freeze/thaw stability (cycles)	7 Cycles				ICDIM 235 Method Validation Report Addendum 1 Section 9.12.1
Long-term storage	Consistent with industry recommendations, no long-term stability is done for ADA				Myler et al 2022

表 10　　ヒト血清中 ADA 分析法の要約（[redacted] 社プロジェクト REWM2-方法 ICDIM 235）

Method performance in PK/PD Study 08		
Assay passing rate	11 of 12 runs were acceptable (91.7% pass rate)	Appendix 16.1.13, D3461C00008 CSR, RHVX Bioanalytical Report
Cut points used for samples	Screening 1.30 S/N Confirmatory Inhibition: 35.7%	Appendix 16.1.13, D3461C00008 CSR, RHVX Bioanalytical Report ICDIM 235 Method Validation Report Addendum 1 Appendix 6 & 7
Control performance	LPC and HPC S/N ratios had a %CV of 7.78% (LPC) and 16.8% (HPC), respectively, and a response precision (%CV) of 9.23% (LPC [RLU]) and 7.54% (HPC [RLU]), respectively. The NC responses had a %CV of 11.7%	Appendix 16.1.13, D3461C00008 CSR RWOD Bioanalytical Report

表 11　　ヒト血清中 nAb 分析法の要約（[redacted] 社プロジェクト REWN2 及び REWN3-方法 ICDIM 236）

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	REWN2 Addendum 1 (REWN3)			
Method description	An MSD-ECL, stepwise bridging immunoassay developed for the detection and titration of nAb to anifrolumab in normal human serum and human serum from patients diagnosed with SLE.			
Material used for QCs and concentration	Goat anti-anifrolumab idiotype antibody in human serum			
Minimum required dilutions (MRDs)	1:30			
Source and lot of reagents (LBA)	Source MedImmune: Goat anti-anifrolumab 9DA-TM antibody Lot No. [redacted] Source AstraZeneca: Anifrolumab: Lot No. [redacted]			
Validation parameters	**Method validation summary**			**Source location**
Assay cut point	0.88 S/N (1% FPR)			ICDIM 236 Method Validation Report (REWN2) Summary
Control intra-assay statistics (%)	Level	Concentration (ng/mL)	Precision (%CV) RLU	ICDIM 236 Method Validation Report
	NC	0.00	≤ 9.8	

表 11 ヒト血清中 nAb 分析法の要約（[redacted]社プロジェクト REWN2 及び REWN3-方法 ICDIM 236）

	LPC 1	300	≤ 6.3		(REWN2) Summary
	LPC 2	400	≤ 7.8		
	HPC	10,000	≤ 6.0		
Control inter-assay statistics (%)	Level	Concentration (ng/mL)	Precision (%CV)		ICDIM 236 Method Validation Report (REWN2) Summary
			RLU	S/N	
	NC	0.00	18.6	N/A	
	LPC 1	300	22.2	7.3	
	LPC 2	400	25.2	9.6	
	HPC	10000	23.3	10.9	
Sensitivity	≤ 115 ng/mL				ICDIM 236 Method Validation Report (REWN2) Summary
Selectivity and matrix effect	Matrix interference (selectivity): acceptable Disease-state (SLE) matrix interference (selectivity): acceptable				ICDIM 236 Method Validation Report (REWN2) Section 9
Drug tolerance	250 ng/mL antibody for up to 0.1 µg/mL of anifrolumab, 500 ng/mL antibody for up to 0.2 µg/mL of anifrolumab, 1000 ng/mL antibody for up to 1 µg/mL of anifrolumab and 10000 ng/mL antibody for up to 10 µg/mL of anifrolumab				ICDIM 236 Method Validation Report (REWN2) Section 9 and ICDIM 236 Method Validation Report addendum 1 (REWN3) Section 4
Lipemia	Not assessed				NA
Hemolysis	Not assessed				NA
Thawed matrix stability (hours)	24 hours				ICDIM 236 Method Validation Report (REWN2) Section 9

表 11　ヒト血清中 nAb 分析法の要約（[redacted]社プロジェクト REWN2 及び REWN3-方法 ICDIM 236）

Freeze/thaw stability (cycles)	10 freeze/thaw cycles	ICDIM 236 Method Validation Report (REWN2) Section 9
Method performance in TULIP SC		
Assay passing rate	2 of 7 runs were acceptable (28.6% pass rate)	Appendix 16.1.13, D3465C00001 CSR, RRLR Bioanalytical Report, Table 3
Cut points used for samples	0.88 S/N	Appendix 16.1.13, D3465C00001 CSR, RRLR Bioanalytical Report, Appendix E
Control performance	LPC and HPC S/N ratios had a %CV of 6.50% (LPC) and 7.20% (HPC), respectively, and a response precision (%CV) of 13.8% (LPC [RLU]) and 5.83% (HPC [RLU]), respectively. The NC responses had a %CV of 13.4%.	Appendix 16.1.13, D3465C00001 CSR, RRLR Bioanalytical Report, Table 4
Method performance in the device PK bridging study		
Assay passing rate	One run performed, 100% pass rate	Appendix 16.1.13, D3465C00002 CSR, RWOE Bioanalytical Report
Cut points used for samples	0.88 S/N	Appendix 16.1.13, D3465C00002 CSR, RWOE Bioanalytical Report
Control performance	LPC and HPC S/N ratios had a %CV of 4.43% (LPC) and 2.61% (HPC), respectively, and a response precision (%CV) of 4.43% (LPC [RLU]) and 2.61% (HPC [RLU]), respectively.	Appendix 16.1.13, D3465C00002 CSR, RWOE Bioanalytical Report

表 11　　ヒト血清中 nAb 分析法の要約（[redacted] 社プロジェクト REWN2 及び REWN3-方法 ICDIM 236）

Method performance in PK/PD Study 08		
Assay passing rate	Three runs performed, 100% pass rate	Appendix 16.1.13, D3461C00008 CSR, RHVY Bioanalytical Report
Cut points used for samples	0.88 S/N	Appendix 16.1.13, D3461C00008 CSR, RWOE Bioanalytical Report
Control performance	LPC and HPC S/N ratios had a %CV of 6.49% (LPC) and 14.4% (HPC), respectively, and a response precision (%CV) of 25.8% (LPC [RLU]) and 16.9% (HPC [RLU]), respectively. The NC responses had a %CV of 29.4%.	Appendix 16.1.13, D3461C00008 CSR, RWOE Bioanalytical Report

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：■

2.7.2　臨床薬理試験
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 4
臨床薬理試験の概要で参照する臨床試験 6
2.7.2.1 背景及び概観 7
2.7.2.1.1 非臨床試験及び臨床薬理試験の概要 7
2.7.2.1.1.1 ヒト生体材料試験の概要 7
2.7.2.1.1.2 臨床薬理試験の概要 7
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 7
2.7.2.2.1 TULIP SC 試験 9
2.7.2.2.1.1 アニフロルマブの PK 9
2.7.2.2.1.2 アニフロルマブの PD 10
2.7.2.2.1.2.1 アニフロルマブ投与時の血清検査 13
2.7.2.2.1.3 アニフロルマブの免疫原性 13
2.7.2.2.2 APFS/AI PK 比較試験 13
2.7.2.2.3 PK/PD 試験 13
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 14
2.7.2.3.1 PPK モデルの更新 14
2.7.2.3.1.1 PPK モデルの開発及び評価 14
2.7.2.3.1.2 共変量効果の解析 17
2.7.2.3.1.3 投与経路切替え及び投与忘れ 18
2.7.2.3.1.4 吸収及び分布 20
2.7.2.3.1.5 排泄 20
2.7.2.3.2 アニフロルマブの PK に対する内因性要因及び外因性要因の影響 20
2.7.2.3.2.1 年齢 20
2.7.2.3.2.2 性別 20
2.7.2.3.2.3 人種、民族及び地域 20
2.7.2.3.2.4 腎機能障害／肝機能障害 21
2.7.2.3.2.5 薬物相互作用 21
2.7.2.3.3 用量の設定根拠と推奨 21
2.7.2.3.3.1 TULIP SC 試験の用量の設定根拠 21
2.7.2.3.3.2 アニフロルマブの SC 投与の推奨 21
2.7.2.4 特別な試験 23
2.7.2.4.1 免疫原性の併合した要約 23
2.7.2.4.1.1 免疫原性のリスク評価 23
2.7.2.4.1.2 免疫原性の分析法 24
2.7.2.4.1.2.1 臨床試験における ADA 分析法 24
2.7.2.4.1.2.2 ADA の測定法の経緯 24
2.7.2.4.1.2.3 nAb の測定法の経緯 28

2.7.2.4.1.3 用語の要約 29
2.7.2.4.1.4 各試験の免疫原性の結果の要約 29
2.7.2.4.1.4.1 TULIP SC 試験 29
2.7.2.4.1.4.2 APFS/AI PK 比較試験 31
2.7.2.4.1.4.3 PK/PD 試験 32
2.7.2.4.1.5 PK、PD、有効性及び安全性に対する免疫原性の影響 32
2.7.2.4.1.5.1 PK に対する免疫原性の影響 32
2.7.2.4.1.5.2 免疫原性が PD に及ぼす影響 33
2.7.2.4.1.5.3 免疫原性が有効性に及ぼす影響 33
2.7.2.4.1.5.4 免疫原性が安全性に及ぼす影響 33
2.7.2.4.1.6 免疫原性の結論 34
2.7.2.4.1.7 市販後の免疫原性の監視計画 34
2.7.2.4.1.8 免疫原性アッセイのライフサイクルマネジメント 34

表目次

表 1 アニフロルマブの PK、PD 及び免疫原性を評価した臨床試験一覧 8
表 2 アニフロルマブの投与前の血清中濃度（μg/mL）の要約（薬物動態解析対象集団） 9
表 3 最終モデル（Run121.mod）のパラメータ推定値 16
表 4 治験薬のロット番号及び製剤 23
表 5 ADA の生体試料分析法に関するライフサイクル情報 25
表 6 アニフロルマブに対する nAb の生体試料分析法に関するライフサイクル情報 . 28
表 7 DB 投与期間及び追跡調査期間中の ADA 反応の要約（安全性解析対象集団） .. 29
表 8 ADA の結果及び抗体価の要約（投与群別）（安全性解析対象集団） 31

図目次

図 1 I 型 IFNGS スコアが高値の患者における I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーのベースラインからの低下率の経時的変化（FAS） 12
図 2 最終モデル（Run121.mod）における、TULIP SC 試験、APFS/AI PK 比較試験及び他の試験における pcVPC（初回投与後時間） 15
図 3 投与開始後 112 日間の 300 mg Q4W IV 及び 120 mg QW SC のシミュレーション 17
図 4 IV 投与（300 mg Q4W）から SC 投与（120 mg QW）への移行、及びその逆の移行の血清中濃度シミュレーション 19
図 5 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） 22

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：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	Area under concentration-time curve：血清中濃度－時間曲線下面積
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
BA	Bioavailability：バイオアベイラビリティ
BICLA	British Isles Lupus Assessment Group-2004-based Combined Lupus Assessment
C_{ave}	Average concentration：平均血清中濃度
CL	Clearance：クリアランス
C_{max}	Maximum concentration：最高血清中濃度
C_{min}	Minimum concentration：最低血清中濃度
CP	Cut point：カットポイント
C_{trough}	Trough concentration：トラフ濃度
CV	Coefficient of variation：変動係数
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
ECL	Electrochemiluminescence：電気化学発光
eGFR	Estimated glomerular filtration rate：推算糸球体濾過量
FAS	Full analysis set：最大の解析対象集団
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
IgG1κ	IgG1 kappa：免疫グロブリン G1κ
ISI	Integrated Summary of Immunogenicity
IV	Intravenous(ly)：静脈内
Ka	First-order absorption rate constant：一次吸収速度定数
mAb	Monoclonal antibody：モノクローナル抗体
nAb	Neutralizing antibody：中和抗体
OLE	Open label extension：非盲検継続投与
pcVPC	Prediction-corrected visual predictive check：母集団予測値で補正した視覚的事後予測性能評価

略語及び専門用語	用語の説明
PD	Pharmacodynamics：薬力学
PK	Pharmacokinetics：薬物動態
PPK	Population pharmacokinetic(s)：母集団薬物動態
QW	Once weekly：1 週ごとに 1 回投与
Q2W	Every 2 weeks：2 週ごとに 1 回投与
Q4W	Every 4 weeks：4 週ごとに 1 回投与
SC	Subcutaneous(ly)：皮下
SLE	Systemic lupus erythematosus：全身性エリテマトーデス
V_c	Central volume of distribution：中央コンパートメントの分布容積
V_p	Peripheral volume of distribution：末梢コンパートメントの分布容積
V_{max}	Maximal elimination rate constant of Michaelis Menten equation：ミカエリス・メンテン式の最大反応速度

臨床薬理試験の概要で参照する臨床試験

本概要で参照する臨床試験及び第 5 部内の記載場所を以下に示す。

Study name (code)	Title	Location in Module 5
TULIP SC (D3465C00001)	A Multicentre, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Subcutaneous Anifrolumab in Adult Patients with Systemic Lupus Erythematosus	Module 5.3.5.1
Device PK Bridging Study (D3465C00002)	A Multicenter, Randomized, Open-label, Parallel Phase I Comparability Study of Anifrolumab Administered using Accessorized Pre-Filled Syringe (APFS) or Autoinjector (AI) in Healthy Volunteers	Module 5.3.3.1
PK/PD study (D3461C00008)	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 2 Study Characterizing the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Anifrolumab Following Subcutaneous Administration in Adult Systemic Lupus Erythematosus Subjects with Type I Interferon Test High Result and Active Skin Manifestations	Module 5.3.4.2

2.7.2.1 背景及び概観

中等症から重症の SLE 治療を目的としたサフネロー®（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 SC 投与製剤は、IV 投与製剤と比べて高い利便性及び柔軟性を有し、仕事やその他の日常生活を妨げる可能性がある来院による患者の負担を軽減する。アニフロルマブの SC 投与の対象患者は IV 投与の対象患者と同じである。

実施中の第 III 相試験（D3465C00001 試験、以下「TULIP SC 試験」）では SC 投与に APFS を用いた。AI の承認を支持するデータは、完了した第 I 相 device PK bridging study（D3465C00002 試験、以下「APFS/AI PK 比較試験」）に基づく。SC 投与製剤の承認を支持するための第 II 相試験（D3461C00008 試験、以下「PK/PD 試験」）は完了している。

2.7.2.1.1 非臨床試験及び臨床薬理試験の概要

2.7.2.1.1.1 ヒト生体材料試験の概要

本申請を支持する新たな非臨床試験は実施していない。アニフロルマブの開発中に実施した非臨床薬理試験の概要は、初回申請時資料 臨床薬理試験 2.7.2 項を参照のこと。

2.7.2.1.1.2 臨床薬理試験の概要

本申請は、中等症から重症の SLE 患者を対象にして実施した第 III 相試験（TULIP SC 試験）に焦点を当てている。TULIP SC 試験の SC 投与による PK、PD 及び免疫原性の解析結果については、それぞれ 2.7.2.2.1.1 項、2.7.2.2.1.2 項及び 2.7.2.4.1 項で考察した。

PPK モデルの更新については 2.7.2.3.1 項に記載した。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

本概要に記載した臨床試験デザインの一覧表を表 1 に示す。

表 1　　アニフロルマブの PK、PD 及び免疫原性を評価した臨床試験一覧

試験の名称（コード）	試験の種類及びデザイン	対象集団	用法及び用量	全般的な目的	PK、PD 及び ADA の評価時点
TULIP SC 試験（D3465C00001）	第 III 相、多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験	標準治療にもかかわらず中等症から重症の成人 SLE 患者	52 週間の DB 投与期間及び任意の 52 週間の OLE 期間にアニフロルマブ 120 mg（又はプラセボ）を QW 投与	アニフロルマブ SC 投与の有効性及び安全性を評価する	**PK**：投与前の血清中濃度を第 0、1、12、24、36、48、52、104[a] 週に採取 **PD**：投与前の I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーを第 0、4、12、16、24、48、52、104[a] 週に採取 **ADA**：投与前の試料を第 0、12、24、36、52、104[a] 週に採取
APFS/AI PK 比較試験（D3465C00002）	第 I 相、多施設、ランダム化、非盲検、並行群間比較試験	18～55 歳の健康男性又は女性（妊娠の可能性を問わない）被験者	アニフロルマブ 120 mg を単回投与し、57 日間の追跡調査	アニフロルマブを APFS 又は AI を用いて投与した場合の比較可能性を評価する	**PK**：血清の AUC_{inf}、AUC_{last}、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2\lambda z}$、MRT、CL/F、Vz/F、及び t_{last} **ADA**：ベースライン時、Day 29、Day 57 の ADA 抗体価、ADA 陽性及び nAb 陽性
PK/PD 試験（D3461C00008）	第 II 相、多施設、ランダム化、プラセボ対照、並行群間比較試験	標準治療にもかかわらず中等症から重症の成人 SLE 患者	52 週間の DB 投与期間にアニフロルマブ 150/300 mg（又はプラセボ）を Q2W 投与し、8 週間の追跡調査	アニフロルマブ Q2W SC 投与の PK 及び PD 特性を明らかにする	**PK**：投与前の血清中濃度を第 0、2、4、6、8、10、12、24、36、50、52 週に採取 投与後の血清中濃度を初回投与後 [b] に採取 **PD**：投与前の I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーを第 0、2、4、6、8、10、12、24、36、50、52 週に採取 **ADA**：投与前の試料を第 0、12、24、36、52 週に採取

[a]　本試験の OLE 期間に移行した患者からは、この時点でのみ試料を採取する。

[b]　投与後の PK データを Day 5（又は Day 6、7、8）に採取した。

2.7.2.2.1 TULIP SC 試験

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、アニフロルマブ SC 投与の有効性及び安全性をプラセボと比較評価する、第 III 相、国際共同、多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験である。本試験の予定期間は約 120 週間であり、これには最長 35 日間のスクリーニング期間、52 週間の DB 投与期間、52 週間の OLE 期間、及び治験薬の最終投与から 12 週間の追跡調査期間が含まれる。患者約 360 例をアニフロルマブ 120 mg QW SC 群又はプラセボ群に 1：1 の割合でランダムに割り付ける計画であった。

中間解析は、最初にランダム化された 220 例が第 52 週を完了するか試験を早期に中止した時点で実施した（DCO 日 20■ 年 ■ 月 ■ 日）。PK、PD 及び免疫原性の評価については、DCO 日が 20■ 年 ■ 月 ■ 日であった。

薬物動態解析対象集団を対象に PK 解析を実施した。薬物動態解析対象集団には、アニフロルマブ群にランダムに割り付けられ、アニフロルマブを少なくとも 1 回投与され、DB 投与期間の初回投与後に定量可能な血清中濃度データを少なくとも 1 回得られた患者が含まれた。PD は FAS を対象に解析した。FAS は、ランダム化され第 52 週を完了した、若しくは試験を早期に中止した最初の 220 例で構成された。免疫原性は、治験薬を 1 回以上投与された全ての患者から成る安全性解析対象集団を対象に解析した。

解析対象集団の詳細は、第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 9.8.2 項を参照のこと。各解析対象集団の患者数及び除外理由については、第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 10.3 項を参照のこと。

PK、PD 及び免疫原性の評価の DCO 日までに、合計 108 例の患者が薬物動態解析対象集団に含まれ、全ての患者がアニフロルマブ群であった。第 48 週時点で 108 例のうち 80 例から試料が得られ、第 52 週時点で 108 例のうち 73 例から試料が得られた。定常状態に達していると考えられる第 24 週時点では、108 例のうち 96 例から試料が得られた（第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 表 14.2.11.1 を参照）。

2.7.2.2.1.1 アニフロルマブの PK

TULIP SC 試験でアニフロルマブを QW で反復 SC 投与後、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（表 2、第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 図 14.2.11.2 を参照）。TULIP SC 試験のデータを含む PPK 解析から（2.7.2.3.1 項を参照）、第 16 週に定常状態に達すると推定された。定常状態の詳細は、2.7.2.3.1.4 項を参照のこと。

表 2 には OLE のデータを含めていない。そのため第 57 週時点及び第 63 週時点には、OLE に移行しなかった患者の投与後の追跡調査期間のデータを示している。

表 2　　アニフロルマブの投与前の血清中濃度（μg/mL）の要約（薬物動態解析対象集団）

Timepoint	Statistic	Anifrolumab 120mg N = 108
Baseline	n	108
	n < LLOQ	108
	Geometric mean (CV%)	0.010 (0.0)
	Median (min, max)	0.010 (0.010, 0.010)
Week 1	n	105

表 2　　アニフロルマブの投与前の血清中濃度（μg/mL）の要約（薬物動態解析対象集団）

Timepoint	Statistic	Anifrolumab 120mg N = 108
	n < LLOQ	1
	Geometric mean (CV%)	9.362 (100.4)
	Median (min, max)	10.795 (0.010, 25.074)
Week 12	n	95
	n < LLOQ	1
	Geometric mean (CV%)	47.873 (143.0)
	Median (min, max)	57.711 (0.010, 139.254)
Week 24	n	96
	n < LLOQ	1
	Geometric mean (CV%)	57.126 (156.7)
	Median (min, max)	70.558 (0.010, 208.458)
Week 36	n	89
	n < LLOQ	0
	Geometric mean (CV%)	59.394 (76.0)
	Median (min, max)	64.872 (10.943, 232.627)
Week 48	n	80
	n < LLOQ	1
	Geometric mean (CV%)	53.307 (178.6)
	Median (min, max)	63.120 (0.010, 231.957)
Week 52	n	73
	n < LLOQ	0
	Geometric mean (CV%)	54.284 (153.0)
	Median (min, max)	63.943 (0.033, 235.793)
Week 57	n	38
	n < LLOQ	4
	Geometric mean (CV%)	2.126 (11838.9)
	Median (min, max)	10.936 (0.010, 82.118)
Week 63	n	41
	n < LLOQ	17
	Geometric mean (CV%)	0.138 (7721.4)
	Median (min, max)	0.045 (0.010, 38.370)

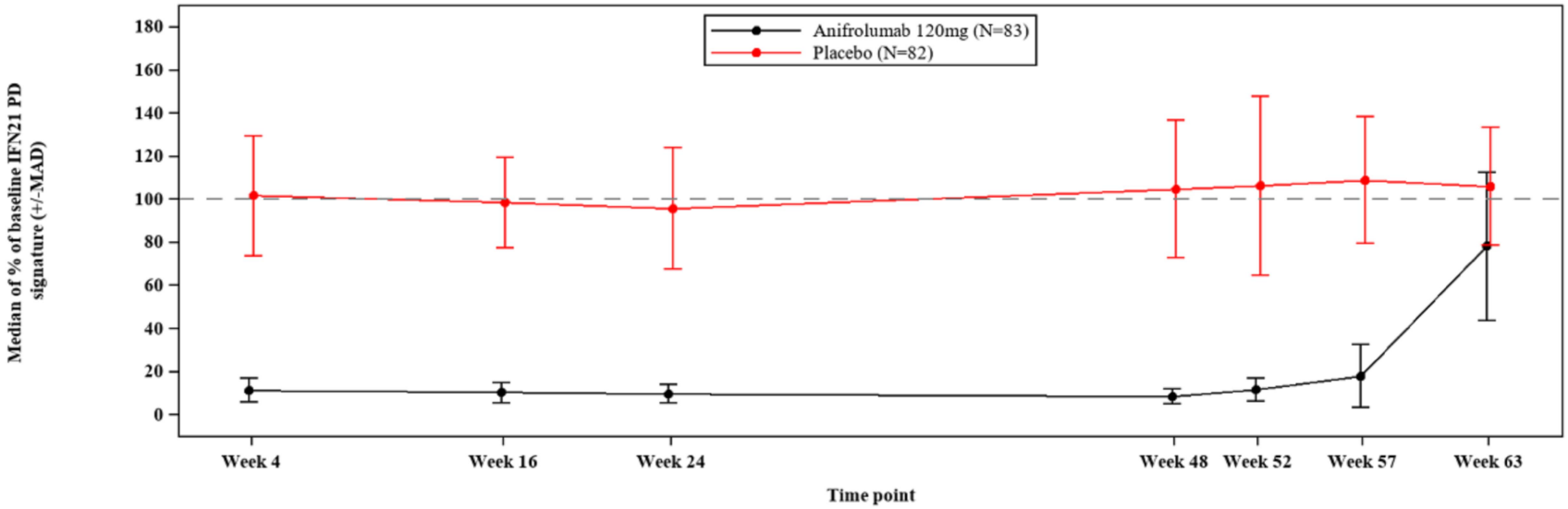
Serum concentrations < LLOQ are set to LLOQ/2 where LLOQ = 0.02 μg/mL for summary statistics calculations.
Source: Table 14.2.11.1, D3465C00001 CSR, Module 5.3.5.1.

2.7.2.2.1.2　　アニフロルマブの PD

アニフロルマブ 120 mg QW SC 投与により、I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーは第 4 週までに急速かつ持続的に中和し、I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーが高値の患者では、88%（中央値）以上の中和に達し、DB 投与（第 52 週）の間維持された（図 1）（第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 11.3.1 項を参照）。

図 1 には OLE のデータは含めていない。そのため第 57 週時点及び第 63 週時点には、OLE に移行しなかった患者の投与後の追跡調査期間のデータを示している。

図 1　　I 型 IFNGS スコアが高値の患者における I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーのベースラインからの低下率の経時的変化（FAS）



number of subjects with non-missing values

Anifrolumab 120mg	n=77	74	74	60	57	28	26
Placebo	n=79	71	67	53	55	28	30

Change in type I IFN PD signature expression over time is shown as percent of baseline signature levels, which are set to 100%.
Median levels of type I IFN PD signature for each treatment group are derived based on individual subjects 100-(((baseline-Week X)/baseline)*100) for the 21 genes.
Source: Figure 14.2.10.3, D3465C00001 CSR, Module 5.3.5.1.

2.7.2.2.1.2.1 アニフロルマブ投与時の血清検査

全体として、抗 dsDNA、補体濃度 C4 及び補体価 CH50 のベースライン時から第 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（第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 11.3.2 項を参照）。

2.7.2.2.1.3 アニフロルマブの免疫原性

TULIP SC 試験の SC 投与における免疫原性は 2.7.2.4.1.4.1 項に要約した。

2.7.2.2.2 APFS/AI PK 比較試験

APFS/AI PK 比較試験は、18～55 歳の健康な男性及び女性被験者 180 例を対象に、AI 及び APFS を用いてアニフロルマブを単回 SC 投与後のアニフロルマブの曝露量を比較した第 I 相、多施設、ランダム化、非盲検、並行群間比較試験であった。

アニフロルマブ 120 mg を APFS 又は AI で単回 SC 投与したとき、AUC_{inf}、AUC_{last} 及び C_{max} 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。

アニフロルマブの全身曝露量は、注射部位又は体重カテゴリーに関係なく、AI と APFS の間で同程度であった。

ベースライン時に ADA を発現した被験者は認められず、Day 57 に 3 例（1.7%）が ADA 陽性であった。Day 57 時点で ADA を発現しなかった被験者から PK データは検出されなかった。データが限られていたため、PK に対する ADA の潜在的影響を評価することはできなかった。

免疫原性の詳細は 2.7.2.4.1.4.2 項に示す。追加の詳細は、第 5 部 3.3.1 項 D3465C00002 試験の治験総括報告書 11 項を参照のこと。

2.7.2.2.3 PK/PD 試験

本申請に用いる PK/PD 試験は、安定した標準治療を受け、I 型 IFNGS スコアが高値で、活動性の皮膚症状を有する成人 SLE 患者を対象に、アニフロルマブを SC 投与したときの PK、PD、安全性及び忍容性を評価する第 II 相、多施設、ランダム化、プラセボ対照試験であった。

アニフロルマブ Q2W SC 投与は非線形の PK を示し、C_{trough} は用量比を上回る増加を示した。アニフロルマブの初回 SC 投与後、ベースライン時（Day 5～Day 8）に採取した血清中濃度の中央値は 2 用量群間でほぼ用量に比例した増加を示し、150 mg 群で 16.60 μg/mL、300 mg 群で 25.85 μg/mL であった。150 mg 群及び 300 mg 群の C_{trough} の中央値は第 4 週（10.85 μg/mL 及び 29.80 μg/mL）、第 8 週（14.30 μg/mL 及び 41.75 μg/mL）及び第 12 週（14.60 μg/mL 及び 72.90 μg/mL）において 2 用量群間で用量比を上回る増加を示しており、非線形の PK であることが示された。

第 12 週時点における I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーの中和率の中央値は、アニフロルマブ 150 mg 群で 88.0%、アニフロルマブ 300 mg 群で 90.7%、全プラセボ群で 18.5%であった。第 12 週時点において、I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーの 75%以上の中和が認められたのは、アニフロルマブ 150 mg 群で 8 例（12 例中 8 例［66.7%］）、アニフロルマブ 300 mg 群で 10 例（13 例中 10 例［76.9%］）、全プラセボ群で 1 例（9 例中 1 例［11.1%］）であった。

ADA 発現割合は低かった。ベースライン以降に ADA が発現したのは、アニフロルマブ 150 mg 群では 14 例中 1 例、アニフロルマブ 300 mg 群では 13 例中 1 例のみであった。

免疫原性の詳細は 2.7.2.4.1.4.3 項に示す。詳細な報告は、第 5 部 3.4.2 項 D3461C00008 試験の治験総括報告書 11 項を参照のこと。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 PPK モデルの更新

アニフロルマブの IV 投与製剤の承認を裏付けるために開発され、初回申請時に提出した PPK モデルには、IV 投与で得られたアニフロルマブのデータのみが含まれていた。

本申請に用いた最新のモデルでは、アニフロルマブの IV 又は SC 投与によるデータ、SLE 患者又は健康被験者から得られたデータ、及び継続中を含めた以下の試験から得られたデータを含めて PK データを併合している。

- TULIP SC 試験のデータ
- APFS/AI PK 比較試験のデータ
- D3461C00006 試験の SC 群のデータ（初回申請時資料 第 5 部 3.3.1 項 D3461C00006 試験の治験総括報告書を参照）
- PK/PD 試験のデータ（第 5 部 3.4.2 項 D3461C00008 試験の治験総括報告書を参照）
- D3461C00009 試験の最終データ

アニフロルマブの IV 投与の初回 PPK 解析の詳細については、初回申請時資料 臨床薬理試験 2.7.2.3.1.1 項を参照のこと。

本申請における PPK 解析の詳細は、第 5 部 3.3.5 項 Population PK Report（MS-20[redacted]-01）を参照のこと。

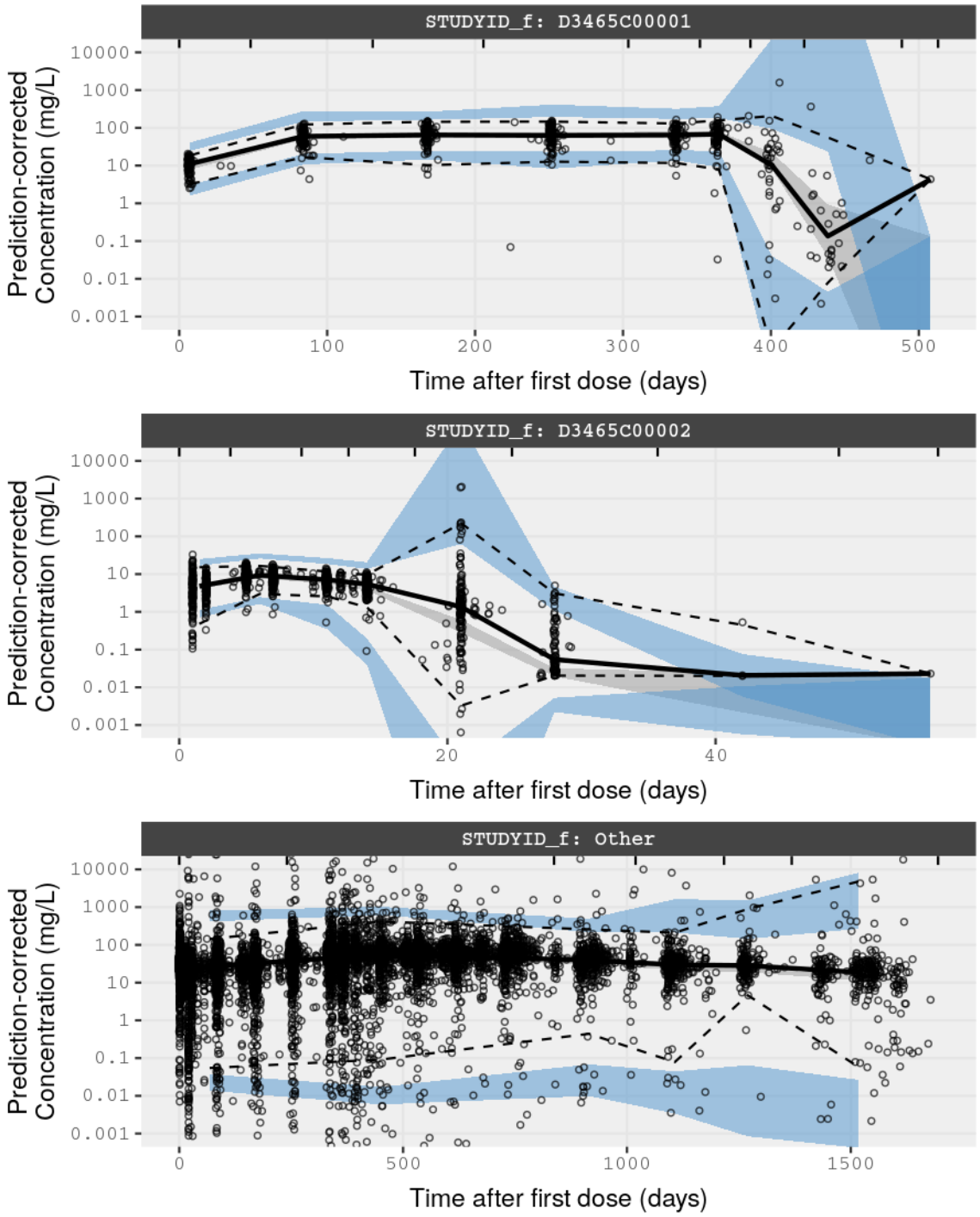
2.7.2.3.1.1 PPK モデルの開発及び評価

PPK 解析の目的は、アニフロルマブの PK の特性を明らかにし、曝露量に対する共変量の影響を評価することであった。

本申請における PPK モデルを構築するために、初回申請時の PPK モデルを、SC 投与を考慮したモデルに変更し、モデルの安定性を向上させるために単純化した。併せて適切なモデルの性能及び初回申請時の PPK モデルと同等の血清中濃度の予測精度を維持した。その後、TULIP SC 試験からのデータを追加し、フルモデルを構築した。

得られた PPK モデルは、一次吸収を伴う 2 - コンパートメントモデルであり、一次消失及び標的分子を介する消失を記述するためのミカエリス・メンテン型の非線形消失を考慮した。このモデルは、試験、用法及び用量、及び投与経路によらず、アニフロルマブの母集団濃度－時間プロファイルを適切に記述できていることを、診断プロット、個別予測値及び pcVPC により評価した（図 2）。

図 2　　最終モデル（Run121.mod）における、TULIP SC 試験、APFS/AI PK 比較試験及び他の試験における pcVPC（初回投与後時間）



Source code: S11_tulip_vpc.Rmd
Source graphic: results/figure/VPC/tulip_final/run121-vpc-all-stratOTHER.png

Source: Figure 11, Population PK Report (MS-20[redacted]-01), Module 5.3.3.5.

PPK モデルのパラメータ推定値を表 3 に示す。モデルから予測した SC 投与後の BA は 72.8%であり、Ka は 0.193 day^{-1} であった。BA 及び Ka は十分な精度（相対標準誤差がそれぞれ 1.96%及び 4.21%）で推定され、初回申請時の IV 投与の PPK 解析の結果と概ね同程度であった。

表 3　　最終モデル（Run121.mod）のパラメータ推定値

Parameter	Estimate	RSE (%)	Bootstrap Median [95% CI]	Shrinkage (%)	Unit
Population Parameter					
1. CL	0.146	1.76	0.146 [0.141 – 0.151]	-	L/d
2. Vc	3.46	2.00	3.45 [3.33 – 3.56]	-	L
3. Q	0.0690	1.99	0.0688 [0.0573 – 0.0792]	-	L/d
4. Vp	1.70	4.68	1.70 [1.53 – 1.85]	-	L
5. Ka	0.193	4.21	0.193 [0.173 – 0.210]	-	1/d
6. F	0.728	1.96	0.728 [0.687 – 0.757]	-	-
7. Vmax	3.17	2.27	3.15 [2.96 – 3.30]	-	mg/d
8. Km	0.252	3.42	0.252 [0.210 – 0.293]	-	mg/L
CrCL on CL	0.294	15.9	0.295 [0.188 – 0.380]	-	-
Absence of B4SIGENE on CL	-0.159	16.2	-0.158 [-0.204 – -0.115]	-	-
Albumin on CL	-1.11	11.6	-1.12 [-1.14 –-0.904]	-	-
Body weight on CL	0.581	10.4	0.581 [0.447 – 0.678]	-	-
Body weight on Vc	0.480	9.96	0.474 [0.325 – 0.613]	-	-
Black race on Vmax	-0.00226	1730	-0.00198 [-0.090 – 0.0768]	-	-
Asian race on Vmax	-0.114	49.5	-0.115 [-0.184 – -0.0394]	-	-
'Other' race on Vmax	0.0964	44.4	0.0984 [0.00836 – 0.172]	-	-
Sex on CL	0.171	31.0	0.176 [0.0848 – 0.254]	-	-
Interindividual Variability					
Eta (η) CL	30.6	2.69	30.2 [27.1 – 33.2]	27.8	% CV
Eta (η) Vc	35.7	1.40	35.5 [27.3 – 48.6]	24.8	% CV
Eta (η) Vmax	31.5	3.20	31.4 [27.3 – 34.7]	32.7	% CV
Eta (η) Vp	73.3	3.54	73.6 [64.1 – 81.5]	43.5	% CV
Eta (η) Ka	32.9	9.16	32.7 [15.2 – 40.4]	73.3	% CV
Residual Variability					
Proportional Error	54.9	0.142	55.0 [49.8 – 59.2]	8.56	% CV

RSE (%), percent relative standard error (standard error/estimate×100); Error model was additive on log scale.
Source: Table 14, Population PK Report (MS-20[redacted]-01), Module 5.3.3.5.

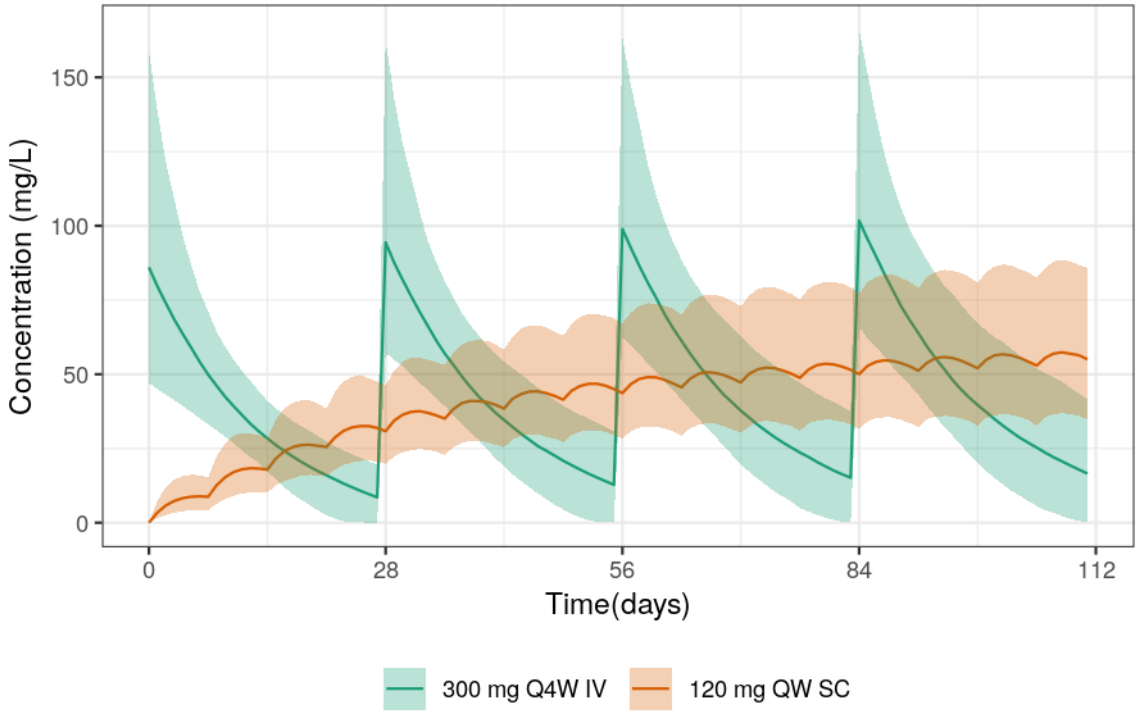
PPK 解析から、定常状態は第 16 週（Day 112）に達すると推定された。定常状態の詳細は、2.7.2.3.1.4 項を参照のこと。

初回申請時（IV 投与）の PPK 解析と同様に、アニフロルマブは検討した用量範囲（100～1000 mg）で非線形の PK を示し、C_{max} 及び AUC は用量比を上回る増加を示した。投与期間を通して、アニフロルマブの C_{ave} は、120 mg QW SC 投与した被験者と 300 mg Q4W IV 投与した被験者で同程度であり（中央値［90%予測区間］：54.76［34.32～86.64］ mg/L vs 46.88［29.04～74.27］ mg/L）、SC 投与時の定常状態の C_{min} はわずかに高く（53.93［33.04～

85.42］ mg/L vs 16.97［0.2149～45.16］ mg/L）、SC 投与時の定常状態の C_{max} は低値であった（63.68［38.69～105.2］ mg/L vs 108.5［70.03～174.1］ mg/L）（図 3）。120 mg QW SC 投与したとき、定常状態及び初回投与後の C_{min} の比に基づく累積係数の中央値は 1.848 であった。

全体として、アニフロルマブ 120 mg QW SC は 300 mg Q4W IV と比較して曝露量の変動が大幅に小さかった。更に、両用法及び用量における平均曝露量は、シミュレーションで求めた 1000 mg Q4W IV の 5 パーセンタイルを十分に下回っていた（図 5）。

図 3　　投与開始後 112 日間の 300 mg Q4W IV 及び 120 mg QW SC のシミュレーション



Source code: S13_tulip_sims.Rmd
Source graphic: results/figure/SIM/pk_to_d112_pt_demo.png

Solid lines represent the median and shaded areas represent the 95% prediction interval of 1000 simulations. The figure shows 300 mg IV Q4W and 120 mg SC QW exposure until steady state at Week 16 (Day 112).
Source: Figure 15, Population PK Report (MS-20[redacted]-01), Module 5.3.3.5.

2.7.2.3.1.2　　共変量効果の解析

本申請における PPK モデルでは、CL に対する統計学的に有意な共変量として体重、ベースライン時の 4 遺伝子の I 型 IFNGS スコア（21 遺伝子の I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーのサブセット）、アルブミン、クレアチニンクリアランス及び性別が選択された。V_c に対して体重、V_{max} に対して人種がそれぞれ統計学的に有意な共変量として選択された。全体として、体重を含む全ての選択された共変量は、アニフロルマブの PK に対する影響は約 20%以下であり、これまでの事例からこれらの共変量のいずれも臨床的に意義はないと考えられる。

統計学的に有意な各共変量が定常状態の AUC 及び定常状態の C_{max} の予測値に及ぼす影響を評価するため、シミュレーションを実施した（第 5 部 3.3.5 項 Population PK Report［MS-20■-01］を参照）。シミュレーション時の比較を容易にするため、典型的な被験者として、体重 68 kg、ベースライン時の 4 遺伝子の I 型 IFNGS スコアが高値、アルブミン 4.1 g/dL、クレアチニンクリアランス 113 mL/min の白人女性を想定した。

体重が中央値（68 kg）の典型的な被験者と比較して、体重が 5 パーセンタイル（49 kg）の被験者は AUC 及び C_{max} がそれぞれ 20.9%及び 19.2%高いと予想され、体重が 95 パーセンタイル（107 kg）の被験者は AUC 及び C_{max} がそれぞれ 22.9%及び 21.3%低いと予想された。

ベースライン時の 4 遺伝子の I 型 IFNGS スコアが高値の典型的な被験者と比較して、ベースライン時の 4 遺伝子の I 型 IFNGS スコアが低値の被験者では AUC 及び C_{max} がそれぞれ 19%及び 8%高いと予想された。

アルブミンが中央値（4.1g/dL）の典型的な被験者と比較して、5 パーセンタイル（3.4 g/dL）の被験者では AUC 及び C_{max} がそれぞれ 18.7%及び 7.5%低いと予想され、95 パーセンタイル（4.8 g/dL）の被験者では AUC 及び C_{max} がそれぞれ 19%及び 8.1%高いと予想された。

その他の全ての共変量の影響は、AUC が 15%未満、C_{max} が 8%未満であった。

アニフロルマブの PK に統計学的に有意な影響を示さなかったその他の共変量候補は、年齢、ADA、eGFR、肝酵素、ビリルビン、尿蛋白／クレアチニン比、民族、地域、健康状態（健康被験者 vs SLE 患者）、注射部位及び併用薬であった（2.7.2.3.2 項）。したがって、PK の観点からの用量調節は不要であると判断した。

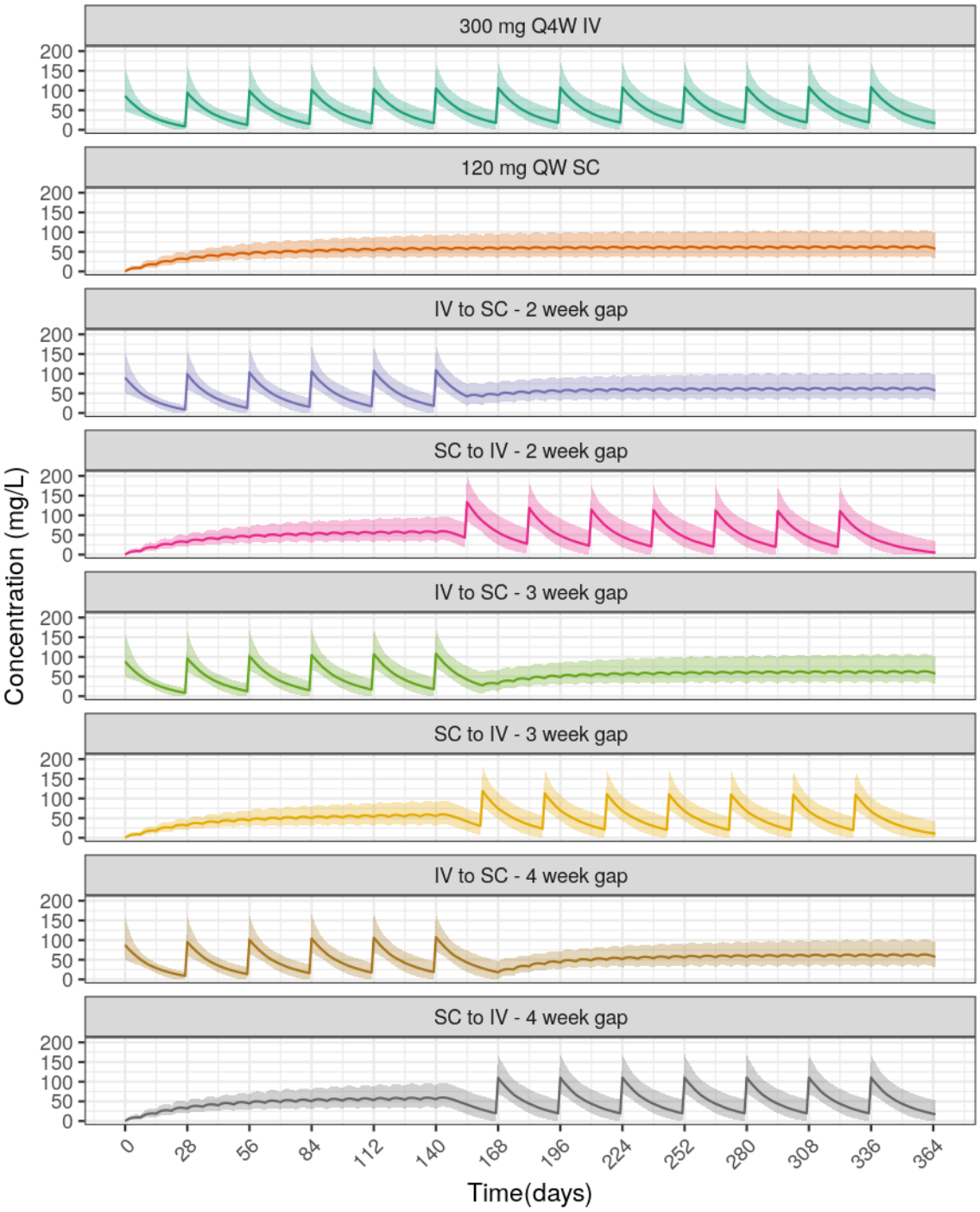
2.7.2.3.1.3 投与経路切替え及び投与忘れ

第 III 相試験では IV 及び SC 間の投与経路の切替えは検討されていない。そこで、構築した PPK モデルを用いて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（図 4）。この解析に基づく最適な投与間隔は以下の通りである：

- 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
- SC 投与から IV 投与に切り替える場合、最初の IV 投与は SC 投与最終日から約 3～4 週間後

推奨するこれらの投与の切替えにより、第 52 週の C_{ave}、定常状態の C_{max} 及び定常状態の C_{min} は、アニフロルマブ 120 mg QW SC 投与又はアニフロルマブ 300 mg Q4W IV 投与の継続投与時に観察される定常状態の範囲内に維持される（図 4）。

図 4　　IV 投与（300 mg Q4W）から SC 投与（120 mg QW）への移行、及びその逆の移行の血清中濃度シミュレーション



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

Source: Figure 19, Population PK Report (MS-20[redacted]-01), Module 5.3.3.5.

投与忘れの場合の推奨用量を支持する解析については、第 5 部 3.3.5 項 Population PK Report（MS-20■-01）6.6 項を参照のこと。

2.7.2.3.1.4 吸収及び分布

PPK 解析の結果、アニフロルマブの SC 投与後の BA の母集団推定値は 72.8%であった。SC 投与後の約 16 週間後に曝露量は定常状態に達した。定常状態におけるアニフロルマブの推定 C_{max} は 63.68 mg/L であった。

IgG 及び他の遺伝子組換えタンパク質の分布は通常細胞外液に限定される。アニフロルマブの V_c 及び V_p の推定値は、それぞれ 3.46 L（95% CI 3.33～3.56）及び 1.70 L（95% CI 1.53～1.85）であり、これは典型的な IgG と同様である。V_c に対する体重の影響を表したべき係数の推定値は、0.4795 であった。

2.7.2.3.1.5 排泄

IFNAR1 を介した消失があり、抗原沈降により低濃度での消失はより速やかになるため、曝露量は用量比以上の減少を示した。PPK 解析の結果、推定された CL は 0.146 L/day（95% CI 0.141～0.151）であった。

2.7.2.3.2 アニフロルマブの PK に対する内因性要因及び外因性要因の影響

2.7.2.3.1.2 項で考察したように、PPK 解析では、体重、ベースライン時の 4 遺伝子の 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が、PK の観点からの用量調節は不要であると判断した。

特別な集団に関連する共変量については、以下の項で説明する（より詳細な情報は、第 5 部 3.3.5 項 Population PK Report［MS-20■-01］6.5.5 項を参照）。

2.7.2.3.2.1 年齢

PPK 解析に基づくと、年齢（中央値 40.0 歳、範囲：18～70 歳）はアニフロルマブの CL に影響を及ぼさなかった。試験中にアニフロルマブを投与された SLE 患者の 952 例中 33 例（3.5%）が 65 歳以上であった。

2.7.2.3.2.2 性別

PPK 解析に基づくと、性別（男性被験者 203 例［17.0%］）は CL に対して統計学的に有意な共変量であった。体重で調整した CL は男性と女性で統計学的に有意差が認められ、男性では女性よりも AUC 及び C_{max} がそれぞれ 14.5%及び 5.9%低いと予想された。しかしアニフロルマブの PK に対するこの共変量の影響の大きさから、臨床的に意義はないと考えられた（2.7.2.3.1.2 項を参照）。

2.7.2.3.2.3 人種、民族及び地域

PPK 解析に基づくと、人種は V_{max} に統計学的に有意な共変量であったが、アニフロルマブの CL には影響を及ぼさなかった。定常状態の AUC 及び C_{max} は地域間及び民族間で同程度であった。アジア人集団で高濃度であったことは、体重が低いことによって説明可能であった。日本や韓国などのアジア諸国を含むアジア人集団において、体重で補正した CL は、非アジア人集団と同程度であった。

2.7.2.3.2.4　腎機能障害／肝機能障害

アニフロルマブに対する腎機能障害又は肝機能障害の影響を検討する正式な試験は実施していない。

PPK 解析に基づくと、eGFR が軽度又は中等度に低下した被験者におけるアニフロルマブの CL は、eGFR が正常な被験者と同程度であり、ベースライン時の肝機能検査値はアニフロルマブの CL に臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった。

2.7.2.3.2.5　薬物相互作用

アニフロルマブは、IFNAR1 に結合する IgG1κ mAb であり、標的介在性の消失及び細網内皮系により消失するため、正式な薬物相互作用試験は実施していない。PPK 解析により、SLE 患者の標準的な治療薬である経口コルチコステロイド、抗マラリア薬及び免疫抑制剤等は、アニフロルマブの CL に影響がないことが示された。

2.7.2.3.3　用量の設定根拠と推奨

2.7.2.3.3.1　TULIP SC 試験の用量の設定根拠

健康被験者を対象とする第 I 相 BA 試験を実施した（初回申請時資料 D3461C00006 試験、以下「06 試験」）。更に、I 型 IFNGS スコアが高値で、活動性皮膚疾患を有する SLE 患者を対象とする第 II 相 SC 試験（完了）において、アニフロルマブの 2 用量（150 mg 及び 300 mg Q2W）を評価した（D3461C00008 試験）。本試験の PK/PD に関する主要評価項目は第 12 週時点で解析した。アニフロルマブの SC 投与の安全性及び忍容性は第 52 週時点まで評価した。

これらの試験から得られた PK/PD モデル及びアニフロルマブの IV 投与試験（初回申請時資料 D3461C00004 試験、以下「04 試験」、D3461C00005 試験、以下「05 試験」、CD-IA-MEDI-546-1013 試験、以下「1013 試験」又は「MUSE 試験」）から得られたデータを用いた評価から、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。したがって、アニフロルマブ 120 mg QW SC 投与は、300 mg Q4W IV 投与と比較して少なくとも同程度の有効性をもたらすと考えられた。より詳細な情報は、第 5 部 3.5.3 項 TULIP SC 試験の用量の設定根拠を参照のこと。

2.7.2.3.3.2　アニフロルマブの SC 投与の推奨

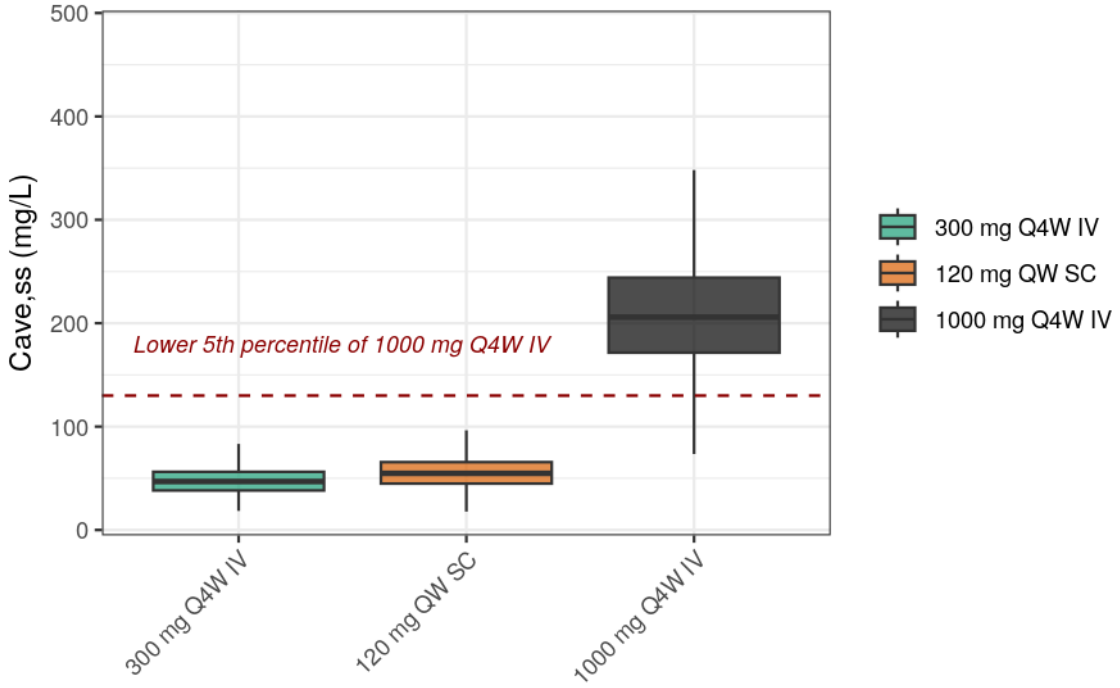
中等症から重症の SLE 患者に対する用法及び用量であるアニフロルマブ 120 mg QW SC 投与は、TULIP SC 試験で得られた薬効薬理、有効性及び安全性に関するデータの総合的な判断に基づき、支持される。TULIP SC 試験は、アニフロルマブの IV 投与の承認の裏付けとなった試験と同じ製剤処方及び対象集団を用いて実施した。

TULIP SC 試験では、主要評価項目である第 52 週時点の BICLA 達成率において認められた統計学的に有意かつ臨床的に意義のある治療効果から、申請用法及び用量であるアニフロルマブ 120 mg QW SC 投与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）、並びに補足的な副次的評価項目である経口コルチコステロイドの減量、フレアの年間発現率及び 4 点以上の SLE Responder Index（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。

中等症から重症の成人 SLE 患者にアニフロルマブ 120 mg を QW で SC 投与したとき、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 2.7.4.2 項を参照）。いずれの特別な集団においても用量調節は不要である（2.7.2.3.2 項）。

投与間隔を Q4W から QW に変更したことから、120 mg QW SC 投与の C_{min} は 300 mg Q4W IV 投与よりも高かった（図 3）。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 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（図 3）。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 5）。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（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。

図 5　　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.

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 免疫原性の併合した要約

アニフロルマブなどの mAb を含む、ほとんどのタンパク質由来の医薬品の投与は、ある程度の不要な免疫応答を誘導する可能性がある。ISI では、潜在的な危険因子、アニフロルマブの潜在的な免疫原性の評価方法、及び臨床開発プログラム全体で観察されるアニフロルマブの ADA プロファイルを考慮し、PK、PD、有効性及び安全性に対する ADA の潜在的な影響を評価した。

2.7.2.4.1.1 免疫原性のリスク評価

患者及び製剤に関連する免疫原性のリスク評価の結果は既に提出している（初回申請時資料第 5 部 3.5.3 項 ISI 2 項を参照）。

TULIP SC 試験、APFS/AI PK 比較試験及び PK/PD 試験で使用した治験薬のロット番号及び製剤を表 4 に示す。

表 4　　治験薬のロット番号及び製剤

Study name (number)	IP (manufacturing batch numbers)	Formulations used
TULIP SC (D3465C00001)	• Anifrolumab 120 mg, 0.8 mL ◦ [redacted] ◦ [redacted] ◦ [redacted] ◦ [redacted] • Placebo for anifrolumab 120 mg, 0.8 mL ◦ [redacted] ◦ [redacted]	Clinical [redacted] [a]
Device PK Bridging Study (D3465C00002)	• Anifrolumab 0.8 mL fill (pre-filled syringe sub-assembly) ◦ [redacted] ◦ [redacted] • Placebo: NA	Clinical [redacted] [a]
PK/PD study (D3461C00008)	• Anifrolumab 150 mg/mL solution ◦ [redacted] • Placebo for anifrolumab 150mg/mL solution ◦ [redacted]	[redacted]

[a] For more details, see CTD.3.2.S.2.6.3.1 submitted as application documents for Saphnelo 300 mg.

2.7.2.4.1.2 免疫原性の分析法

2.7.2.4.1.2.1 臨床試験における ADA 分析法

ADA 評価用の血液試料は、表 1 に示した TULIP SC 試験、APFS/AI PK 比較試験及び PK/PD 試験の治験実施計画書で設定したスケジュールに従って採取した。試料は血清を用いた。

アニフロルマブに対する ADA 反応の評価には、バリデーション済みの検出（スクリーニングアッセイ）、特異性の確認（特異性確認アッセイ）及び半定量的な抗体価測定（抗体価アッセイ）の 3 段階で ADA を評価した。その後、ADA 陽性が確認された試料を用いて、nAb 分析法により *in vitro* における中和活性を評価した。

2.7.2.4.1.2.2 ADA の測定法の経緯

ADA の生体試料分析法に関する感度及び drug tolerance を含むライフサイクル情報を表 5 に要約する。

臨床開発期間を通して、以下の方法を用いて ADA 反応を測定した。

- CT-050159 version 1（Method Validation Report［CTVR-0060］）は、表 5 に示す第 I 相臨床試験の試料を分析するために MedImmune 社が使用したバリデーション済みの方法である。
- CT-050159 version 2（Method Validation Report［CTVR-0123］）は、表 5 に示す第 II 相臨床試験の試料を分析するために MedImmune 社が使用したバリデーション済みの方法である。
- ICDIM 235 は、米国[redacted]にある別の受託業者[redacted]社が、表 5 に示す第 II 相及び第 III 相臨床試験の試料を分析するために、同じ分析法である CT-050159 を再バリデーションした方法である。
- ICDIM 516 は、[redacted]社が開発及びバリデーションした新しい ECL 液相ブリッジング法であり、TULIP SC 試験及び APFS/AI PK 比較試験の試料の分析に使用された。

最初に実施された MedImmune 社の分析法（Method Validation Report［CTVR-0060］）では、一部の被験者においてベースライン時に様々な反応及び高い反応が認められた。この分析法の最適化及び再バリデーションに成功した（Method Validation Report［CTVR-0123］）。その後、CT-050159 を[redacted]社に移管し、第 III 相臨床試験の免疫原性試料を適切に分析する前に、[redacted]社で分析法を開発し、許容可能な選択性を確保した。ヒト血清中 ADA 検出のための新しい独自の生体試料分析法を[redacted]によって開発し、検証した。ICDIM 516 は drug tolerance を改善し、これまでプラセボで高い偽陽性率をもたらしていた非特異的相互作用の問題点を軽減した。

ICDIM 516 は、2.7.2.4.1.2.1 項に概要を示した 3 段階の分析法の原則に従っている。ADA 陰性試料の抗体価は「< 40」であり、ADA 陽性反応の特異性が確認された試料は、抗体価に最低希釈率を乗じたもの（すなわち 40、80、160、320 など）と報告された。分析法の詳細、スクリーニング及び特異性確認のための CP の決定、並びに TULIP SC 試験及び APFS/AI PK 比較試験における ADA 測定性能の評価については、生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1.1.4.2.4 項を参照のこと。

表 5　　ADA の生体試料分析法に関するライフサイクル情報

	Method validation 1	Method validation 2	Method validation 3	Method validation 4
Analyte name	Anti-anifrolumab antibody	Anti-anifrolumab antibody	Anti-anifrolumab antibody	Anti-anifrolumab antibody
Validation type	Full validation	Full validation	Full validation	Full validation
eCTD reference number	Not applicable	Not applicable	Not applicable	Not applicable
Link to reports and applicable amendments [a]	CTVR-0060	CTVR-0123	REWM2	RQGJ2
Method ID	CT-050159	CT-050159	ICDIM 235	ICDIM 516
Duration of time method in use	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted] to [redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted] to current	[redacted] 20[redacted] to current
Bioanalytical site (contractor)	MedImmune	MedImmune	[redacted]	[redacted]
Matrix	Human serum	Human serum	Human serum	Human serum
Platform	ECL-MSD	ECL-MSD	ECL-MSD	ECL-MSD
Format	Immunoassay	Immunoassay	Immunoassay	Immunoassay
Stock reference, lot number, expiration date	• CTVR-0060: Anifrolumab Lot no. [redacted] Expiration Date: [redacted] 20[redacted] • CTVR-0060 Addendum 01: Anifrolumab Lot no. [redacted] Expiration Date: [redacted] 20[redacted]	• Anifrolumab Lot no. [redacted] Expiration Date: [redacted] 20[redacted]	• Anifrolumab Lot no. [redacted] Expiration Date: [redacted] 20[redacted] • Anifrolumab Lot no. [redacted] Expiration Date: [redacted] 20[redacted]	• Anifrolumab Lot no. [redacted] • Re-evaluation Date: [redacted] 20[redacted]
Assay sensitivity	• 14.33 ng/mL (pAb Lot [redacted]) • 15.63 ng/mL (mAb Lot [redacted])	• 31.25 ng/mL (pAb Lot [redacted])	• Screening: 18.2 ng/mL • Confirmatory: 16.9 ng/mL	• Screening: 5.90 ng/mL • Confirmatory: 8.91 ng/mL

表 5　　ADA の生体試料分析法に関するライフサイクル情報

	Method validation 1	Method validation 2	Method validation 3	Method validation 4
Assay cut points / FPR %	**Screening:** (SCPF) 1.32 S/N (5% FPR) **Confirmatory Inhibition:** 28.0%	**Screening:** (SCPF) 1.32 S/N (5% FPR) **Confirmatory Inhibition:** 28.7%	**Screening:** (SCPF) 1.32 S/N (5% FPR) **Confirmatory Inhibition:** 43.3% (1% FPR)	**Screening:** (SCPF) 1.10 S/N (5% FPR) **Confirmatory Inhibition:** 18.9% **Titration:** 1.27 S/N (1% FPR)
Assay drug tolerance	• 250 ng/mL pAb Lot [redacted] detected in the presence of 50 µg/mL anifrolumab • 250 ng/mL of mAb Lot [redacted] detected in the presence of 25 µg/mL anifrolumab	• 250 ng/mL pAb Lot [redacted] detected in the presence of 10 µg/mL anifrolumab • 500 ng/mL pAb Lot [redacted] detected in the presence of 25 µg/mL anifrolumab	**Screening:** • 125 ng/mL pAb detected in presence of 25.0 µg/mL of anifrolumab • 250 ng/mL pAb detected in presence of 50.0 µg/mL of anifrolumab • 500 ng/mL pAb detected in presence of 100 µg/mL of anifrolumab **Confirmatory:** • 125 ng/mL pAb confirmed in presence of 25.0 µg/mL of anifrolumab • 500 ng/mL pAb confirmed in presence of 50.0 µg/mL of anifrolumab • 1000 ng/mL pAb confirmed in presence of 100 µg/mL of anifrolumab	**Screening:** • 100 and 2500 ng/mL antibody for up to 500 µg/mL of anifrolumab • 20.0 ng/mL antibody for up to 100 µg/mL of anifrolumab **Confirmatory:** • 100 and 2500 ng/mL antibody for up to 500 µg/mL of anifrolumab • 20.0 ng/mL antibody for up to 100 µg/mL of anifrolumab
Matrix study population	Scleroderma	SLE	SLE	SLE

表 5　　ADA の生体試料分析法に関するライフサイクル情報

	Method validation 1	Method validation 2	Method validation 3	Method validation 4
Synopsis of amendment history	• CTVR-0060 Addendum 01: Cut point evaluation in SLE	Not applicable	• Addendum 01: TULIP 2 in-study cut point evaluation: SCPF 1.30 S/N (5% FPR) and Confirmatory 35.7% (1% FPR) • Addendum 02: TULIP 1 appropriateness of in-study cut points	Not applicable
Studies assessed	• **Study MI-CP180** [b]	• **Study 1145** (CD-IA-MEDI546-1145) [b] • **Study 1013/MUSE** (CD-IA-MEDI-546-1013) [b] • **Study D3461C00002** (formerly study 02) [c] • **Study 06** (D3461C00006) [b]	• **Study 04/TULIP 2** (D3461C00004) [b] • **Study 05/TULIP 1** (D3461C00005) [b] • **Study 08** (D3461C00008) [b] • **Study 09** (D3461C00009) [c]	• **TULIP SC** (D3465C00001) • **Device PK Bridging Study** (D3465C00002)

[a] CT-050159 Method Validation Report (CTVR-0060), initial anifrolumab SLE application Module 5.3.1.4; CT-050159 Method Validation Report (CTVR-0123), initial anifrolumab SLE application Module 5.3.1.4; ICDIM 235 Method Validation Report (REWM2), initial anifrolumab SLE application Module 5.3.1.4; ICDIM 516 Method Validation Report (RQGJ2), Module 5.3.1.4.

[b] Submitted in the initial anifrolumab SLE application.

[c] Submitted in the anifrolumab LTE application.

2.7.2.4.1.2.3　nAb の測定法の経緯

In vitro での中和活性評価のための血液試料を、TULIP SC 試験（第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 Appendix 16.1.1 治験実施計画書 1.3 項を参照）及び APFS/AI PK 比較試験（第 5 部 3.3.1 項 D3465C00002 試験の治験総括報告書 9.2.1 項を参照）で設定したスケジュールに従って採取した（表 1 に要約）。試料は血清を用いた。アニフロルマブに対する ADA 陽性が確認された全ての試料について、バリデーション済みの MSD 社の ECL 免疫測定法を用いて、ADA の *in vitro* での中和活性を評価した。

TULIP SC 試験及び APFS/AI PK 比較試験（及び臨床開発プログラムで nAb を評価する全ての試験）の試料は、[redacted] 社によって開発及びバリデーションされた競合的リガンド結合測定法を用いて分析した（ICDIM 236、表 6）。詳細は、Method Validation Report（REWN2）及び Method Validation Report Addendum 1（REWN3）（第 5 部 3.1.4 項）を参照のこと。この分析法は、ビオチン標識アニフロルマブを捕捉用に、ルテニウム標識 IFNAR1 を検出に用いる段階的な免疫測定法である。生成するシグナルは、試料中に存在する nAb の量に反比例した。試料の反応を相対光単位で測定し、各プレートの CP と比較した。CP よりも高い反応を示した試料は、アニフロルマブに対する nAb 陰性とした。CP 以下の反応を示した試料は nAb 陽性と判断した。

分析法の詳細、スクリーニング及び特異性確認のための CP の決定、並びに TULIP SC 試験及び APFS/AI PK 比較試験における nAb 測定性能の詳細については、生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1.1.4.2.5 項を参照のこと。

nAb の生体試料分析法のライフサイクル情報を表 6 に要約する。

表 6　　アニフロルマブに対する nAb の生体試料分析法に関するライフサイクル情報

	Method validation 1
Analyte name	Neutralizing antibodies to anifrolumab
Validation type	Full validation
eCTD reference number	Not applicable
Method ID	ICDIM 236
Duration of time method in use	[redacted] 20[redacted] to current
Bioanalytical site	[redacted]
Matrix	Human serum
Platform	ECL-MSD
Format	Immunoassay
Stock reference, lot number, expiration date	Anifrolumab Lot no. [redacted] Re-evaluation Date: [redacted] 20[redacted]
Assay sensitivity	≤ 115 ng/mL
Assay cut points/FPR %	0.88 S/N (1% FPR)
Assay drug tolerance	• 250 ng/mL antibody for up to 0.1 µg/mL of anifrolumab • 500 ng/mL antibody for up to 0.2 µg/mL of anifrolumab • 1000 ng/mL antibody for up to 1 µg/mL of anifrolumab • 10,000 ng/mL antibody for up to 10 µg/mL of anifrolumab
Matrix study population	SLE
Link to reports and applicable amendments [a]	REWN2 REWN3 – Addendum 01
Synopsis of amendment history	REWN3: Selectivity and assay cut point

[a] ICDIM 236 Method Validation Report (REWN2), Module 5.3.1.4.
ICDIM 236 Method Validation Report Addendum 1 (REWN3), Module 5.3.1.4.

2.7.2.4.1.3 用語の要約

用語及び定義の完全な一覧は、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 4.5.2 項を参照のこと。

2.7.2.4.1.4 各試験の免疫原性の結果の要約

アニフロルマブは、健康被験者及び SLE 患者を対象とした全ての試験において、免疫原性のリスクが低いと判断した。ADA 及び nAb の発現割合及び陽性割合は低く、プラセボと同程度であった。

TULIP SC 試験及び APFS/AI PK 比較試験の免疫原性評価用試料の採取スケジュールの要約を表 1 に示す。

SLE 患者を対象にアニフロルマブを IV 投与した第 III 相試験（04 試験及び 05 試験）の併合データ及び免疫原性評価を実施したこれまでの他の臨床試験から得られた免疫原性データは、アニフロルマブに関するこれまでの ISI に全て含まれている（初回申請時資料 第 5 部 3.5.3 項 ISI を参照）。

2.7.2.4.1.4.1 TULIP SC 試験

TULIP SC 試験の試験デザインの概要を 2.7.2.2.1 項に示す。PK、PD 及び免疫原性評価の DCO 日は 20■ 年 ▮ 月 ■ 日であった。DCO 日の時点では、PK、PD 及び免疫原性の評価に用いた最初の 220 例のデータのみが得られた。

全体として、アニフロルマブの免疫原性は低く、試験期間を通して ADA の陽性割合及び発現割合は低かった。ADA 反応はアニフロルマブ群とプラセボ群で同程度であったことから、ADA 反応はアニフロルマブ投与に特異的ではないことが示唆された。投与下で ADA 発現を認めた患者又は ADA 抗体価の増強を認めた患者の全てで、DB 投与期間中に検体が陽性であった。

アニフロルマブ群の ADA 抗体価の中央値（40.0～320.0）はプラセボ群（39.0～2560.0）と比較して同程度又は低く、最低希釈率の 40 に近かった（表 7）。ADA 抗体価は経時的に一貫して増加することはなく、ADA の成熟は認められなかったことが示唆された（第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 表 14.2.12.2 を参照）。

アニフロルマブの投与を受けた ADA 発現患者のうち、投与下で nAb を発現した患者がいなかったことから、ADA は中和抗体を産生しないことが示唆された（表 7）。

表 7 DB 投与期間及び追跡調査期間中の ADA 反応の要約（安全性解析対象集団）

ADA category	Statistic	Anifrolumab 120mg N = 176	Placebo N = 170
ADA prevalence (ADA positive at baseline and/or post-baseline)	n/Nobs [a] (%)	11/110 (10.0)	10/110 (9.1)
	Median	80.0	120.0
	Min, max	39, 320	39, 2560
ADA incidence (TE-ADA positive)	n/Nobs [b] (%)	6/107 (5.6)	7/105 (6.7)

表 7　　DB 投与期間及び追跡調査期間中の ADA 反応の要約（安全性解析対象集団）

ADA category	Statistic	Anifrolumab 120mg N = 176	Placebo N = 170
	Median	160.0	160.0
	Min, max	39, 320	39, 1280
Treatment-induced ADA positive	n/Nobs [b] (%)	6/107 (5.6)	7/105 (6.7)
	Median	160.0	160.0
	Min, max	39, 320	39, 1280
Treatment-boosted ADA positive	n/Nobs [b] (%)	0/107	0/105
	Median	-	-
	Min, max	-, -	-, -
Non-TE-ADA positive	n/Nobs [b] (%)	5/107 (4.7)	3/105 (2.9)
	Median	40.0	39.0
	Min, max	40, 80	39, 2560
Both baseline and post-baseline positive	n/Nobs [b] (%)	2/107 (1.9)	2/105 (1.9)
	Median	60.0	39.0
	Min, max	40, 80	39, 39
Only baseline positive	n/Nobs [c] (%)	3/110 (2.7)	1/109 (0.9)
	Median	40.0	2560.0
	Min, max	40, 80	2560, 2560
ADA persistently positive	n/Nobs [b] (%)	3/107 (2.8)	2/105 (1.9)
	Median	80.0	200.0
	Min, max	39, 320	80, 320
ADA transiently positive	n/Nobs [b] (%)	3/107 (2.8)	5/105 (4.8)
	Median	160.0	160.0
	Min, max	160, 320	39, 1280
TE-ADA positive with maximum post-baseline titer > median of maximum post-baseline titers	n/Nobs [b] (%)	2/107 (1.9)	3/105 (2.9)
	Median	320.0	640.0
	Min, max	320, 320	320, 1280
nAb prevalence (nAb positive at baseline and/or post-baseline)	n/Nobs [a] (%)	0/110	0/110
	Median	-	-
	Min, max	-, -	-, -
nAb incidence (treatment-induced nAb positive)	n/Nobs [b] (%)	0/107	0/105
	Median	-	-
	Min, max	-, -	-, -

[a] Nobs is the number of patients with an ADA result at baseline and/or post-baseline.
[b] Nobs is the number of patients with an ADA result at baseline and at least one post-baseline assessment.
[c] Nobs is the number of patients with an ADA result at baseline.
For IA, only first 220 randomized subjects are considered with data cut-off of [redacted] 20[redacted].
Summary statistics are calculated based on the maximum post-baseline titer for each ADA-positive patient within each treatment group, with the exception of the following categories: only baseline positive (based on the baseline titer) and ADA and nAb prevalence (based on the maximum titer, baseline or post-baseline).
Post-baseline assessments include assessments on or after date of first dose.
Baseline is the last non-missing value prior to administration of the first dose of IP.
Percentages are based on Nobs.
Titers of borderline positive measurements reported as < = 40 (limit of detection) are imputed as 39.
Source: Derived from Table 14.2.12.1, D3465C00001 CSR, Module 5.3.5.1.

2.7.2.4.1.4.2 APFS/AI PK 比較試験

全体として、アニフロルマブの SC 投与の免疫原性は、両デバイス（AI 又は APFS）で非常に低く、投与に使用したデバイス間の比較で差は認められず、Day 57 に 3 例（1.7%）が ADA 陽性であった（AI 群 1/90 例［1.1%］、APFS 群 2/90 例［2.2%］）（表 8）。ADA 陽性であった 3 例の抗体価は低かった（表 8）。これらのデータは、IV 投与した試験でアニフロルマブが低い免疫原性を示した傾向と一貫している。詳細は、第 5 部 3.3.1 項 D3465C00002 試験の治験総括報告書を参照のこと。

表 8 ADA の結果及び抗体価の要約（投与群別）（安全性解析対象集団）

Timepoint	Statistic	AI N = 90	APFS N = 90	Total N = 180
Baseline	n [a]	90	90	180
ADA positive	n [b] (%)	0	0	0
nAb positive	n (%)	0	0	0
Day 29	n [a]	90	88	178
ADA positive	n [b] (%)	0	0	0
nAb positive	n (%)	0	0	0
Day 57	n [a]	90	90	180
ADA positive	n [b] (%)	1 (1.1)	2 (2.2)	3 (1.7)
nAb positive	n (%)	1 (1.1)	2 (2.2)	3 (1.7)
ADA titer	Median	NC	NC	40
	Q1, Q3	NC, NC	NC, NC	40, 320
	Min, max	40, 40	40, 320	40, 320

[a] Number of participants with at least one ADA assessment at the specific visit.

[b] Number of participants with a positive result at the specific visit. The denominator for all percentages is the number of participants with an ADA result for that particular visit.

Data are summarized by derived visit windows. If more than one observation is collected during the same visit window, then only the one closest to the scheduled visit is included.

Source: Table 11-6, D3465C00002 CSR, Module 5.3.3.1.

2.7.2.4.1.4.3 PK/PD 試験

全体として、試験期間中（第 52 週まで）における ADA 発現割合は低かった。全体で、2 例（アニフロルマブ 150 mg 群の 1 例及びアニフロルマブ 300 mg 群の 1 例）がベースライン以降で ADA を発現した。

アニフロルマブ 150 mg 群の患者 [redacted] は、ベースライン時は ADA 陰性であり、2 回の治験薬投与を受けた。有害事象（治験薬投与期間前に発現したもの）が継続していたため、治験薬の投与を中断し、第 4 週～第 10 週まで投与しなかった。第 12 週の来院時、患者は ADA が一過性に陽性（抗体価 1：30）であり、nAb は検出されなかった。70 日間を超えて治験薬投与を受けていなかったため、第 12 週の血清中アニフロルマブ濃度は 0.02 µg/mL 未満であった。第 24 週及び第 36 週の血清中アニフロルマブ濃度（投与前）はそれぞれ 27.3 µg/mL 及び 27.6 µg/mL であり、ADA 陰性であった。

アニフロルマブ 300 mg 群の患者 [redacted] は、ベースライン時、第 12 週、第 24 週及び第 36 週は ADA 陰性であった。患者は第 52 週（抗体価 1：60）及び第 60 週（抗体価 1：240）に ADA 陽性を示し、いずれの検体にも nAb は検出されなかった。

ベースライン時にのみ ADA 陽性を示した患者も 3 例認められた。3 例全例で ADA 抗体価が 1：30（最低希釈率は 30）であり、その後の全ての検査で ADA 陰性であった。

2.7.2.4.1.5 PK、PD、有効性及び安全性に対する免疫原性の影響

2.7.2.4.1.5.1 PK に対する免疫原性の影響

TULIP SC 試験の ADA を発現した患者数が限られているデータ（表 7）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なかった（第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 11.5.3 項を参照）。ADA を発現した患者におけるアニフロルマブの血清中トラフ濃度の幾何平均は、ADA を発現しなかった患者よりも概して低値であったが（第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 表 14.2.11.3 を参照）、ADA の発現又は ADA 抗体価と BICLA 達成率との間に明確な関連は認められなかった（2.7.2.4.1.5.3 項）。ADA を発現した患者のアニフロルマブの平均血清中濃度－時間推移は、ADA を発現しなかった患者の平均血清中濃度－時間推移の中央値を概ね下回っていたが、平均濃度は ADA を発現しなかった患者の濃度の範囲内であった（第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 図 14.2.11.4 を参照）。

TULIP SC 試験の結果は、SLE 患者を対象としてアニフロルマブを IV 投与した第 III 相試験（04 試験及び 05 試験）と一貫しており、いずれかの時点で ADA を発現した患者と ADA を発現しなかった患者の間で血清中アニフロルマブ濃度に顕著な差は認められず、アニフロルマブの曝露量に明らかな傾向も認められなかったことから、ADA は PK に影響を及ぼさないことが示唆される（初回申請時資料 第 5 部 3.5.3 項 ISI 6.2.4.3 項を参照）。

ADA がアニフロルマブの PK に及ぼす影響は、健康被験者又は SLE 患者を対象としてアニフロルマブを SC 投与又は IV 投与した第 I 相から第 III 相試験の併合 PK データに基づき、PPK 解析により評価した（2.7.2.3 項）。その結果、アニフロルマブの PK に対する ADA 発現（陽性／陰性）の統計学的に有意な影響は認められなかった。

全体として、これらの結果は、アニフロルマブの PK に対する ADA の明らかな影響がないことを示唆している。

2.7.2.4.1.5.2　免疫原性が PD に及ぼす影響

TULIP SC 試験の ADA を発現した患者数が限られているデータ（表 7）に基づくと、アニフロルマブの ADA の存在と I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーの変化との間に関連は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 11.5.4 項を参照）。ADA を発現した患者の I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーのベースラインからの低下率の経時的変化は、ADA を発現しなかった患者の全ての部分集団の概ね範囲内であり、ADA は中和抗体を産生しないことが示唆された（第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 図 14.2.10.5 を参照）。

TULIP SC 試験の結果は、第 III 相長期試験の ADA 併合データ（04 試験、05 試験、及び 09 試験の中間データ）と一貫しており、アニフロルマブ 300 mg IV 投与群では、PD 効果の中央値は、ADA を発現した患者と ADA を発現しなかった患者で同等であった。全体として、アニフロルマブ 300 mg IV 投与群では、I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーの中和に対して、ADA 発現の影響は認められなかった（初回申請時資料 第 5 部 3.5.3 項 ISI 6.2.4.4 項を参照）。

全体として、これらの結果は、アニフロルマブの PD に対する ADA の明らかな影響がないことを示唆している。

2.7.2.4.1.5.3　免疫原性が有効性に及ぼす影響

TULIP SC 試験の ADA を発現した患者数が限られているデータ（表 7）に基づくと、有効性に対して ADA の明らかな影響は認められなかったものの、明確な結論を導くことはできない（第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 11.5.2 項を参照）。TULIP SC 試験における有効性の主要評価項目は、複合評価項目である BICLA を用いた、SLE 全体の疾患活動性がベースライン時から低下した患者の割合の差とした。サブグループの患者数が 25 例未満であったため、ADA の発現に基づく有効性のサブグループ解析は行わなかったが（第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 表 14.2.12.6 を参照）、サブグループごとの BICLA 達成率のフォレストプロットは得られている（第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 図 14.2.2.2.2 を参照）。

TULIP SC 試験において、ADA を発現した患者は ADA を発現しなかった患者と比較して概して血清中アニフロルマブ濃度が低値であったが（2.7.2.4.1.5.1 項）、ADA の発現又は ADA 抗体価と BICLA 達成率との間に明確な関連は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 表 14.2.12.6 を参照）。これらの結果は、アニフロルマブを IV 投与した試験結果と一貫している。アニフロルマブを IV 投与した試験の 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 の存在と有効性との間に関連は認められなかった（初回申請時資料 第 5 部 3.5.3 項 ISI 6.2.4.5 項を参照）。

全体として、これらの結果は、アニフロルマブの有効性に対する ADA の明らかな影響がないことを示唆している。

2.7.2.4.1.5.4　免疫原性が安全性に及ぼす影響

TULIP SC 試験の ADA を発現した患者数が限られているデータ（表 7）に基づくと、安全性に対して ADA の明らかな影響は認められなかったものの、明確な結論を導くことはできない（第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 12.2.1.2 項を参照）。

TULIP SC 試験の結果は、アニフロルマブを IV 投与した試験結果と一貫している。アニフロルマブを IV 投与した試験の 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 の存在と有害事象、重篤な有害事象、中止に至った有害事象又は注目すべき有害事

象の発現との関連を示唆する傾向又はパターンは認められなかった（初回申請時資料 第 5 部 3.5.3 項 ISI 6.2.4.6 項を参照）。

全体として、これらの結果は、アニフロルマブの安全性に対する ADA の明らかな影響がないことを示唆している。

2.7.2.4.1.6　免疫原性の結論

TULIP SC 試験では、アニフロルマブを投与した患者における ADA の発現割合は低く、nAb の発現は認められなかったことから、これはアニフロルマブの既知の低い免疫原性プロファイルと一貫している。

アニフロルマブに対する ADA の陽性割合、発現割合、持続期間及び抗体価は、アニフロルマブを投与した患者とプラセボを投与した患者で概ね同程度であったことから、ADA 反応はアニフロルマブ投与に特異的ではないことが示唆された。

PPK 解析に基づくと、ADA はアニフロルマブの PK に対して統計学的に有意な影響を及ぼさなかった。TULIP SC 試験において、ADA を発現した患者の血清中アニフロルマブ濃度は、ADA を発現しなかった患者よりも概して低値であったが、ADA の発現又は ADA 抗体価と BICLA 達成率との間に明確な関連は認められなかった。

データを総合的に判断すると、アニフロルマブの PK、PD、有効性又は安全性に対して、ADA の明らかな影響は認められなかったものの、ADA を発現した患者は少数であったため、明確な結論を導くことはできない。

2.7.2.4.1.7　市販後の免疫原性の監視計画

アニフロルマブの免疫原性のリスクは低いと考えられ、PK、PD、有効性又は安全性に対して、明らかな影響はない。そのため、市販後に免疫原性の監視は計画していない。

2.7.2.4.1.8　免疫原性アッセイのライフサイクルマネジメント

免疫原性アッセイのライフサイクルマネジメントとして、全ての臨床試験においてアッセイの性能及び重要な試薬を監視し、免疫原性の評価の妥当性を確保する予定である。アッセイに影響を及ぼす可能性のある併用薬について、必要に応じて分析法を検討する。

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：■

2.7.3　臨床的有効性
アニフロルマブ（遺伝子組換え）

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

目次

標題ページ 1
目次 2
略語及び専門用語一覧表 4
本概要で参照する試験 5
2.7.3.1 背景及び概観 6
2.7.3.1.1 全身性エリテマトーデスに対するアニフロルマブ SC 投与の有効性を評価した試験の概観 6
2.7.3.1.2 試験デザインの特徴の概観 8
2.7.3.1.2.1 目標患者集団 10
2.7.3.1.2.2 用量選択 11
2.7.3.1.2.3 評価項目 11
2.7.3.1.2.4 統計学的考察 13
2.7.3.1.2.4.1 症例数及び検定法 13
2.7.3.1.2.4.2 解析対象集団 13
2.7.3.1.2.4.3 統計手法 13
2.7.3.1.2.4.4 IV 投与 04 試験及び 05 試験における重要な副次的評価項目の事後解析 14
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 14
2.7.3.2.1 試験対象集団 14
2.7.3.2.1.1 患者の内訳及び試験の実施状況 14
2.7.3.2.1.2 人口統計学的特性及び疾患の特性 15
2.7.3.2.2 有効性の結果 15
2.7.3.2.2.1 有効性の主要評価項目 16
2.7.3.2.2.2 有効性の重要な副次的評価項目 22
2.7.3.2.2.2.1 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 22
2.7.3.2.2.2.2 第 52 週まで維持された最初の BICLA 達成までの期間 22
2.7.3.2.2.2.3 第 52 週までのフレアの初回発現までの時間 23
2.7.3.2.2.3 有効性のその他の副次的評価項目 24
2.7.3.2.2.3.1 OCS 減量達成 24
2.7.3.2.2.3.2 フレアの年間発現率 24
2.7.3.2.2.3.3 SRI(4) 25
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 25
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 26
2.7.3.5 効果の持続 27

表目次

表 1 TULIP SC 試験の概要（D3465C00001 試験） 7

表 2 第 52 週時点の BICLA 達成率（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、FAS） 16

表 3 BICLA の構成要素別第 52 週時点の BICLA 達成率（D3465C00001 試験、FAS） 16

表 4 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、FAS） 17

表 5 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、FAS） 22

図目次

図 1 TULIP SC 試験の概略図（D3465C00001 試験） 9

図 2 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） 18

図 3 第 52 週時点の BICLA 達成率の部分集団別フォレストプロット：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） 20

図 4 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、FAS） 23

図 5 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、FAS） 24

図 6 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） 27

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
BICLA	British Isles Lupus Assessment Group-2004-based Combined Lupus Assessment
BILAG	British Isles Lupus Assessment Group
C_{ave}	Average concentration：平均血清中濃度
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
DB	Double-blind：二重盲検
DCO	Data cut-off：データカットオフ
EULAR	European Alliance of Associations for Rheumatology：欧州リウマチ学会
FAS	Full analysis set：最大の解析対象集団
HR	Hazard ratio：ハザード比
IA	Interim analysis：中間解析
IV	Intravenous(ly)：静脈内
LS	Least squares：最小二乗
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	Pharmacodynamics：薬力学
PGA	Physician’s Global Assessment
PK	Pharmacokinetic(s)：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
VAS	Visual analog scale：視覚的アナログ尺度

本概要で参照する試験

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
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

2.7.3.1　背景及び概観

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、300 mg を Q4W IV 投与する用法及び用量で、中等症から重症の SLE 患者に対して承認されている。アニフロルマブの SC 投与は、同じ患者集団に対して 120 mg QW の用量で投与する、より利便性の高い新たな投与経路として開発中である。本概要の目的は、第 III 相試験（D3465C00001 試験、以下「TULIP SC 試験」）の結果に基づき、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 投与の有効性について、全般的な要約を示すことである。

2.7.3.1.1　全身性エリテマトーデスに対するアニフロルマブ SC 投与の有効性を評価した試験の概観

アニフロルマブ SC 投与の臨床開発プログラムには、第 III 相、国際共同、多施設、ランダム化、DB、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、安全装置付きプレフィルドシリンジ（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）。

本概要における有効性評価は、TULIP SC 試験で予定された 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した 1 回の IA の結果に基づいている。

独立データモニタリング委員会（DMC）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。

表 1　　TULIP SC 試験の概要（D3465C00001 試験）

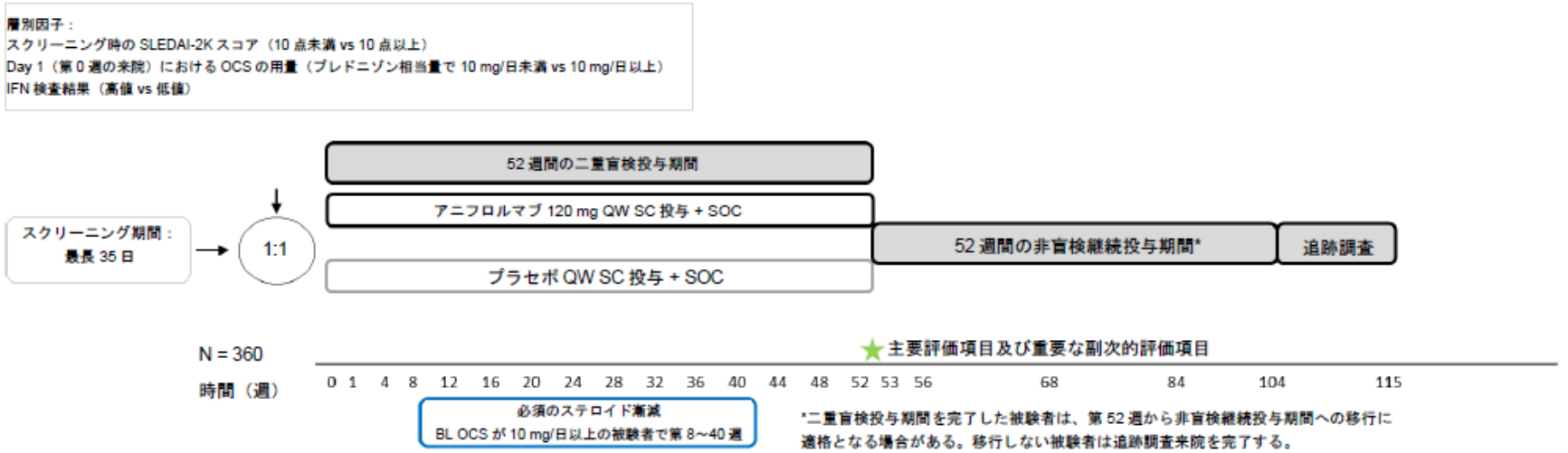
試験番号 （略称） 治験依頼者 EudraCT 番号 NCT 番号	試験名	主要目的	主要評価項目	治療、用量、レジメン、投与経路及びランダム化された例数	患者集団	期間
D3465C00001 （TULIP SC） アストラゼネカ EudraCT 番号： 2020-004529-22 NCT 番号： 2022-502396-28	全身性エリテマトーデスを有する成人患者を対象にアニフロルマブ皮下投与の有効性及び安全性を評価する第 III 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験	SLE 患者を対象として全体的な疾患活動性に対するアニフロルマブの有効性をプラセボと比較する。	第 52 週時点の BICLA 達成	・アニフロルマブ 120 mg QW SC：109 例 ・プラセボ QW SC：111 例 予定された 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した IA に基づく ・IA の DCO（20■ 年 ▮ 月 ■ 日）時点の合計ランダム化例数：346 例 ・IA の臨床データロック（CDL）（20■ 年 ▮ 月 ■ 日）時点の合計ランダム化例数：367 例	18 歳から 70 歳の中等症から重症の成人 SLE 患者	・プラセボ対照、52 週間の DB 投与期間（実施中） ・アニフロルマブ投与、52 週間の OLE 期間 ・治験薬最終投与後 12 週間の追跡調査期間

2.7.3.1.2 試験デザインの特徴の概観

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 1）。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。

本概要に示す有効性データは、予定された 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した 1 回の IA の結果に基づいている。本試験は、IA の DCO（20■ 年 ■ 月 ■ 日）後、予定通り継続している。

図 1　　TULIP SC 試験の概略図（D3465C00001 試験）



BL = ベースライン；SOC = 標準治療

2.7.3.1.2.1 目標患者集団

18 歳から 70 歳の成人患者合計 360 例を、アニフロルマブ 120 mg QW SC 投与又はプラセボ投与に 1：1 の割合でランダムに割り付ける計画とした（実際にランダム化されたのは 367 例）。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 型インターフェロン誘導遺伝子発現（IFNGS）スコアの結果（高値 vs 低値）で層別化した。

以下の主な適格性基準を適用して、対象患者集団を組み入れた。これらは、IV 投与で既承認の適応症の根拠となった IV 投与試験の対象集団である、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 患者と同一の集団を組み入れることを目的に設定した同一の基準であった。

主な選択基準

- 同意説明文書への署名の 24 週間以上前に 1997 年米国リウマチ学会（ACR）改訂基準に従って小児又は成人 SLE と診断されている者（選択基準 6）
- 以下の 1 つ以上について、スクリーニング時に自己抗体陽性と判定された者：抗核抗体（ANA）抗体価≥1：80、抗二本鎖デオキシリボ核酸（dsDNA）抗体、抗スミス抗体（選択基準 7）
- 以下の標準治療レジメンを 1 つ以上受けている者（選択基準 8）
  - 経口プレドニゾン（相当量）単剤療法は、最低 1 日用量 7.5 mg/日以上を同意説明文書への署名の 6 週間以上前から投与し、ランダム化の 2 週間以上前から最大 1 日用量 40 mg/日以下で安定している
  - OCS 併用の有無を問わない抗マラリア薬及び／又は免疫抑制剤は、開始日が同意説明文書への署名の 12 週間以上前であり、同意説明文書への署名の 8 週間以上前から治験実施計画書に薬剤の種類別に規定された最大 1 日用量以下で安定している
- スクリーニング時の SLEDAI-2K が合計 6 点以上、臨床的要素に由来する（Clinical SLEDAI-2K）スコアが 4 点以上、かつ Day 1（ランダム化）の Clinical SLEDAI-2K スコアが 4 点以上（選択基準 9）
- 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（選択基準 10）
- スクリーニング時における 0～3 点の VAS による PGA スコアが 1.0 点以上（選択基準 11）

主な除外基準

- 臨床的に重要な非 SLE 関連の血管炎症候群の既往歴がある、又は現在その診断を受けている者（除外基準 1）
- 自殺念慮又は自殺行動の既往又はエビデンスがある者（除外基準 2）
- 活動性の重症又は不安定な精神神経系 SLE（除外基準 3）
- 治験実施計画書に規定された標準治療では不十分と考えられる活動性の重症 SLE 由来腎疾患（除外基準 4）

- 混合性結合組織病と診断された（同意説明文書への署名前 1 年以内）者、又は SLE と強皮症のオーバーラップ症候群の既往歴がある者（除外基準 5）
- 入院及び抗生物質の IV 投与を要する再発性感染症の既往歴がある者（除外基準 9）
- 原発性免疫不全症、脾臓摘出、又は感染症に罹患しやすい何らかの基礎疾患の既往が確認されている者（除外基準 10）
- Day 1 前のいずれかの時点で重症帯状疱疹感染を有する者、又は同意説明文書への署名前 12 週間以内に完全回復していない帯状疱疹感染を有する者（除外基準 13 及び 14）
- 根治的治療の奏効が記録されている有棘細胞癌若しくは基底細胞癌、又は根治的治療が奏効したと考えられる子宮頚部上皮内癌を除く癌の既往歴を有する者（除外基準 19）

選択基準及び除外基準の詳細については、第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 Appendix 16.1.1 治験実施計画書 5 項を参照のこと。

スクリーニング前又は試験期間中の使用が可能な薬剤、使用が制限された薬剤及び使用が禁止された薬剤の一覧の詳細は、第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 Appendix 16.1.1 治験実施計画書 6.9 項を参照のこと。本試験では、制限薬剤に関してアニフロルマブの IV 投与 04 試験及び 05 試験の事後解析と同じ基準を用いた。これは、制限薬剤が有効性評価に交絡するリスクを最小限に抑えることを目的としたものである（詳細は、初回申請時資料 第 5 部 3.5.1 項 D3461C00005 試験の治験総括報告書 Appendix 12.1.13 を参照）。

2.7.3.1.2.2 用量選択

TULIP SC 試験の用量は、以下に基づいて選択した：1）I 型インターフェロン誘導遺伝子発現（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 型インターフェロン［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（第 III 相 04 試験及び 05 試験、並びに第 IIb 相 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、52 週間にわたる 120 mg QW SC 投与の C_{ave} は、第 IIb 相試験の 1013 試験で SLE 患者を対象に最長 1 年間評価され、許容可能な安全性プロファイルを有する 1000 mg IV 投与の C_{ave} との重複が最小限である。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。

2.7.3.1.2.3 評価項目

主要評価項目は、第 52 週時点の BICLA 達成とした。

重要な副次的評価項目は以下のとおりであった。

- 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 点以上の増加がみられる場合と定義した。

BICLA 及び SRI(4)はいずれも SLE のランダム化臨床試験で使用され、いずれも規制当局から許容可能とされており、臨床的に意義のある疾患活動性の改善を評価するためにデザインされている。しかしながら、BICLA における改善は BILAG-2004 指標により評価され、本指標は各症状を重症度及び治療企図に従って分類し、臨床的に意義のある相対的及び段階的な改善を捉えているのに対し、SRI(4)における改善は SLEDAI-2K 指標により評価され、改善を示すにはベースライン時に認められた臓器系の症状が完全に消失している必要があり（すなわち、SLEDAI-2K のベースラインから 4 点以上の減少）、意味のある改善を捉えられない可能性がある。更に、BICLA はより多くの疾患関連要素を含む。したがって、BICLA は SRI(4)と比較して臨床的により多様な SLE の疾患活動を捉えることができる。BICLA 達成は、フレア発現率、OCS 使用、患者報告アウトカム、医療資源の活用等、様々な SLE 評価において臨床上のベネフィットと関連していることが示されており（Furie et al 2021）、TULIP SC 試験における臨床的に意義のある評価項目としての重要性を示している。主要評価項目の解析を支持するもう 1 つの副次的評価項目として、SRI(4)で測定した治療反応を評価した。

1 つ目の重要な副次的評価項目において、BICLA 達成と併せて評価した低用量（又は減量）での OCS の使用の維持は、以下のように定義した。

- ベースラインに 10 mg/日以上であった場合：OCS の用量を第 40 週までにプレドニゾン相当量で 7.5 mg/日以下に減量し、第 40～52 週までプレドニゾン相当量で 7.5 mg/日以下に維持する。
- ベースラインに 10 mg/日未満であった場合：OCS の用量を第 40 週時点でベースラインの用量以下に減量し、第 40～52 週まで第 40 週時点の用量から増量しない。

毒性を回避するために OCS 使用を減らすことは、SLE 治療の重要な目標である。しかし、日常的に OCS を使用するための「許容可能な用量」は確立されておらず、lupus low disease activity state（LLDAS）基準では OCS の用量を 7.5 mg/日以下としているのに対し、最近改訂された EULAR ガイドライン（Fanouriakis et al 2024）では目標用量を 5 mg/日以下に推奨している。最新の EULAR ガイドラインの目標用量は 2019 年版ガイドラインで推奨されている 7.5 mg/日以下よりも厳しいものであるが、EULAR 作業部会は新たな目標が比較対照試験で得られた質の高い科学的エビデンスに基づいたものではないとのと認識を示している。2 つ目の重要な副次的評価項目を支持するため、その他の副次的評価項目として、OCS 減量を評価した。

フレアとは、前回の来院時と比較して 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。また、フレアの初回発現までの時間に加えて、フレアの年間発現率をその他の副次的評価項目として評価した。SLE のフレアは不可逆的な機能障害及び臓器障害をもたらす可能性があるため、フレアの減少は、臨床的に意義のある転帰である。

2.7.3.1.2.4 統計学的考察

2.7.3.1.2.4.1 症例数及び検定法

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。最終の臨床データロック（CDL）は、ランダム化された全患者 367 例が、52 週間のプラセボ対照 DB 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）。

IA では、主要評価項目である第 52 週時点の BICLA 達成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）。

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）。

最終解析のための症例数である約 360 例は、第 52 週時点の BICLA 達成率（主要評価項目）において、アニフロルマブ 120 mg QW SC 群対プラセボ群の比較で臨床的に意義のある 10%以上の差を検出するための検出力を有するよう試験デザインに基づき設定された（詳細は第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 9.8.3 項を参照）。主要評価項目については、IA の有意水準を Pocock 消費関数に基づいて決定した。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。

2.7.3.1.2.4.2 解析対象集団

全ての有効性解析は FAS 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。試験参加の同意を撤回した患者は、各患者の試験終了日までのデータを含めた。

IA では、FAS は、ランダム化され 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。

2.7.3.1.2.4.3 統計手法

主要評価項目である第 52 週時点の BICLA 達成は、層別 Cochran-Maentel-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臨床的に意義のある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及び頑健性を評価するために、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。

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 4.2 項を参照のこと。

2.7.3.1.2.4.4 IV 投与 04 試験及び 05 試験における重要な副次的評価項目の事後解析

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）。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

アニフロルマブの SC 投与を裏付ける全ての有効性の結果は、第 III 相 TULIP SC 試験から得られたものである。TULIP SC 試験の治験総括報告書の概要は、個々の試験のまとめ 2.7.6 項を参照のこと。

2.7.3.2.1 試験対象集団

2.7.3.2.1.1 患者の内訳及び試験の実施状況

FAS に含まれた 220 例のうち、78.6%が DB 投与期間を完了し、21.8%が OLE 期間に移行せず試験を中止した。

- 患者の内訳は、アニフロルマブ 120 mg QW SC 群とプラセボ群で類似していた。52 週間の DB 投与期間において、DB 投与を中止した患者の割合は、両群で同程度であった（アニフロルマブ 120 mg QW SC 群 21.1%及びプラセボ群 21.6%、以下同順）。OLE 期間に移行せず試験を中止した患者の割合は、両群で同程度であった（20.2%及び 23.4%）
- 52 週間の DB 投与期間において、治験実施計画書からの重大な逸脱（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を含む）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少なく（それぞれ 5.5%及び 0.9%）、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。

- 平均治療遵守率は、両群とも高く、同程度であった（全体で 96.56%）。

本試験は、COVID-19 パンデミック下に開始され（最初の患者の組入れは 2021 年 6 月 8 日）、COVID-19 パンデミック下及び現在進行中のウクライナ危機下で実施された。緩和策を治験実施計画書に取り入れ、世界又は実施国の状況の影響を最小限にした。これらの問題による不遵守が、試験全体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、10.2 項及び 10.5 項を参照のこと。

2.7.3.2.1.2 人口統計学的特性及び疾患の特性

人口統計学的特性及びベースラインの患者の特性（ベースラインの疾患特性並びに SLE 関連の前治療薬及び併用薬の使用を含む）は、両群で概ね同様であった。本試験は、北米、欧州、アジア、中南米及びその他の国／地域の患者を対象とする国際共同試験である。組み入れられた患者集団は、対象集団を代表するものであった。

- 平均年齢は 42.7 歳、大部分の患者が女性（89.1%）であった。
- 平均 Clinical SLEDAI-2K スコアは 8.6 点、SLEDAI-2K スコアが 10 点以上の患者の割合は 67.3%、BILAG のカテゴリーA が 1 つ以上、又はカテゴリーA なしかつカテゴリーB が 2 つ以上の患者の割合はそれぞれ 44.5%及び 50.5%、平均 BILAG-2004 スコアは 18.3 点、及び PGA スコアの中央値は 2.00 点であり、ベースラインで患者は中等症から重症の疾患活動性を有していた。
- 患者は多臓器病変を有しており、ベースラインで最も多かった SLE の臓器系症状は筋骨格系及び／又は皮膚粘膜での症状であった。
- 大部分の患者（82.3%）はベースラインで OCS を使用しており、55.9%が免疫抑制剤、80.5%が抗マラリア薬を使用していた。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（2.7.3.2.2 項を参照）。全体として、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 10.4 項及び 10.5 項を参照のこと。

ベースラインの人口統計学的特性及び患者の特性は、FAS（IA DCO 時点までに治験薬投与を完了した又は試験を早期に中止した 220 例）と安全性解析対象集団（IA DCO 時点までに試験にランダムに割り付けられた全ての患者［346 例］）で同様であった（第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 10.4 項を参照）。

2.7.3.2.2 有効性の結果

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、本試験の主要目的が達成された。

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有効性の結果は、添付文書に記載されているアニフロルマブ 300 mg Q4W IV 投与時に認められた有効性と一貫していた。SC 投与時と IV 投与時のアニフロルマブの有効性の比較については、2.7.3.3 項で考察する。

2.7.3.2.2.1 有効性の主要評価項目

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 2）。

表 2　第 52 週時点の BICLA 達成率（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、FAS）

			Adjusted response rate		Comparison with placebo		
Timepoint	Group	Number of responders	%	95% CI	Rate difference	95% CI	p-value
Week 52	Anifrolumab 120mg (N = 109)	65	59.4	50.1, 68.7	15.5	2.3, 28.6	0.0211
Week 52	Placebo (N = 111)	49	43.9	34.6, 53.3			

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 Rubin's 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.

A positive rate difference favors anifrolumab.

The p-value reflects the 2-sided test to determine if the difference in response rates between anifrolumab 120 mg and placebo at Week 52 differs from 0, using significance level of 0.0354

Source: Derived from Table 14.2.2.1 of the errata, D3465C00001 CSR in Module 5.3.5.1

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 3）。

表 3　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)	

表 3　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)
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、いずれの指標においてもプラセボ群と比較してアニフロルマブ 120 mg QW SC 群でスコアに数値的な改善が認められた。ベースラインから第 52 週までの SLEDAI-2K スコアの減少量の LS 平均値は、アニフロルマブ 120 mg QW SC 群で−6.76 及びプラセボ群で−5.25 であった（LS 平均値の差−1.52、95% CI −2.55～−0.49、p=0.0042）（第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 表 14.2.9.6 を参照）。PGA スコアの減少量の LS 平均値は、それぞれ−1.40 及び−1.21 であった（LS 平均値の差−0.19、95% CI −0.35～−0.03、p=0.0204）（第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 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。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（表 4）。

表 4　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、FAS）

	Anifrolumab 120mg N = 109 n (%)	Placebo N = 111 n (%)	Total N = 220 n (%)
BICLA Responder at Week 52	65 (59.4)	49 (43.9)	114 (51.8)
BICLA Non-responder at Week 52	44 (40.6)	62 (56.1)	106 (48.2)
BILAG Non-responder	44 (40.5)	62 (55.9)	106 (48.2)
SLEDAI Non-responder	28 (25.7)	31 (28.4)	59 (26.8)
PGA Non-responder	28 (25.6)	29 (26.3)	57 (25.9)
ICE of RM/PEOT/Death at or before Week 52 Only	28 (25.7)	29 (26.1)	57 (25.9)
First ICE = RM	11 (10.1)	13 (11.7)	24 (10.9)
First ICE = PEOT	17 (15.6)	16 (14.4)	33 (15.0)
First ICE = Death	0	0	0

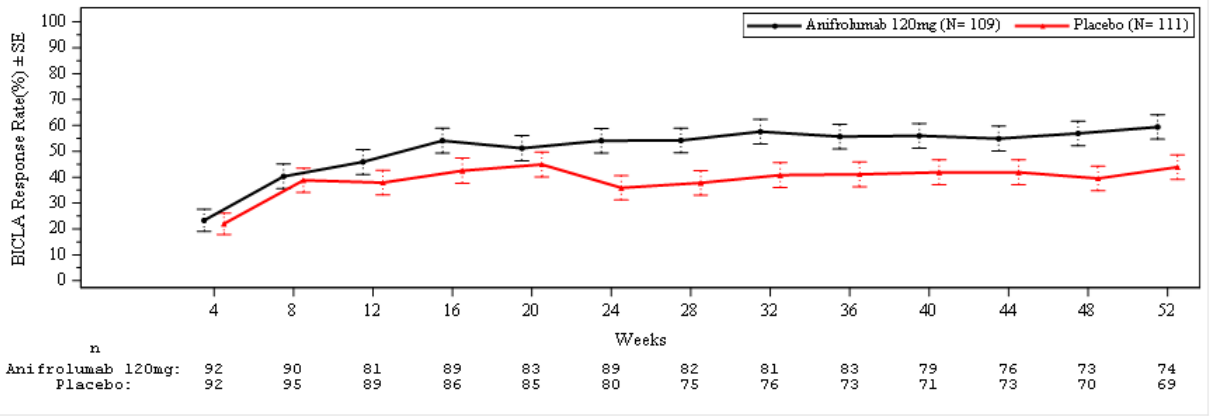
Responder/Non-responders are back-calculated from the CMH results based on MI data, ICE is based on the observed ICE.

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 14.2.1.2 of the errata, D3465C00001 CSR, Module 5.3.5.1.

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 2）。

図 2　　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.

有効性の主要評価項目の結果は、重要な副次的評価項目である第 52 週まで維持された最初の BICLA 達成までの期間の解析（2.7.3.2.2.2.2 項）、及びその他の副次的評価項目である SRI(4)の解析（2.7.3.2.2.3.3 項）によっても裏付けられた。

感度分析

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（第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 Errata 表 14.2.2.4 を参照）。

補足的解析

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

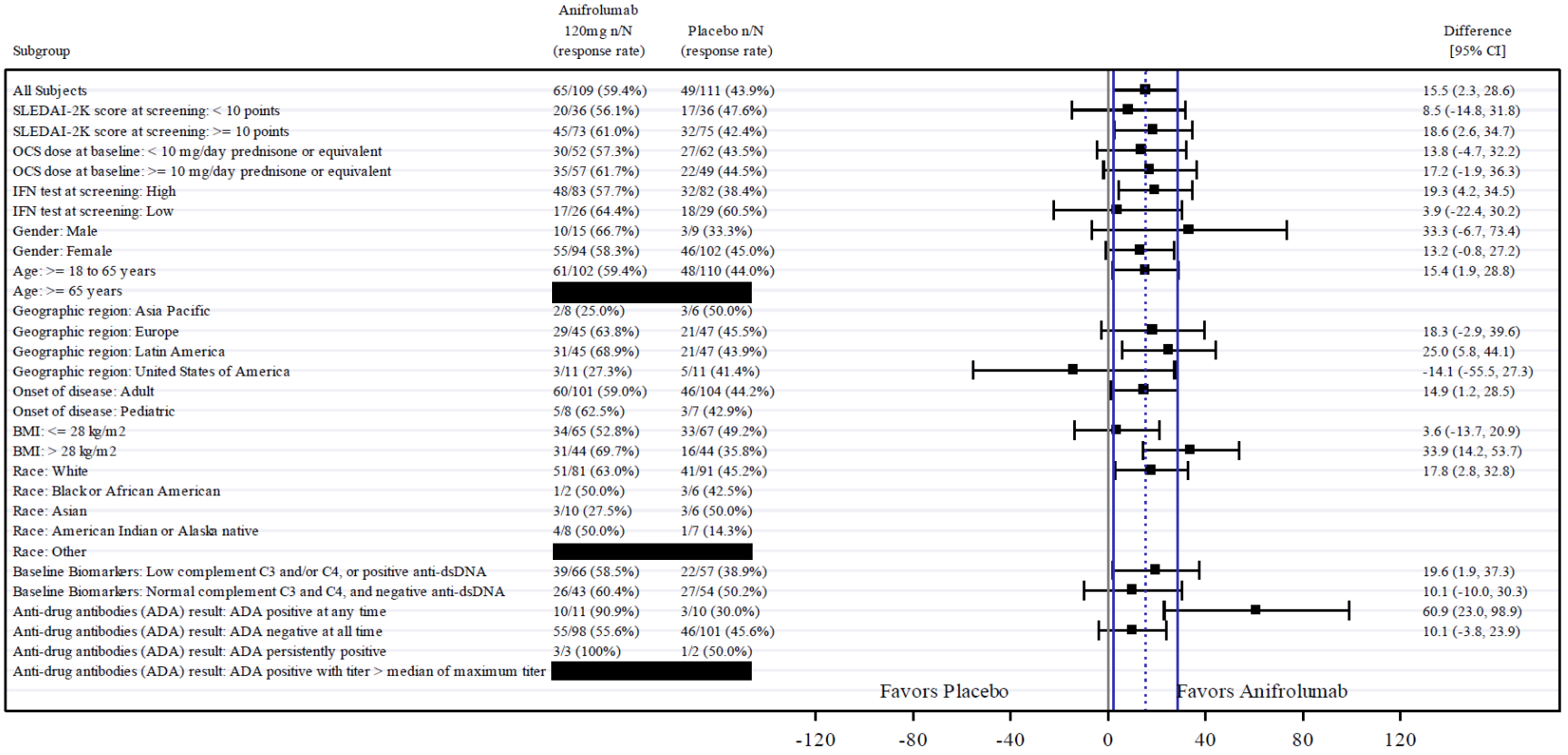
Analysis により主要評価項目の結果から得られた結論の頑健性が支持された（詳細は、第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 11.1.1.2 項を参照）。

部分集団解析

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の治療効果は、事前に規定した部分集団間で概ね一貫していた（図 3）。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。

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（初回申請時資料 臨床的有効性 2.7.3 項 図 23 及び図 24 を参照）。上記の部分集団に関する IV 投与 04 試験及び 05 試験の併合解析の結果は、米国／カナダ（279 例、うち 95%超が米国）の割合の差が 13.0%（95% CI 2.2%～23.8%）、アジア太平洋（70 例）の割合の差が 22.1%（95% CI −0.4%～44.7%）、アジア人（76 例）の割合の差が 29.2%（95% CI 7.8%～50.5%）であった（初回申請時資料 臨床的有効性 2.7.3 項 図 23 を参照。地域については、初回申請時資料 第 5 部 3.5.1 項 D3461C00004 試験の治験総括報告書 表 11.1.4 及び初回申請時資料 第 5 部 3.5.1 項 D3461C00005 試験の治験総括報告書 表 11.1.4 を参照）。

図 3　　第 52 週時点の BICLA 達成率の部分集団別フォレストプロット：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 used for each subgroup may vary depending on the number of participants within each stratum for the subgroup of interest. Factors used in the stratified CMH for each subgroup can be found in the corresponding subgroup summary table.

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.

Treatment effects and corresponding 95% CIs are not presented for subgroups with fewer than 20 patients.
Source: Figure 14.2.2.2.2 of the errata, D3465C00001 CSR, Module 5.3.5.1.

主要評価項目に対する ADA の影響

TULIP SC 試験では、有効性に対する ADA の明らかな影響は認められなかった。しかし、ADA を発現した患者数が少なく、明確な結論を導くことはできなかった（図 3 及び詳細は第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 表 14.2.12.6 を参照）。

2.7.3.2.2.2 有効性の重要な副次的評価項目

2.7.3.2.2.2.1 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（表 5）。

表 5 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、FAS）

				Adjusted response rate		Comparison with placebo		
Timepoint	Group	n	Subjects with Event	(%)	95% CI	Rate difference	95% CI	p-value
Week 52	Anifrolumab 120mg (N = 109)	74	65	(59.4)	(50.1, 68.7)	19.9	(6.9, 32.9)	0.0027
Week 52	Placebo (N = 111)	69	44	(39.5)	(30.4, 48.7)			

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

A positive rate difference favours Anifrolumab.

The p-value reflects the 2-sided test to determine if the difference in response rates between Anifrolumab 120mg and placebo at Week 52 differs from 0. This is a nominal p-value.

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 14.2.3.1 of the errata, D3465C00001 CSR, Module 5.3.5.1.

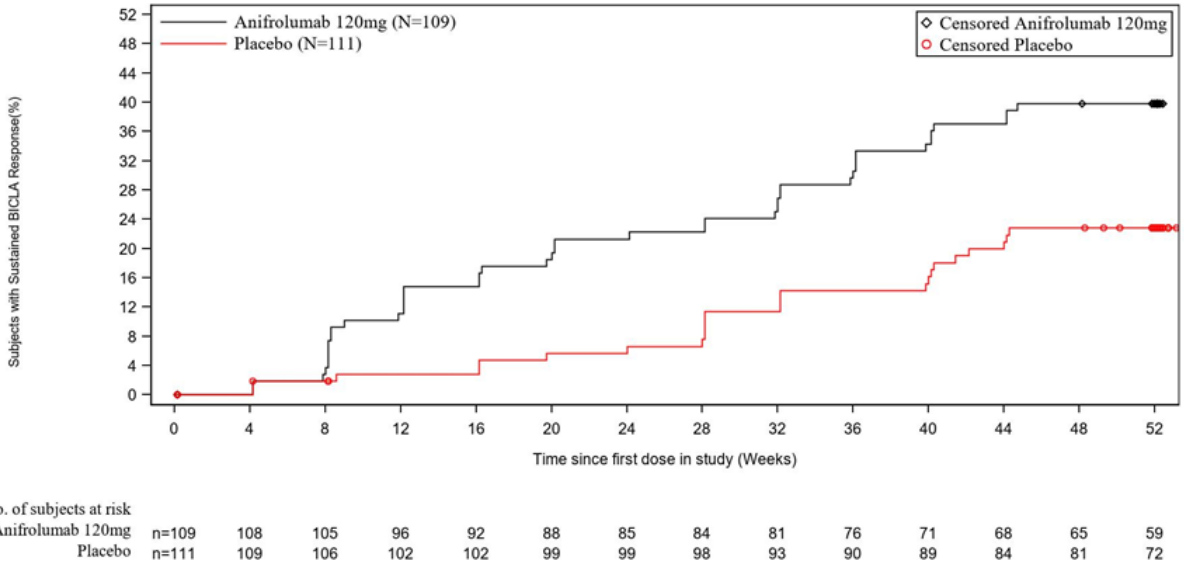
この結果は、その他の副次的評価項目である OCS 減量達成によって裏付けられた（2.7.3.2.2.3.1 項）。

2.7.3.2.2.2.2 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）（図 4 及び第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 Errata 表 14.2.4.1.1 を参照）。

図 4　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、FAS）

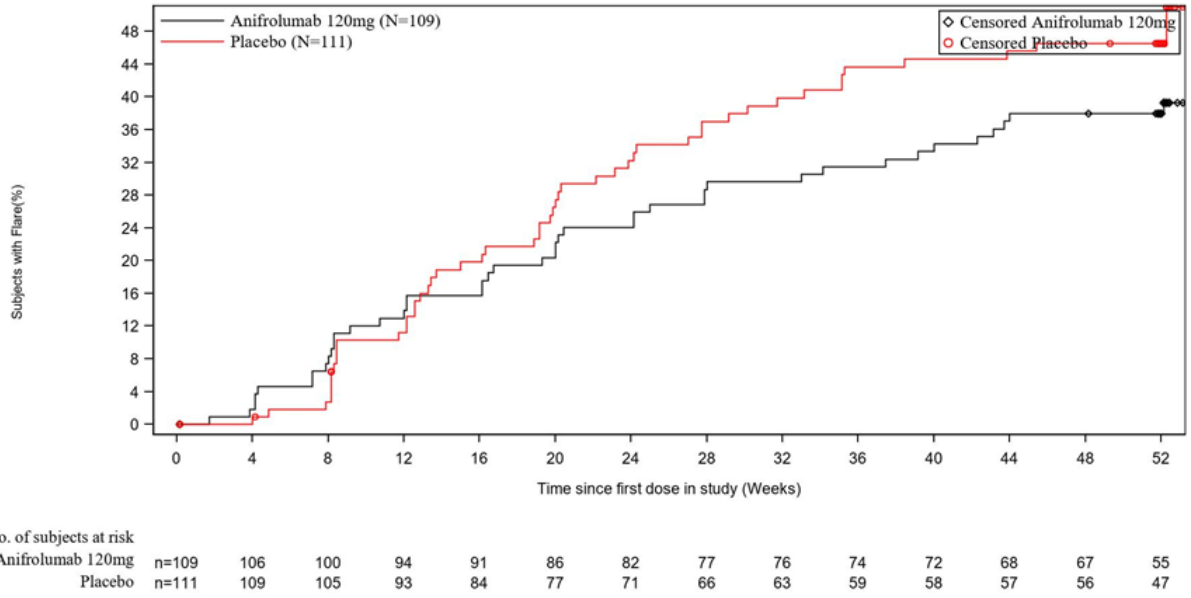


BICLA response is defined as reduction of all baseline BILAG-2004 A and B scores and no worsening in other organ systems, no worsening from baseline in SLEDAI-2K, and no increase ≥ 0.30 points on a 3 point PGA VAS from baseline. Patients had first intercurrent event of RM/PEOT/Death are regarded as no observed event.
Source: Figure 14.2.4.1.2 of the errata, D3465C00001 CSR, Module 5.3.5.1.

2.7.3.2.2.2.3　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）（図 5 及び第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 Errata 表 14.2.5.1.1 を参照）。

図 5　　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、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 14.2.5.1.2 of the errata, D3465C00001 CSR, Module 5.3.5.1.

この結果は、その他の副次的評価項目であるフレアの年間発現率によっても裏付けられた（2.7.3.2.2.3.2 項）。

2.7.3.2.2.3　有効性のその他の副次的評価項目

2.7.3.2.2.3.1　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）（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）。

2.7.3.2.2.3.2　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 群で数値的に低かった（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）（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）。

2.7.3.2.2.3.3 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）。（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）。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

アニフロルマブ SC 投与時の有効性データを示す試験は TULIP SC 試験のみである。使用した製剤処方は IV 投与時と同じであるが、試験間の比較は事前に計画されなかった。

アニフロルマブのベネフィットの全般的評価を行うため、TULIP SC 試験の主要評価項目である第 52 週時点の BICLA 達成（IV 投与 04 試験及び 05 試験で事前に規定した評価項目）、並びに 3 つの重要な副次的評価項目に関する IV 投与試験での事後解析の結果について、アニフロルマブ 120 mg QW SC 投与時の有効性をアニフロルマブ 300 mg Q4W IV 投与時と比較した。

アニフロルマブの SC 投与及び IV 投与の総合的なベネフィット・リスクについては、臨床に関する概括評価 2.5.6.4 項を参照のこと。

TULIP SC 試験におけるベースラインの人口統計学的特性及び患者の特性は、アニフロルマブ IV 投与の承認のもとになった IV 投与 04 試験及び 05 試験に組み入れられた患者の特性と一貫していた（初回申請時資料 臨床的有効性 2.7.3.2.1.2 項及び 2.7.3.3.1.3 を参照）。TULIP SC 試験の試験デザインも、投与レジメンを除き、IV 投与試験の試験デザインと概ね類似していた。

SC 投与時と IV 投与時のアニフロルマブの有効性の結果の比較

評価した全ての評価項目について、アニフロルマブ 120 mg QW SC 投与時に認められた有効性は、アニフロルマブ 300 mg Q4W IV 投与時と一貫していると考えられた。

主要評価項目

主要評価項目である第 52 週時点の BICLA 達成率について、TULIP SC 試験におけるアニフロルマブの治療効果（群間差）（15.5%、95% CI 2.3～28.6）（2.7.3.2.2.1 項）は、IV 投与 04 試験（16.3%、95% CI 6.3～26.3）及び 05 試験（17.0%、95% CI 7.2～26.8）の結果と一貫していた（臨床に関する概括評価 2.5 項 図 4 を参照）。IV 投与試験における投与群別の調整済み BICLA 達成率（アニフロルマブ 120 mg QW SC 群 vs プラセボ群）は、IV 投与 04 試験では 47.8% vs 31.5%、05 試験では 47.1% vs 30.2%であった（初回申請時資料 臨床的有効性 2.7.3 項 表 15 を参照）。

重要な副次的評価項目

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 の使用を達成又は維持していた患者の割合の差（アニフロルマブ 120 mg QW SC 群 vs プラセボ群）は、TULIP SC 試験では 19.9%（95% CI 6.9～32.9）（2.7.3.2.2.2.1 項）、IV 投与 04 試験及び 05 試験では 15.0%（95% CI 5.0～25.0）及び 19.0%（95% CI 9.1～28.9）であった。IV 投与試験における投与群別の調整済み BICLA 達成率（アニフロルマブ 120 mg QW SC 群 vs プラセボ群）は、IV 投与 04 試験では 43.5% vs 28.6%、05 試験では 45.5% vs 26.5%であった（第 5 部 3.5.3 項 Appendix 2.7.3.6 表 14.2.3.1_1 及び表 14.2.3.1_2 を参照）。

第 52 週まで維持された最初の BICLA 達成までの期間について、TULIP SC 試験におけるアニフロルマブの治療効果（HR 2.038、95% CI 1.248～3.408）（2.7.3.2.2.2.2 項）は、IV 投与 04 試験（HR 1.714、95% CI 1.070～2.788）及び 05 試験（HR 2.015、95% CI 1.281～3.236）の解析結果

（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 を参照）と一貫していた。第 52 週時点のアニフロルマブ 120 mg QW SC 群及びプラセボ群の Kaplan-Meier 推定値は、TULIP SC 試験で 39.8%及び 22.8%（第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 Errata 表 14.2.4.1.1 を参照）、IV 投与 04 試験で 23.9%及び 15.4%、05 試験で 28.3%及び 15.2%（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 を参照）であった。

フレアの初回発現までの時間について、TULIP SC 試験におけるアニフロルマブの治療効果（HR 0.757、95% CI 0.499～1.141）（2.7.3.2.2.2.3 項）は、IV 投与 04 試験（HR 0.544、95% CI 0.413～0.739）及び 05 試験（HR 0.721、95% CI 0.543～0.953）の解析結果（第 5 部 3.5.3 項 Appendix 2.7.3.6 表 14.2.5.1.1_1 及び表 14.2.5.1.1_2 を参照）と一貫していた。第 52 週時点のアニフロルマブ 120 mg QW SC 群及びプラセボ群の Kaplan-Meier 推定値は、TULIP SC 試験で 39.3% 及び 46.6%（第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 Errata 表 14.2.5.1.1 を参照）、IV 投与 04 試験で 44.8%及び 62.2%、05 試験で 49.3%及び 63.4%（第 5 部 3.5.3 項 Appendix 2.7.3.6 表 14.2.5.1.1_1 及び表 14.2.5.1.1_2 を参照）であった。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

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を総合的に評価した結果は、中等症から重症の 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 投与を支持するものであった。TULIP SC 試験は、アニフロルマブの IV 投与の承認の裏付け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。

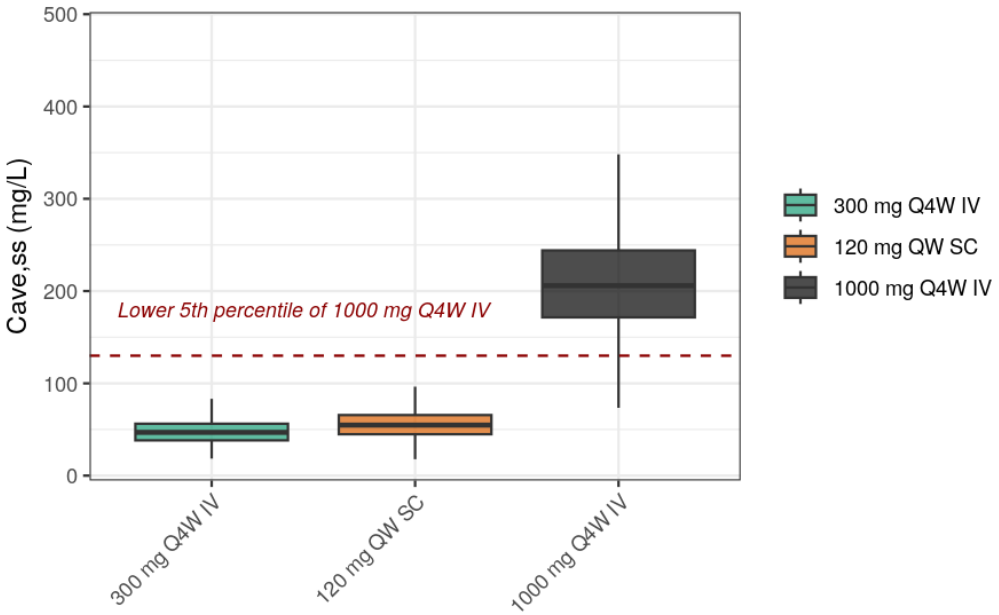
TULIP SC 試験の主要評価項目である第 52 週時点の BICLA 達成率において認められた統計学的に有意かつ臨床的に意義のある治療効果から、申請用法及び用量であるアニフロルマブ 120 mg QW SC 投与の実質的な有効性が確認された（2.7.3.2.2.1 項）。また、3 つの重要な副次的評価項目（2.7.3.2.2.2 項）、並びに補足的な副次的評価項目である SRI(4)、OCS の減量及びフレアの年間発現率の結果（2.7.3.2.2.3 項）も主要評価項目の結果を支持するものであった。

TULIP SC 試験でアニフロルマブ 120 mg QW SC 投与時に認められた主要評価項目及び重要な副次的評価項目に対するベネフィットの大きさは、IV 投与 04 試験及び 05 試験においてアニフロルマブ 300 mg Q4W IV 投与時に認められたものと一貫していた。

中等症から重症の成人 SLE 患者にアニフロルマブ 120 mg を QW で SC 投与したとき、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 2.7.4.2 項を参照）。

母集団薬物動態モデルに基づくと、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 6）。52 週間の DB 投与期間の曝露量は、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（図 6）、これら 2 つの用法及び用量は互換性があることが示された。

図 6　　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.

特別な集団において、用量調節は不要である（臨床薬理試験 2.7.2.3.2 項を参照）。

推奨用量の詳細については、臨床薬理試験 2.7.2.3.3.2 項を参照のこと。

2.7.3.5　　効果の持続

52 週間の投与期間は、SLE 患者におけるアニフロルマブ 120 mg QW SC の有効性プロファイルの持続性を判断するのに適切な期間と考えられた。また、プラセボと比較して、アニフロルマブは、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある全体的な疾患活動性の低下を示すのみでなく、アニフロルマブを投与した患者において BICLA を達成し、それを 52 週間持続させる可能性が高いと考えられた（2.7.3.2.2.2.2 項）。SLE は慢性疾患であるため、この持続的な有効性は臨床的に重要である。アニフロルマブ 120 mg QW SC 投与は、疾患活動性を低下させ、ステロイド減量効果をもたらし、これらを持続できることにより、更なる臓器障害のリスクを軽減する。

更に、BICLA 達成率ではアニフロルマブ 120 mg QW SC 群とプラセボ群との差が早期から認められ、投与期間を通して維持された（2.7.3.2.2.1 項）。なお、有効性解析の対象となった 220 例全例が 52 週間の DB 投与期間を完了した又は試験を中止したことに留意する必要がある。

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：■

2.7.4　臨床的安全性
アニフロルマブ（遺伝子組換え）

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

目次

標題ページ 1
目次 2
略語及び専門用語一覧表 5
本概要で参照する試験 6
2.7.4.1 医薬品への曝露 7
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 7
2.7.4.1.1.1 安全性データの元となった臨床試験の概略 7
2.7.4.1.1.1.1 TULIP SC 試験 7
2.7.4.1.1.1.2 IV 投与試験（04 試験、05 試験及び 1013 試験） 8
2.7.4.1.1.2 データ併合及び安全性評価の方針 8
2.7.4.1.1.3 安全性の評価項目及び評価方法 9
2.7.4.1.1.3.1 患者の内訳、曝露状況、人口統計学的特性及びその他の特性 9
2.7.4.1.1.3.2 安全性データの用語及びコーディング 10
2.7.4.1.1.3.3 有害事象の定義及び報告 10
2.7.4.1.1.3.4 臨床検査値の評価及びバイタルサイン 10
2.7.4.1.1.4 個々の試験の記述 10
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 11
2.7.4.1.2.1 患者の内訳 11
2.7.4.1.2.2 全般的な曝露状況 11
2.7.4.1.3 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 12
2.7.4.2 有害事象 14
2.7.4.2.1 有害事象の解析 14
2.7.4.2.1.1 有害事象の概要 15
2.7.4.2.1.2 よく見られた有害事象 16
2.7.4.2.1.3 死亡 21
2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象 21
2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象 25
2.7.4.2.1.5.1 治験薬の投与中止に至った有害事象 25
2.7.4.2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析 31
2.7.4.2.1.6.1 感染症 31
2.7.4.2.1.6.2 注目すべき有害事象：帯状疱疹 34
2.7.4.2.1.6.3 注目すべき有害事象：結核（潜伏結核を含む） 36
2.7.4.2.1.6.4 注目すべき有害事象：MACE 36
2.7.4.2.1.6.5 注目すべき有害事象：悪性疾患 36
2.7.4.2.1.6.6 注目すべき有害事象：注射部位反応 36
2.7.4.2.1.6.7 過敏症及びアナフィラキシー 37
2.7.4.2.1.7 副作用 37
2.7.4.2.1.8 第 II 相 SC 投与試験（D3461C00008 試験）の安全性の結果 38
2.7.4.2.2 個別有害事象の叙述 39
2.7.4.2.3 APFS/AI を用いた投与の忍容性 39

2.7.4.3 臨床検査値の評価 39
2.7.4.4 バイタルサイン、身体所見、及び安全性に関連する他の観察項目 40
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 41
2.7.4.5.1 内因性要因 41
2.7.4.5.1.1 ADA 有無別の有害事象 41
2.7.4.5.2 外因性要因 41
2.7.4.5.3 薬物相互作用 41
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 41
2.7.4.5.5 過量投与 41
2.7.4.5.6 薬物乱用 41
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 42
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 42
2.7.4.6 市販後データ 42

表目次

表 1 安全性の目的 – TULIP SC 試験（D3465C00001 試験） 7
表 2 投与期間（D3465C00001 試験 SC 投与安全性解析対象集団）：DB 投与期間 .. 12
表 3 ベースライン時の SLE 疾患特性（D3465C00001 試験 SC 投与安全性解析対象集団 vs IV 投与併合データ） 12
表 4 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 15
表 5 いずれかの投与群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象（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 22
表 6 治験薬の投与中止に至った全有害事象（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 26
表 7 感染症（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 32
表 8 帯状疱疹（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 35
表 9 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 38

図目次

図 1 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）のパネルプロット（D3465C00001 試験 SC 投与安全性解析対象集団）：DB 投与期間 .. 18

図 2　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）のパネルプロット（IV 投与併合データ）：DB 投与期間..... 19

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
BMI	Body mass index：体格指数
CDL	Clinical data lock：臨床データロック
COVID-19	Coronavirus disease 2019：新型コロナウイルス感染症
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
EAIR	Exposure-adjusted incidence rate：曝露期間で調整した発現率
IA	Interim analysis：中間解析
ISS	Integrated Summary of Safety
IV	Intravenous(ly)：静脈内
MACE	Major adverse cardiovascular events：主要心血管イベント
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集
OLE	Open-label extension：非盲検継続投与
PK	Pharmacokinetic(s)：薬物動態
QW	Once weekly：1 週ごとに 1 回投与
Q2W	Every 2 weeks：2 週ごとに 1 回投与
Q4W	Every 4 weeks：4 週ごとに 1 回投与
SC	Subcutaneous(ly)：皮下
SLE	Systemic lupus erythematosus：全身性エリテマトーデス

本概要で参照する試験

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
D3461C00008	第 II 相／PK/PD 試験（SC）	5.3.4.2
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
CD-IA-MEDI-546-1013	第 II 相／1013 試験（IV）	初回申請時資料 5.3.5.1

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性データの元となった臨床試験の概略

本概要では、SLE 患者を対象とした第 III 相 D3465C00001 試験（以下「TULIP SC 試験」）から得られたサフネロー®（一般名：アニフロルマブ［遺伝子組換え］）120 mg QW SC 投与の安全性及び忍容性についての要約を示す（2.7.4.1.1.1.1 項）。

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）の安全性プロファイルを有している。アニフロルマブ 120 mg QW SC 投与についても、最長 52 週間の DB 投与期間における安全性がアニフロルマブ 300 mg Q4W IV 投与の確立されたプロファイルと一貫していることを裏付けるため、TULIP SC 試験のデータを、2 つの第 III 相試験である D3461C00004 試験及び D3461C00005 試験、並びに 1 つの第 II 相試験である CD-IA-MEDI-546-1013 試験（以下、それぞれ 04 試験、05 試験及び 1013 試験）からなる安全性併合データと比較し、評価する。04 試験、05 試験及び 1013 試験の概要は 2.7.4.1.1.1.2 項に、データの併合に関する概要は 2.7.4.1.1.2 項に示す。

2.7.4.1.1.1.1 TULIP SC 試験

120 mg QW SC 投与は、中等症から重症の SLE 患者に対する用法及び用量として開発中であり、アニフロルマブの新たな投与経路となる。

アニフロルマブ 120 mg QW SC 投与の安全性は、TULIP SC 試験（アストラゼネカ社が治験依頼者である第 III 相、ランダム化、二重盲検、多施設、並行群間、プラセボ対照試験）の IA の結果に基づいている。TULIP SC 試験の安全性の目的を表 1 に要約する。

表 1　　安全性の目的 – TULIP SC 試験（D3465C00001 試験）

安全性の目的	評価項目
SLE 患者におけるアニフロルマブの安全性及び忍容性を評価する。	• 有害事象、バイタルサイン、臨床検査、12 誘導心電図、身体所見、及びコロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）の観点から、安全性及び忍容性を評価する。 • 注目すべき有害事象： 　◦ 日和見感染以外の重篤な感染症 　◦ 日和見感染 　◦ 帯状疱疹 　◦ 結核（潜伏結核を含む） 　◦ 悪性疾患 　◦ 注射部位反応 　◦ MACE

TULIP SC 試験の試験デザイン及び結果の詳細は、第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書を参照のこと。

2.7.4.1.1.1.2 IV 投与試験（04 試験、05 試験及び 1013 試験）

IV 投与試験（04 試験、05 試験及び 1013 試験）から得られたアニフロルマブ 300 mg Q4W IV 群（SLE 患者に対する既承認の用法及び用量）の安全性データ及び TULIP SC 試験から得られたアニフロルマブ 120 mg QW SC 群の安全性データを比較する根拠を以下に示す。

- TULIP SC 試験で使用した用法及び用量であるアニフロルマブ 120 mg QW SC 投与は、アニフロルマブ 300 mg Q4W IV 投与と同程度の曝露量が得られることから選択された（詳細は、臨床薬理試験 2.7.2 項参照）。
- TULIP SC 試験と同様に、IV 投与試験（04 試験、05 試験及び 1013 試験）はランダム化プラセボ対照で、投与期間が 1 年、中等症から重症の疾患活動性を示す標準治療を受ける SLE 患者を対象集団とし、経口コルチコステロイド（OCS）漸減を試みる試験デザインであった。
- IV 試験及び TULIP SC 試験で使用したアニフロルマブは、同一の製剤処方である。

データの併合及び表示方法の概要は、2.7.4.1.1.2 項に示す。

各試験の詳細及び結果は、初回申請時資料 第 5 部 3.5.1 項 D3461C00004 試験、D3461C00005 試験及び CD-IA-MEDI-546-1013 試験の治験総括報告書を参照のこと。

2.7.4.1.1.2 データ併合及び安全性評価の方針

SC 投与は、IV 投与と同じ SLE 患者集団を対象としている。初回申請時資料（IV 投与）の安全性併合データは、04 試験、05 試験及び 1013 試験から得られたアニフロルマブ 300 mg Q4W IV 投与のデータで構成されており、当該併合データは、既承認のアニフロルマブの添付文書に記載されている安全性プロファイルの基礎である。したがって、アニフロルマブ 120 mg QW SC 投与の特徴を把握し、承認された IV 投与との一貫性を確認するため、安全性併合データ（以下、IV 投与併合データ）を TULIP SC 試験のデータと並べて提示する。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。

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［アニフロルマブ群 635 例、プラセボ群 636 例］）も評価した。当該併合データはプラセボを対照とする最大規模の症例数となり、52 週間のアニフロルマブ投与期間において、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。

第 II 相用量探索 SC 投与試験である D3461C00008 試験は、小規模な試験（36 例）であり、TULIP SC 試験（120 mg QW）とは異なる用量（150 mg Q2W 及び 300 mg Q2W）を用いた。また、患者の組入れ基準を、インターフェロン活性が高く、活動性の皮膚疾患を呈していることとした。そのため、D3461C00008 試験から得られたデータは併合しなかった（第 5 部 3.4.2 項 D3461C00008 試験の治験総括報告書、及び初回申請時資料 臨床的安全性 2.7.4 項参照）。SC 投与試験である D3461C00008 試験の安全性の結果は、2.7.4.2.1.8 項に要約する。IV 投与の長期安全性継続投与試験である D3461C00009 試験は、他の試験よりも投与期間が長い（すなわち、D3461C00009 試験：2～4 年 vs 04 試験、05 試験、1013 試験及び TULIP SC 試験：最長 1 年）。そのため、D3461C00009 試験から得られたデータは併合しなかった（初回申請時資料 第 5 部 3.5.1 項 D3461C00009 試験の治験総括報告書参照）。これらの 2 試験で安全性に関する懸念は認められなかった。

2.7.4.1.1.3 安全性の評価項目及び評価方法

本概要では、TULIP SC 試験の 52 週間の DB 投与期間における安全性に関する情報を示しており、IA の DCO（20■ 年 ■月 ■ 日）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早期に中止したかにかかわらない）。アニフロルマブ 120 mg QW SC 投与の安全性を評価するため、主要な解析対象集団には、SC 投与安全性解析対象集団（346 例）を用いた。

TULIP SC 試験の IA は、予定された 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 1 回実施された。SC 投与安全性解析対象集団（346 例）には、最初の 220 例を対象とした IA 時点における有効性解析対象集団（FAS）及び SC 投与薬物動態解析対象集団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。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 投与併合データを用いて副作用の発現割合を要約した（2.7.4.2.1.7 項）。解析対象集団の詳細は、第 5 部 3.5.3 項 ISS 統計解析計画書 3.1 項及び 2.7.4.1.1.3 項を参照のこと。

SC 投与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（アニフロルマブ 120 mg QW SC 群 176 例、プラセボ群 170 例）とした。SC 投与 220 例の安全性解析対象集団は、DB 投与期間の完了又は早期中止に至った全ての患者とした（アニフロルマブ 120 mg QW SC 群 110 例、プラセボ群 110 例）。注意：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（第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 10.3 項参照）。

アニフロルマブ 120 mg QW SC 投与の安全性に関する評価は、TULIP SC 試験の 52 週間の DB 投与期間中に得られたデータに基づく。評価期間は、DB 投与期間の治験薬の初回投与日から、OLE 期間に移行しなかった患者は DB 投与期間の治験薬の最終投与日から 28 日後まで、OLE 期間に移行した患者は OLE 期間の治験薬の初回投与日までと定義した。DB 投与期間（52 週間）+ 追跡調査期間（12 週間）の安全性データについても要約した。評価期間は、DB 投与期間における治験薬の初回投与日以降の期間、ただし、OLE 期間に移行した患者は OLE 期間の開始前までと定義した（第 5 部 3.5.3 項 Appendix 2.7.4.7.1 の要約表脚注に示す DB 投与期間 + 追跡調査期間の定義は誤っていることに留意されたい）。IA の DCO 時点で入手可能な OLE 期間の安全性データは、治験総括報告書に示す（第 5 部 3.5.1 項 D3461C00001 試験の治験総括報告書参照）。解析期間の詳細は、第 5 部 3.5.3 項 ISS 統計解析計画書 3.2 項及び第 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 4.6 項を参照のこと。

2.7.4.1.1.3.1 患者の内訳、曝露状況、人口統計学的特性及びその他の特性

患者の内訳及び治験薬の投与期間の解析は、TULIP SC 試験の IA の DCO 日までに DB 投与期間中に収集されたデータ及び IV 投与併合データを対象とした。人口統計学的データ（年齢、性別、人種、民族、及び地理的地域）、並びにベースライン時の主要な特性（SLE 疾患特性）を TULIP SC 試験の各投与群及び IV 投与併合データごとに、記述統計量を用いて要約した。

詳細は、第 5 部 3.5.3 項 ISS 統計解析計画書 4.1 項及び 4.2.1 項を参照のこと。

2.7.4.1.1.3.2 安全性データの用語及びコーディング

TULIP SC 試験では、有害事象を MedDRA version 27.0 でコーディングし、器官別大分類及び／又は基本語別に、有害事象、治験責任（分担）医師による因果関係評価別有害事象、重症度別有害事象、死亡に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象を要約した。

IV 投与試験（IV 投与併合データ）の全ての有害事象は MedDRA version 27.0 で再コーディングした。そのため、本概要で示す IV 投与併合データの有害事象用語は、初回申請時に報告した有害事象用語とわずかに異なる可能性がある。

TULIP SC 試験では、注目すべき有害事象は、日和見感染以外の重篤な感染症、帯状疱疹、日和見感染、結核（潜伏結核を含む）、MACE、悪性疾患、及び注射部位反応とした（表 1）。注目すべき有害事象の解析の詳細は、第 5 部 3.5.3 項 ISS 統計解析計画書 4.2.2.1 項及び表 5 を参照のこと。

2.7.4.1.1.3.3 有害事象の定義及び報告

SC 投与安全性解析対象集団及び SC 投与 220 例の安全性解析対象集団を用いて、TULIP SC 試験の 52 週間の DB 投与期間中に認められた有害事象について、記述統計量及び定性的データを用いて要約した（2.7.4.1.1.3 項）。IV 投与併合データの DB 投与期間中に認められた有害事象についても、TULIP SC 試験と同じ MedDRA version を用いて要約した。有害事象の報告に関する詳細は、第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 Appendix 16.1.9 統計解析計画書 4 項及び第 5 部 3.5.3 項 ISS 統計解析計画書 4.2.2.1 項を参照のこと。

52 週間の DB 投与期間中に認められた有害事象及び重篤な有害事象について、部分集団に関しても要約した。部分集団は、年齢（18 歳以上 64 歳以下、65 歳以上）、性別、人種（白人、黒人又はアフリカ系アメリカ人、アジア人、その他）、民族（ヒスパニック又はラティーノ、非ヒスパニック又はラティーノ）、地理的地域、BMI、ベースライン時の疾患関連因子（スクリーニング時の Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000［SLEDAI-2K］スコア、ベースライン時の免疫抑制剤使用有無）及び ADA 有無とした。詳細は、第 5 部 3.5.3 項 ISS 統計解析計画書 4.2.3 項を参照のこと。

2.7.4.1.1.3.4 臨床検査値の評価及びバイタルサイン

TULIP SC 試験の DB 投与期間におけるその他の安全性データ（臨床検査値、身体所見及びバイタルサインを含む）を要約した。IV 投与試験においては、これらのパラメータに臨床的に意義のある差は認められなかったため、併合データはない。詳細は、第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 9.7 項を参照のこと。

2.7.4.1.1.4 個々の試験の記述

TULIP SC 試験の安全性の目的の概要は表 1 に示し、安全性の結果の概要は 2.7.4.2 項から 2.7.4.5 項に示す。試験デザイン及び有効性の結果の概要については、臨床的有効性 2.7.3.1.2 項及び 2.7.3.2 項を参照のこと。D3465C00001 試験の治験総括報告書の概要については、個々の試験のまとめ 2.7.6 項を参照のこと。D3465C00001 試験の治験総括報告書は、第 5 部 3.5.1 項を参照のこと。

IV 投与試験（04 試験、05 試験及び 1013 試験）の概要は、2.7.4.1.1.1.2 項に示す。治験総括報告書の概要及び治験総括報告書は、それぞれ初回申請時資料の個々の試験のまとめ 2.7.6 項及び第 5 部 3.5.1 項を参照のこと。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

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。

TULIP SC 試験は、16 か国の 145 施設で実施されている（第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 2 項及び 10.1 項参照）。DCO 時点でランダム化され治験薬の投与を少なくとも 1 回以上受けた合計 346 例を、SC 投与安全性解析対象集団とした。内訳は、DB 投与期間中にアニフロルマブ 120 mg QW SC 投与を受けた患者が 176 例、プラセボ投与を受けた患者が 170 例であった（2.7.4.1.2.2 項、並びに第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 12 項及び表 8 参照）。アニフロルマブ 120 mg QW SC 投与の総曝露量は 128.6 人年で、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（第 5 部 3.5.3 項 Appendix 2.7.4.7.1 ISS 表 3.1.1 参照）。アニフロルマブの SC 投与を受け 52 週間の DB 投与期間を完了した患者は合計 88 例であった（2.7.4.1.2.2 項、並びに第 5 部 3.5.3 項 Appendix 2.7.4.7.1 ISS 表 1.1.1 及び第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 12.1 項参照）。

2.7.4.1.2.1 患者の内訳

- 患者の内訳は、TULIP SC 試験の投与群間で同様であった（第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 10.1 項参照）。
- SC 投与 220 例の安全性解析対象集団において、TULIP SC 試験の 52 週間の DB 投与期間中に治験薬の投与を中止した患者の割合は、投与群間で同程度であった（アニフロルマブ 120 mg QW SC 群 20.9%及びプラセボ群 21.8%）。OLE 期間に移行せずに試験を中止した患者の割合は、投与群間で同程度であった（アニフロルマブ 120 mg QW SC 群 20.0%及びプラセボ群 23.6%）（第 5 部 3.5.3 項 Appendix 2.7.4.7.1 ISS 表 1.1.2 参照）。
- SC 投与安全性解析対象集団において、DB 投与期間中に治験薬の投与を中止した患者の割合は、アニフロルマブ 120 mg QW SC 群で 17.0%、プラセボ群で 21.2%であった。

TULIP SC 試験及び IV 投与併合データにおける患者の内訳の概要は、第 5 部 3.5.3 項 Appendix 2.7.4.7.1 ISS 表 1.1.1 を参照のこと。

2.7.4.1.2.2 全般的な曝露状況

- 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 128.6 人年で、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 2）（第 5 部 3.5.3 項 Appendix 2.7.4.7.1 ISS 表 3.1.1 及び第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 表 14.3.1.1～表 14.3.1.2.2 参照）。
- 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、全般的な曝露状況は、アニフロルマブ 120 mg QW 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、アニフロルマブ群の総曝露量は 548.0 人年であった（第 5 部 3.5.3 項 Appendix 2.7.4.7.1 ISS 表 3.1.2 参照）。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。

表 2　投与期間（D3465C00001 試験 SC 投与安全性解析対象集団）：DB 投与期間

	Statistic	Anifrolumab 120mg N = 176	Placebo N = 170	Total N = 346
Total PYs of exposure		128.56	124.69	253.25
Duration (days)	n	176	170	346
	Mean	266.8	267.9	267.3
	SD	136.84	132.36	134.46
	Median	359.0	362.0	362.0
	Min	1	1	1
	Max	448	462	462

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 14.3.1.1, D3465C00001 CSR, Module 5.3.5.1

2.7.4.1.3　試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

- TULIP SC 試験では、人口統計学的特性及びベースライン時の SLE 疾患特性は、アニフロルマブ 120 mg QW SC 群及びプラセボ群で概ね同様であった（表 3、及び第 5 部 3.5.3 項 Appendix 2.7.4.7.1 ISS 表 1.4.1 参照）。本試験の患者は、アニフロルマブ SC 投与の対象となる患者集団を代表するものであった。
- TULIP SC 試験のベースライン時の人口統計学的特性及びその他の特性と、IV 投与試験の 04 試験及び 05 試験に組み入れた患者集団の各特性は概ね一貫していた。人種、民族及び地理的地域には差が認められた。TULIP SC 試験ではラテンアメリカ及び欧州から参加した患者の割合が高く、IV 投与試験では北米地域から参加した患者の割合が高かった（表 3、及び第 5 部 3.5.3 項 Appendix 2.7.4.7.1 ISS 表 1.2.1 参照）。

表 3　ベースライン時の SLE 疾患特性（D3465C00001 試験 SC 投与安全性解析対象集団 vs IV 投与併合データ）

		SC			IV		
	Statistic	Anifrolumab 120 mg N = 176	Placebo N = 170	Total N = 346	Anifrolumab 300 mg N = 459	Placebo N = 466	Total N = 925
SLEDAI-2K score at screening	N*	110	110	220	459	466	925
< 10	n (%)	37 (33.6)	35 (31.8)	72 (32.7)	148 (32.2)	146 (31.3)	294 (31.8)
> = 10	n (%)	73 (66.4)	75 (68.2)	148 (67.3)	311 (67.8)	320 (68.7)	631 (68.2)
	n	110	110	220	459	466	925
	Mean	11.2	10.4	10.8	11.3	11.2	11.2
	SD	3.72	2.62	3.24	3.82	3.81	3.81
	Median	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
	Min	6	6	6	6	6	6
	Max	22	18	22	26	37	37

表 3　ベースライン時の SLE 疾患特性（D3465C00001 試験 SC 投与安全性解析対象集団 vs IV 投与併合データ）

		SC			IV		
	Statistic	Anifrolumab 120 mg N = 176	Placebo N = 170	Total N = 346	Anifrolumab 300 mg N = 459	Placebo N = 466	Total N = 925
OCS dose (mg/day)							
< 10	n (%)	88 (50.0)	96 (56.5)	184 (53.2)	198 (43.1)	203 (43.6)	401 (43.4)
> = 10	n (%)	88 (50.0)	74 (43.5)	162 (46.8)	250 (54.5)	251 (53.9)	501 (54.2)
	n	176	170	346	448	454	902
	Mean	8.5	7.5	8.0	10.0	10.2	10.1
	SD	6.24	6.18	6.22	9.81	8.51	9.18
	Median	10.0	7.2	7.5	10.0	10.0	10.0
	Min	0	0	0	0	0	0
	Max	33	30	33	99	50	99
OCS dose (mg/day) excluding patients not taking OCS							
< 10	n (%)	61 (34.7)	60 (35.3)	121 (35.0)	127 (27.7)	141 (30.3)	268 (29.0)
> = 10	n (%)	88 (50.0)	74 (43.5)	162 (46.8)	250 (54.5)	251 (53.9)	501 (54.2)
	n	149	134	283	377	392	769
	Mean	10.1	9.6	9.8	11.9	11.8	11.9
	SD	5.51	5.38	5.44	9.58	8.06	8.83
	Median	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
	Min	1	2	1	1	1	1
	Max	33	30	33	99	50	99
Immunosuppressants	n (%)	104 (59.1)	84 (49.4)	188 (54.3)	232 (50.5)	229 (49.1)	461 (49.8)
Azathioprine (mg/day)	n (%)	36 (20.5)	30 (17.6)	66 (19.1)	96 (20.9)	85 (18.2)	181 (19.6)
	Mean	96.5	98.3	97.3	94.8	104.9	99.5
	SD	35.93	30.75	33.43	49.33	105.91	80.90
	Median	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
	Min	50	50	50	25	14	14
	Max	150	150	150	200	1000	1000
Methotrexate (mg/week)	n (%)	41 (23.3)	33 (19.4)	74 (21.4)	79 (17.2)	93 (20.0)	172 (18.6)
	Mean	16.0	15.6	15.8	14.2	15.3	14.8
	SD	5.04	8.14	6.56	5.62	10.64	8.70
	Median	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0
	Min	6	3	3	1	3	1
	Max	25	53	53	25	105	105
Mycophenolate (g/day)	n (%)	27 (15.3)	22 (12.9)	49 (14.2)	66 (14.4)	58 (12.4)	124 (13.4)
	Mean	1.5	1.4	1.5	1.4	1.4	1.4
	SD	0.50	0.57	0.54	0.68	0.57	0.63
	Median	1.5	1.3	1.4	1.2	1.4	1.4
	Min	1	0	0	0	0	0
	Max	2	2	2	4	2	4

表 3　ベースライン時の SLE 疾患特性（D3465C00001 試験 SC 投与安全性解析対象集団 vs IV 投与併合データ）

		SC			IV		
	Statistic	Anifrolumab 120 mg N = 176	Placebo N = 170	Total N = 346	Anifrolumab 300 mg N = 459	Placebo N = 466	Total N = 925
Cyclosporine (mg/kg/day)	n (%)	0	0	0	0	0	0
Tacrolimus (mg/kg/day)	n (%)	0	0	0	0	0	0
Mizoribine (mg/day)	n (%)	0	0	0	4 (0.9)	3 (0.6)	7 (0.8)
	Mean				112.5	150.0	128.6
	SD				47.87	0.00	39.34
	Median				125.0	150.0	150.0
	Min				50	150	50
	Max				150	150	150
More than 1 immunosuppressant	n (%)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	13 (2.8)	10 (2.1)	23 (2.5)
OCS in combination with immunosuppressants							
Yes	n (%)	90 (51.1)	70 (41.2)	160 (46.2)	193 (42.0)	203 (43.6)	396 (42.8)
No	n (%)	86 (48.9)	100 (58.8)	186 (53.8)	259 (56.4)	254 (54.5)	513 (55.5)
OCS dose (mg/day)	n	90	70	160	193	203	396
	Mean	10.5	10.5	10.5	12.6	11.7	12.1
	SD	5.96	5.96	5.94	9.78	8.62	9.20
	Median	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
	Min	3	3	3	1	1	1
	Max	33	30	33	90	50	90

n Number of subjects in analysis for a continuous variable and number of subjects per category for a categorical variable; N Number of subjects per treatment group; N* Number of subjects with available SLEDAI-2K value (used as the denominator for percentage calculation. For SC study, only first 220 randomized subjects have SLEDAI-2K data extracted for analyses).
Baseline is defined as the last measurement prior to first double-blind dose administration.
Source: ISS Table 1.4.1, Appendix 2.7.4.7.1, Module 5.3.5.3

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

- TULIP SC 試験の 52 週間の DB 投与期間中、中等症から重症の疾患活動性を示す 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。新たな安全性に関する懸念及び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。

2.7.4.2.1.1 有害事象の概要

- TULIP SC 試験の 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 74.4%、プラセボ群で 71.2%であった（表 4、及び第 5 部 3.5.3 項 Appendix 2.7.4.7.1 ISS 図 1.1 参照）。
- 大部分の有害事象は軽度から中等度であった（第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 表 14.3.2.2.4 参照）。
- TULIP SC 試験の IA の CDL 日までに、死亡に至った有害事象が[redacted]群で[redacted]例（基本語：消化管感染）に認められた（2.7.4.2.1.3 項）。
- TULIP SC 試験では、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（表 4）、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（2.7.4.2.1.4 項）。
- TULIP SC 試験では、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低く、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（表 4 及び 2.7.4.2.1.5.1 項）。CDL 後に、治験薬の投与中止に至った有害事象（基本語：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）（第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 12.3.3 項参照）。
- アニフロルマブ 120 mg QW SC 群の重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び注目すべき有害事象の発現割合は、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 4、及び第 5 部 3.5.3 項 Appendix 2.7.4.7.1 ISS 図 1.1 参照）。
- 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 例を対象とした安全性評価では、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）のプロファイルは、SC 投与安全性解析対象集団及び IV 投与併合データでの有害事象のプロファイルと一貫していた（第 5 部 3.5.3 項 Appendix 2.7.4.7.1 ISS 表 3.2.1.2、表 3.2.2.2、表 3.3.1.2 及び表 3.7.1.3 参照）。

表 4　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

表 4　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)	
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

TULIP SC 試験の 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）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（第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 表 14.3.2.1.2、表 14.3.6.2.2、表 14.3.6.3.2 及び表 14.3.6.9 参照）。

TULIP SC 試験の OLE 期間における有害事象

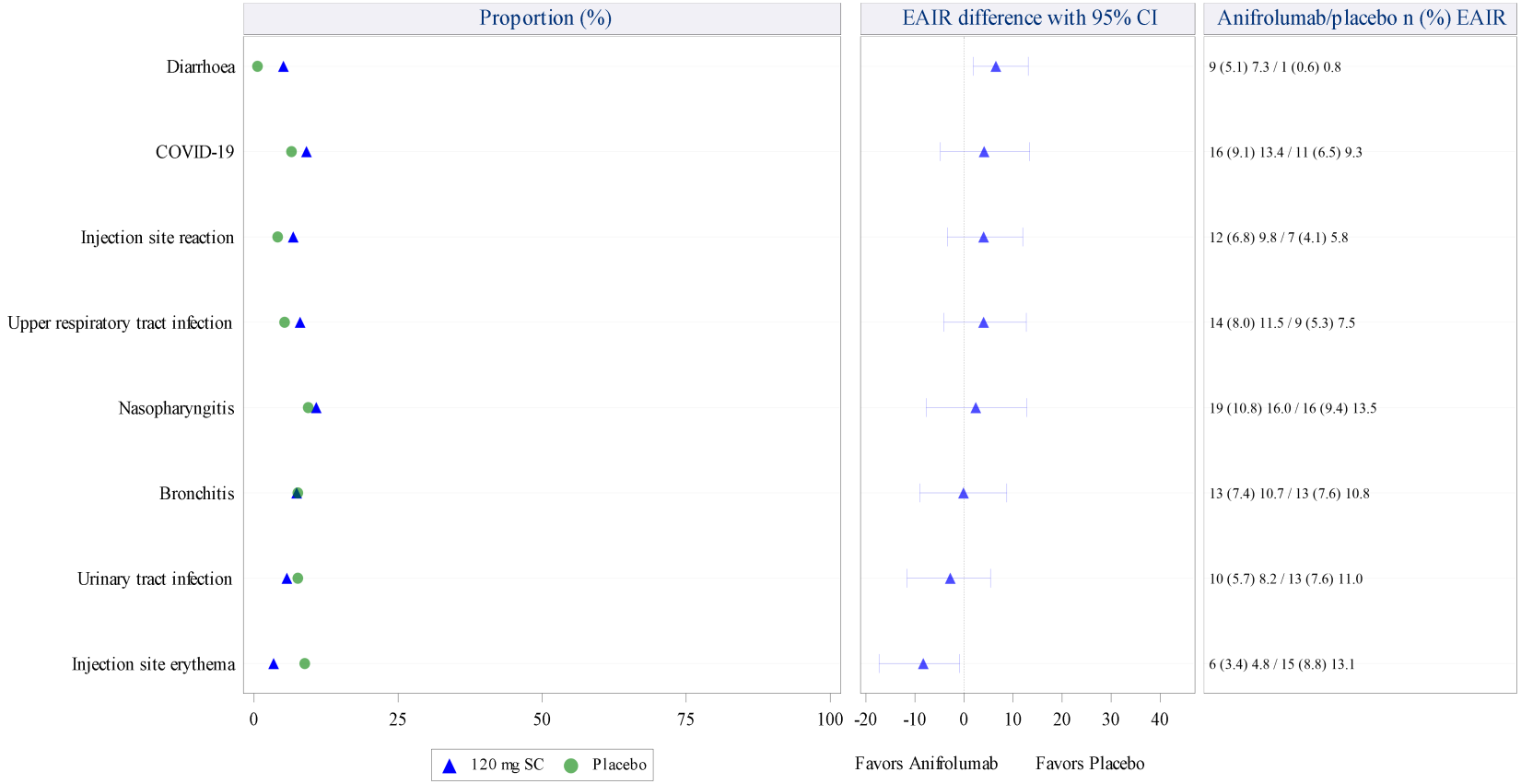
IA の DCO までに OLE 期間中に確認されたアニフロルマブ 120 mg QW SC 群の全般的な有害事象のプロファイルは、52 週間の DB 投与期間中に確認された有害事象のプロファイルと概ね一貫していた（第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 表 14.3.2.1.3～表 14.3.2.1.6 及び表 14.3.2.2.5～表 14.3.2.2.8 参照）。OLE 期間中、新たな安全性に関する懸念は認められなかった。

2.7.4.2.1.2　よく見られた有害事象

- TULIP SC 試験の 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）に投与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（図 1）（第 5 部 3.5.3 項 Appendix 2.7.4.7.1 ISS 表 3.2.2.2、及び第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 12.2.2 項参照）。

- TULIP SC 試験では、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%及びプラセボ群 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（第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 12.2.2 項、表 14.3.2.2.4、表 14.3.3.1.1 及び表 14.3.5.1 参照）。
- 52 週間の DB 投与期間においてアニフロルマブ 120 mg QW SC 群で最もよく見られた有害事象（基本語）は、注射部位反応、注射部位紅斑及び COVID-19 を除き、アニフロルマブ 300 mg Q4W IV 群で最もよく見られた有害事象と一貫していた。これら 3 事象は、IV 投与と異なり、SC 投与では全てよく見られた有害事象として報告された（図 1 及び図 2、並びに第 5 部 3.5.3 項 Appendix 2.7.4.7.1 ISS 表 3.2.2.1 参照）。TULIP SC 試験は COVID-19 パンデミック下に開始され（2021 年 6 月 8 日に最初の患者登録）、COVID-19 パンデミック下及び現在進行中のウクライナ危機下で実施された。
- SC 投与 220 例の安全性解析対象集団においてアニフロルマブ 120 mg QW SC 群で最もよく見られた有害事象は、SC 投与安全性解析対象集団及び IV 投与併合データの両方において最もよく見られた有害事象と一貫していた（第 5 部 3.5.3 項 Appendix 2.7.4.7.1 ISS 表 3.2.2.2 参照）。

図 1　　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）のパネルプロット（D3465C00001 試験 SC 投与安全性解析対象集団）：DB 投与期間

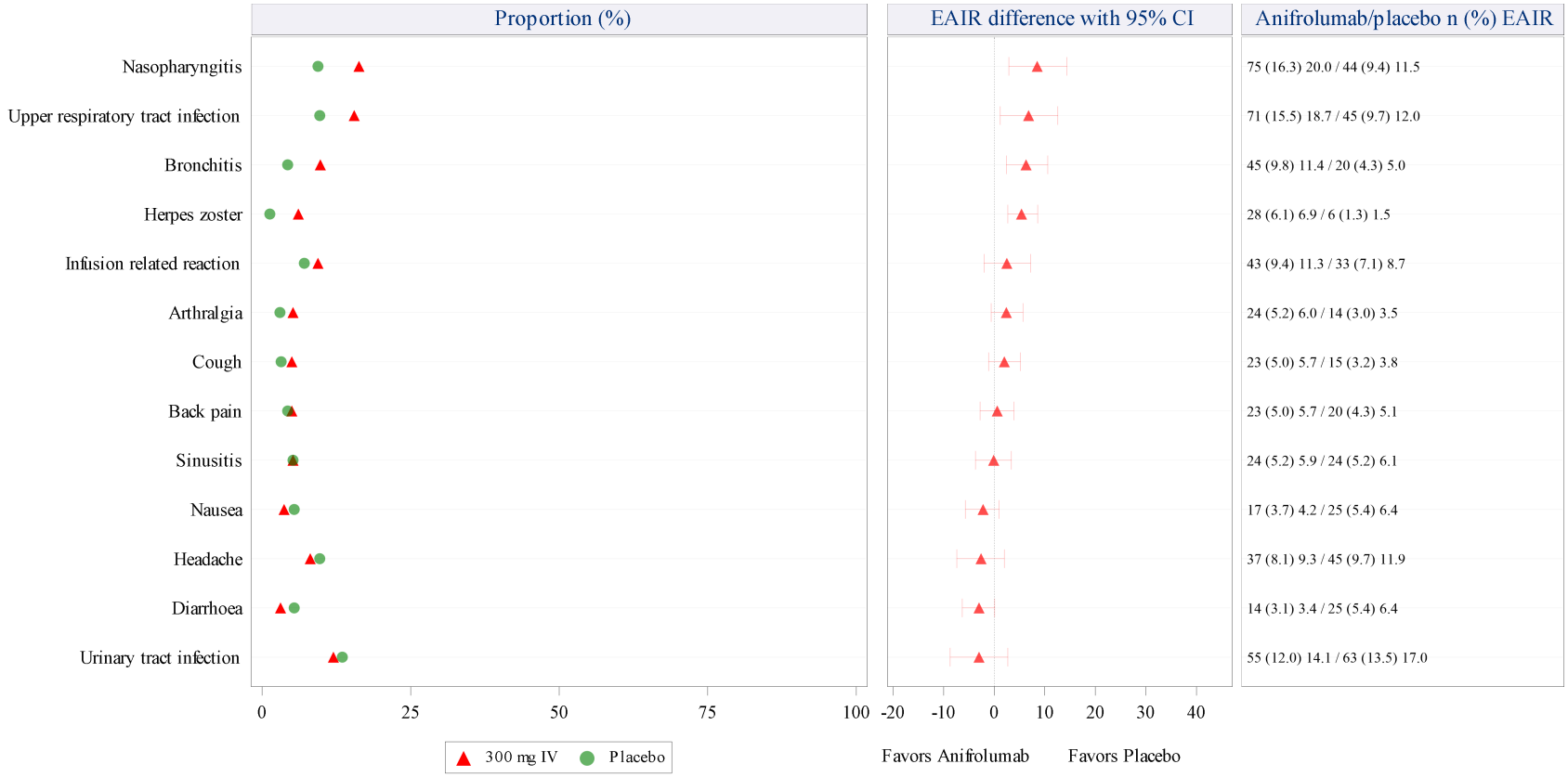


EAIR is defined as the sum of subjects with the event/[sum across subjects' time at risk for the event /(365.25)] * 100, where time at risk is time to first event for subjects who experienced the event during the analysis period and time during the analysis period for subjects who do not experience the 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: 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 of the same system organ class are counted once regardless of the number of occurrences.
Table is sorted by descending EAIR difference.
n Number of subjects per category; N Number of subjects per treatment group.
MedDRA version 27.0
Source: ISS Figure 2.1, Appendix 2.7.4.7.1, Module 5.3.5.3

図 2　　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）のパネルプロット（IV 投与併合データ）：DB 投与期間



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: 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 of the same system organ class are counted once regardless of the number of occurrences.

Table is sorted by descending EAIR difference.

n Number of subjects per category; N Number of subjects per treatment group.

MedDRA version 27.0

Source: ISS Figure 2.2, Appendix 2.7.4.7.1, Module 5.3.5.3

2.7.4.2.1.3 死亡

TULIP SC 試験の DCO 時点で、消化管感染（基本語）による死亡が[redacted]群の[redacted]例に認められた。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。

詳細は、第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 12.3.1 項、並びに表 14.3.3.2 及び表 14.3.3.4 を参照のこと。当該患者の叙述は、第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 14.4 項を参照のこと。

2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象

- TULIP SC 試験の 52 週間の DB 投与期間における重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む）の発現割合及び発現率にアニフロルマブ 120 mg QW SC 群とプラセボ群との間で臨床的に意義のある差はなかった（表 5）。治験責任（分担）医師により治験薬に関連ありと判断された重篤な有害事象（基本語）は、肺炎（アニフロルマブ 120 mg QW SC 群 5 件、プラセボ群 1 件）、肺外結核（プラセボ群）、卵管卵巣膿瘍（プラセボ群）、蜂巣炎（プラセボ群）、骨髄炎（プラセボ群）及び腎膿瘍（プラセボ群）であった（第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 表 14.3.3.5 参照）。
- TULIP SC 試験の 52 週間の DB 投与期間中に報告された重篤な有害事象で、両群で最もよく見られた器官別大分類は感染症および寄生虫症であった（表 5）。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。
- アニフロルマブ 120 mg QW SC 群の重篤な有害事象の発現割合は、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。TULIP SC 試験及び IV 投与併合データで最もよく見られた有害事象（基本語）は肺炎であった（表 5）。

表 5　　いずれかの投与群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象（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

						Placebo				
Preferred Term (MedDRA version 27.0)	Anifrolumab	N	n (%)	Exposure years	EAIR per 100 PY	N	n (%)	Exposure years	EAIR per 100 PY	EAIR per 100 PY (Anifrolumab - Placebo) (95% CI)
Any SAE	120 mg SC	176	19 (10.8)	122.4	15.5	170	15 (8.8)	120.8	12.4	3.1 (-6.7, 13.1)
	300 mg IV	459	54 (11.8)	397.9	13.6	466	78 (16.7)	376.0	20.8	-7.1 (-13.2, -1.3)
肺炎	120 mg SC	176	4 (2.3)	127.6	3.1	170	1 (0.6)	124.3	0.8	2.3 (-1.7, 7.3)
	300 mg IV	459	8 (1.7)	417.3	1.9	466	9 (1.9)	400.4	2.3	-0.4 (-2.6, 1.7)
デング熱	120 mg SC									
	300 mg IV	459	0	419.4	0	466	0	403.0	0	0.0 (-1.0, 0.9)
全身性エリテマトーデス	120 mg SC	176	1 (0.6)	127.9	0.8	170	1 (0.6)	124.6	0.8	-0.0 (-3.8, 3.7)
	300 mg IV	459	7 (1.5)	416.4	1.7	466	14 (3.0)	399.4	3.5	-1.9 (-4.4, 0.4)
貧血	120 mg SC	176	0	128.6	0	170	0	124.7	0	0.0 (-3.1, 3.0)
	300 mg IV	459	0	419.4	0	466	2 (0.4)	402.2	0.5	-0.5 (-1.8, 0.4)
血管浮腫	120 mg SC	176	0	128.6	0	170	0	124.7	0	0.0 (-3.1, 3.0)
	300 mg IV	459	2 (0.4)	418.6	0.5	466	0	403.0	0	0.5 (-0.5, 1.8)
虫垂炎	120 mg SC	176	0	128.6	0	170	0	124.7	0	0.0 (-3.1, 3.0)
	300 mg IV	459	3 (0.7)	418.7	0.7	466	0	403.0	0	0.7 (-0.2, 2.1)
喘息	120 mg SC	176	0	128.6	0	170	0	124.7	0	0.0 (-3.1, 3.0)
	300 mg IV	459	2 (0.4)	418.7	0.5	466	1 (0.2)	403.0	0.3	0.2 (-0.9, 1.5)
心房細動	120 mg SC	176	0	128.6	0	170	0	124.7	0	0.0 (-3.1, 3.0)
	300 mg IV	459	0	419.4	0	466	2 (0.4)	402.2	0.5	-0.5 (-1.8, 0.4)
胸痛	120 mg SC	176	0	128.6	0	170	0	124.7	0	0.0 (-3.1, 3.0)
	300 mg IV	459	2 (0.4)	418.8	0.5	466	1 (0.2)	403.0	0.3	0.2 (-0.9, 1.5)
胃腸炎	120 mg SC	176	0	128.6	0	170	0	124.7	0	0.0 (-3.1, 3.0)
	300 mg IV	459	2 (0.4)	419.0	0.5	466	3 (0.6)	401.3	0.8	-0.3 (-1.8, 1.1)

表 5　　いずれかの投与群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象（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

						Placebo				
Preferred Term (MedDRA version 27.0)	Anifrolumab	N	n (%)	Exposure years	EAIR per 100 PY	N	n (%)	Exposure years	EAIR per 100 PY	EAIR per 100 PY (Anifrolumab - Placebo) (95% CI)
ウイルス性胃腸炎	120 mg SC	176	0	128.6	0	170	0	124.7	0	0.0 (-3.1, 3.0)
	300 mg IV	459	2 (0.4)	418.4	0.5	466	0	403.0	0	0.5 (-0.5, 1.7)
帯状疱疹	120 mg SC	176	0	128.6	0	170	0	124.7	0	0.0 (-3.1, 3.0)
	300 mg IV	459	2 (0.4)	418.5	0.5	466	0	403.0	0	0.5 (-0.5, 1.7)
インフルエンザ	120 mg SC	176	0	128.6	0	170	0	124.7	0	0.0 (-3.1, 3.0)
	300 mg IV	459	2 (0.4)	418.3	0.5	466	1 (0.2)	402.2	0.3	0.2 (-1.0, 1.5)
虚血性脳卒中	120 mg SC	176	0	128.6	0	170	0	124.7	0	0.0 (-3.1, 3.0)
	300 mg IV	459	0	419.4	0	466	2 (0.4)	401.1	0.5	-0.5 (-1.9, 0.4)
発熱	120 mg SC	176	0	128.6	0	170	0	124.7	0	0.0 (-3.1, 3.0)
	300 mg IV	459	0	419.4	0	466	2 (0.4)	402.1	0.5	-0.5 (-1.8, 0.4)
橈骨骨折	120 mg SC	176	0	128.6	0	170	0	124.7	0	0.0 (-3.1, 3.0)
	300 mg IV	459	0	419.4	0	466	2 (0.4)	402.3	0.5	-0.5 (-1.8, 0.4)
敗血症	120 mg SC	176	0	128.6	0	170	0	124.7	0	0.0 (-3.1, 3.0)
	300 mg IV	459	0	419.4	0	466	2 (0.4)	401.5	0.5	-0.5 (-1.8, 0.4)
尿路感染	120 mg SC	176	0	128.6	0	170	0	124.7	0	0.0 (-3.1, 3.0)
	300 mg IV	459	2 (0.4)	418.2	0.5	466	1 (0.2)	402.8	0.2	0.2 (-1.0, 1.5)
血管炎	120 mg SC	176	0	128.6	0	170	0	124.7	0	0.0 (-3.1, 3.0)
	300 mg IV	459	0	419.4	0	466	2 (0.4)	403.0	0.5	-0.5 (-1.8, 0.4)

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.
95% CIs are calculated via the Miettinen and Nurminen method, stratified by study where applicable.
During double-blind treatment: 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 of the same preferred term are counted once regardless of the number of occurrences.
Table is sorted by decreasing frequency on preferred term level in Anifrolumab 120 mg treatment group.
n Number of subjects per category; N Number of subjects per treatment group.
Source: ISS Table 3.3.2, Appendix 2.7.4.7.1, Module 5.3.5.3

TULIP SC 試験では、52 週間の DB 投与期間 + 追跡調査期間及び OLE 期間にアニフロルマブ 120 mg QW SC 群で IA の DCO までに確認された重篤な有害事象（器官別大分類別及び基本語別）は、52 週間の DB 投与期間中に確認された重篤な有害事象と概ね一貫していた（第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 表 14.3.3.1.2 及び表 14.3.3.1.3～表 14.3.3.1.6 参照）。

2.7.4.2.1.5　その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象に分類された有害事象はなかった。

2.7.4.2.1.5.1　治験薬の投与中止に至った有害事象

- TULIP SC 試験の 52 週間の DB 投与期間における投与中止に至った有害事象の発現割合は、アニフロルマブ 120 mg QW SC 群及びプラセボ群ともに低く、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（表 6）。IA の CDL 後に、治験薬の投与中止に至った有害事象（基本語：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）（第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 12.3.3 項参照）。
- アニフロルマブ 120 mg QW SC 群の投与中止に至った有害事象の発現割合は、アニフロルマブ 300 mg Q4W IV 群の発現割合と同程度であった（表 6）。

表 6　　治験薬の投与中止に至った全有害事象（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

						Placebo				
Preferred Term (MedDRA version 27.0)	Anifrolumab	N	n (%)	Exposure years	EAIR per 100 PY	N	n (%)	Exposure years	EAIR per 100 PY	EAIR per 100 PY (Anifrolumab - Placebo) (95% CI)
Any AE leading to IP discontinuation	120 mg SC	176	9 (5.1)	127.4	7.1	170	5 (2.9)	124.2	4.0	3.0 (-3.2, 9.9)
	300 mg IV	459	19 (4.1)	418.1	4.6	466	24 (5.2)	401.3	6.0	-1.4 (-4.8, 1.8)
急性心筋梗塞	120 mg SC									
	300 mg IV	459	0	419.4	0	466	0	403.0	0	0.0 (-1.0, 0.9)
脳卒中	120 mg SC									
	300 mg IV	459	0	419.4	0	466	0	403.0	0	0.0 (-1.0, 0.9)
胃潰瘍	120 mg SC									
	300 mg IV	459	0	419.4	0	466	0	403.0	0	0.0 (-1.0, 0.9)
消化管感染	120 mg SC									
	300 mg IV	459	0	419.4	0	466	0	403.0	0	0.0 (-1.0, 0.9)
帯状疱疹	120 mg SC									
	300 mg IV	459	2 (0.4)	419.3	0.5	466	0	403.0	0	0.5 (-0.4, 1.8)
過敏症	120 mg SC									
	300 mg IV	459	0	419.4	0	466	1 (0.2)	402.9	0.3	-0.3 (-1.4, 0.7)
骨壊死	120 mg SC									
	300 mg IV	459	0	419.4	0	466	0	403.0	0	0.0 (-1.0, 0.9)
肺炎	120 mg SC									
	300 mg IV	459	1 (0.2)	419.4	0.2	466	2 (0.4)	402.9	0.5	-0.3 (-1.6, 0.9)
関節リウマチ	120 mg SC									
	300 mg IV	459	0	419.4	0	466	0	403.0	0	0.0 (-1.0, 0.9)
急性副鼻腔炎	120 mg SC	176	0	128.6	0	170	0	124.7	0	0.0 (-3.1, 3.0)
	300 mg IV	459	1 (0.2)	419.4	0.2	466	0	403.0	0	0.2 (-0.7, 1.3)

表 6　　治験薬の投与中止に至った全有害事象（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

						Placebo				
Preferred Term (MedDRA version 27.0)	Anifrolumab	N	n (%)	Exposure years	EAIR per 100 PY	N	n (%)	Exposure years	EAIR per 100 PY	EAIR per 100 PY (Anifrolumab - Placebo) (95% CI)
子宮付属器嚢胞	120 mg SC	176	0	128.6	0	170	0	124.7	0	0.0 (-3.1, 3.0)
	300 mg IV	459	0	419.4	0	466	1 (0.2)	402.9	0.2	-0.2 (-1.4, 0.7)
血管浮腫	120 mg SC	176	0	128.6	0	170	0	124.7	0	0.0 (-3.1, 3.0)
	300 mg IV	459	1 (0.2)	419.3	0.2	466	0	403.0	0	0.2 (-0.7, 1.4)
心房細動	120 mg SC	176	0	128.6	0	170	0	124.7	0	0.0 (-3.1, 3.0)
	300 mg IV	459	0	419.4	0	466	1 (0.2)	403.0	0.3	-0.3 (-1.4, 0.7)
気管支炎	120 mg SC	176	0	128.6	0	170	0	124.7	0	0.0 (-3.1, 3.0)
	300 mg IV	459	1 (0.2)	419.4	0.2	466	0	403.0	0	0.2 (-0.7, 1.3)
子宮頚部上皮異形成	120 mg SC	176	0	128.6	0	170	0	124.7	0	0.0 (-3.1, 3.0)
	300 mg IV	459	1 (0.2)	419.3	0.2	466	2 (0.4)	402.7	0.5	-0.3 (-1.6, 0.9)
憩室炎	120 mg SC	176	0	128.6	0	170	0	124.7	0	0.0 (-3.1, 3.0)
	300 mg IV	459	1 (0.2)	419.3	0.2	466	0	403.0	0	0.2 (-0.7, 1.3)
斑状出血	120 mg SC	176	0	128.6	0	170	0	124.7	0	0.0 (-3.1, 3.0)
	300 mg IV	459	1 (0.2)	419.4	0.2	466	0	403.0	0	0.2 (-0.7, 1.3)
肺外結核	120 mg SC									
	300 mg IV	459	0	419.4	0	466	0	403.0	0	0.0 (-1.0, 0.9)
顔面浮腫	120 mg SC	176	0	128.6	0	170	0	124.7	0	0.0 (-3.1, 3.0)
	300 mg IV	459	1 (0.2)	419.2	0.2	466	0	403.0	0	0.2 (-0.7, 1.4)
濾胞性リンパ腫	120 mg SC	176	0	128.6	0	170	0	124.7	0	0.0 (-3.1, 3.0)
	300 mg IV	459	1 (0.2)	419.4	0.2	466	0	403.0	0	0.2 (-0.7, 1.4)
胃腸炎	120 mg SC	176	0	128.6	0	170	0	124.7	0	0.0 (-3.1, 3.0)
	300 mg IV	459	0	419.4	0	466	1 (0.2)	402.8	0.3	-0.3 (-1.4, 0.7)
頭痛	120 mg SC	176	0	128.6	0	170	0	124.7	0	0.0 (-3.1, 3.0)
	300 mg IV	459	1 (0.2)	419.4	0.2	466	0	403.0	0	0.2 (-0.7, 1.4)

表 6　　治験薬の投与中止に至った全有害事象（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

						Placebo				
Preferred Term (MedDRA version 27.0)	Anifrolumab	N	n (%)	Exposure years	EAIR per 100 PY	N	n (%)	Exposure years	EAIR per 100 PY	EAIR per 100 PY (Anifrolumab - Placebo) (95% CI)
高血圧緊急症	120 mg SC	176	0	128.6	0	170	0	124.7	0	0.0 (-3.1, 3.0)
	300 mg IV	459	0	419.4	0	466	1 (0.2)	403.0	0.3	-0.3 (-1.4, 0.7)
インフルエンザ様疾患	120 mg SC	176	0	128.6	0	170	0	124.7	0	0.0 (-3.1, 3.0)
	300 mg IV	459	0	419.4	0	466	2 (0.4)	402.9	0.5	-0.5 (-1.8, 0.4)
注入に伴う反応	120 mg SC	176	0	128.6	0	170	0	124.7	0	0.0 (-3.1, 3.0)
	300 mg IV	459	0	419.4	0	466	1 (0.2)	402.9	0.3	-0.3 (-1.4, 0.7)
ループス腎炎	120 mg SC	176	0	128.6	0	170	0	124.7	0	0.0 (-3.1, 3.0)
	300 mg IV	459	0	419.4	0	466	1 (0.2)	402.9	0.2	-0.2 (-1.4, 0.7)
ループス血管炎	120 mg SC									
	300 mg IV	459	0	419.4	0	466	0	403.0	0	0.0 (-1.0, 0.9)
片頭痛	120 mg SC	176	0	128.6	0	170	0	124.7	0	0.0 (-3.1, 3.0)
	300 mg IV	459	1 (0.2)	419.4	0.2	466	0	403.0	0	0.2 (-0.7, 1.4)
重症筋無力症	120 mg SC	176	0	128.6	0	170	0	124.7	0	0.0 (-3.1, 3.0)
	300 mg IV	459	1 (0.2)	419.4	0.2	466	0	403.0	0	0.2 (-0.7, 1.4)
マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	120 mg SC	176	0	128.6	0	170	0	124.7	0	0.0 (-3.1, 3.0)
	300 mg IV	459	1 (0.2)	419.3	0.2	466	0	403.0	0	0.2 (-0.7, 1.4)
横断性脊髄炎	120 mg SC	176	0	128.6	0	170	0	124.7	0	0.0 (-3.1, 3.0)
	300 mg IV	459	1 (0.2)	419.3	0.2	466	0	403.0	0	0.2 (-0.7, 1.3)
心筋虚血	120 mg SC	176	0	128.6	0	170	0	124.7	0	0.0 (-3.1, 3.0)
	300 mg IV	459	0	419.4	0	466	1 (0.2)	403.0	0.3	-0.3 (-1.4, 0.7)
腎炎	120 mg SC	176	0	128.6	0	170	0	124.7	0	0.0 (-3.1, 3.0)
	300 mg IV	459	1 (0.2)	419.2	0.2	466	0	403.0	0	0.2 (-0.7, 1.4)

表 6　　治験薬の投与中止に至った全有害事象（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

						Placebo				
Preferred Term (MedDRA version 27.0)	Anifrolumab	N	n (%)	Exposure years	EAIR per 100 PY	N	n (%)	Exposure years	EAIR per 100 PY	EAIR per 100 PY (Anifrolumab - Placebo) (95% CI)
視神経炎	120 mg SC	176	0	128.6	0	170	0	124.7	0	0.0 (-3.1, 3.0)
	300 mg IV	459	0	419.4	0	466	1 (0.2)	402.7	0.3	-0.3 (-1.4, 0.7)
肺胞出血	120 mg SC	176	0	128.6	0	170	0	124.7	0	0.0 (-3.1, 3.0)
	300 mg IV	459	0	419.4	0	466	1 (0.2)	402.9	0.3	-0.3 (-1.4, 0.7)
網膜障害	120 mg SC	176	0	128.6	0	170	0	124.7	0	0.0 (-3.1, 3.0)
	300 mg IV	459	1 (0.2)	419.2	0.2	466	0	403.0	0	0.2 (-0.7, 1.3)
皮膚創傷	120 mg SC	[redacted]								
	300 mg IV	459	0	419.4	0	466	0	403.0	0	0.0 (-1.0, 0.9)
失神	120 mg SC	176	0	128.6	0	170	0	124.7	0	0.0 (-3.1, 3.0)
	300 mg IV	459	1 (0.2)	419.3	0.2	466	0	403.0	0	0.2 (-0.7, 1.3)
全身性エリテマトーデス	120 mg SC	176	0	128.6	0	170	0	124.7	0	0.0 (-3.1, 3.0)
	300 mg IV	459	0	419.4	0	466	6 (1.3)	402.6	1.5	-1.5 (-3.3, -0.5)
血小板減少症	120 mg SC	[redacted]								
	300 mg IV	459	0	419.4	0	466	0	403.0	0	0.0 (-1.0, 0.9)
上気道感染	120 mg SC	176	0	128.6	0	170	0	124.7	0	0.0 (-3.1, 3.0)
	300 mg IV	459	1 (0.2)	419.4	0.2	466	0	403.0	0	0.2 (-0.7, 1.4)
蕁麻疹	120 mg SC	[redacted]								
	300 mg IV	459	0	419.4	0	466	0	403.0	0	0.0 (-1.0, 0.9)
子宮癌	120 mg SC	176	0	128.6	0	170	0	124.7	0	0.0 (-3.1, 3.0)
	300 mg IV	459	0	419.4	0	466	1 (0.2)	402.9	0.3	-0.3 (-1.4, 0.7)
静脈瘤	120 mg SC	176	0	128.6	0	170	0	124.7	0	0.0 (-3.1, 3.0)
	300 mg IV	459	0	419.4	0	466	1 (0.2)	403.0	0.3	-0.3 (-1.4, 0.7)

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.
95% CIs are calculated via the Miettinen and Nurminen method, stratified by study where applicable.
During double-blind treatment: 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 of the same preferred term are counted once regardless of the number of occurrences.
Table is sorted by decreasing frequency on preferred term level in Anifrolumab 120 mg treatment group.
n Number of subjects per category; N Number of subjects per treatment group.
Source: ISS Table 3.4.1, Appendix 2.7.4.7.1, Module 5.3.5.3

2.7.4.2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析

TULIP SC 試験における基本語別の有害事象については、2.7.4.2.1.2 項から 2.7.4.2.1.5.1 項で考察する。

アニフロルマブ 120 mg QW SC 群で認められた注目すべき有害事象については、2.7.4.2.1.6.1 項から 2.7.4.2.1.6.6 項で考察する。アニフロルマブの作用機序及び投与方法に基づき、注目すべき有害事象は、日和見感染以外の重篤な感染症、日和見感染、帯状疱疹、結核（潜伏結核を含む）、MACE、悪性疾患、及び注射部位反応とした。注目すべき有害事象の解析の詳細は、第 5 部 3.5.3 項 ISS 統計解析計画書 4.2.2.1 項及び表 5 を参照のこと。

過敏症及びアナフィラキシーについては、2.7.4.2.1.6.7 項で考察する。

副作用については、2.7.4.2.1.7 項で考察する。

2.7.4.2.1.6.1 感染症

52 週間の DB 投与期間における感染症（日和見感染以外の重篤な感染症及び日和見感染を含む）の発現割合を表 7 に要約する。

治験実施計画書に定めた感染症に関連する注目すべき有害事象（日和見感染以外の重篤な感染症、日和見感染、帯状疱疹、及び結核［潜伏結核を含む］）について、以下に考察する。

注目すべき有害事象：日和見感染以外の重篤な感染症

- TULIP SC 試験の 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%信頼区間 -2.9～11.5］）（表 7）（第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 表 14.3.6.2.1 及び図 14.3.6.6 参照）。[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（表 6）。
- アニフロルマブ 120 mg QW SC 群の日和見感染以外の重篤な感染症の発現割合は、アニフロルマブ 300 mg Q4W IV 群の発現割合と概ね同程度であった（表 7）。

注目すべき有害事象：日和見感染

- TULIP SC 試験の 52 週間の DB 投与期間において、日和見感染は報告されなかった（表 7）。
- 日和見感染は、アニフロルマブ 300 mg Q4W IV 群 1 例（0.2%）に認められた（表 7）。

表 7　　感染症（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

						Placebo				
AESI category	Anifrolumab	N	n (%)	Exposure years	EAIR per 100 PY	N	n (%)	Exposure years	EAIR per 100 PY	EAIR per 100 PY (Anifrolumab - Placebo) (95% CI)
All infections										
Any AE	120 mg SC	176	100 (56.8)	69.2	144.5	170	86 (50.6)	82.8	103.8	40.7 (5.4, 77.7)
	300 mg IV	459	320 (69.7)	225.7	142.6	466	258 (55.4)	258.2	99.9	42.7 (23.1, 62.8)
Any SAE	120 mg SC	176	12 (6.8)	124.4	9.6	170	6 (3.5)	122.7	4.9	4.8 (-2.2, 12.5)
	300 mg IV	459	22 (4.8)	411.2	5.4	466	26 (5.6)	393.2	6.6	-1.3 (-4.8, 2.2)
Any SAE with outcome death	120 mg SC									
	300 mg IV	459	2 (0.4)	419.4	0.5	466	0	403.0	0	0.5 (-0.5, 1.7)
Any AE leading to discontinuation of IP	120 mg SC	176	3 (1.7)	128.3	2.3	170	1 (0.6)	124.6	0.8	1.5 (-2.4, 6.2)
日和見感染以外の重篤な感染症										
Any AE	120 mg SC	176	11 (6.3)	124.4	8.8	170	6 (3.5)	122.7	4.9	4.0 (-2.9, 11.5)
	300 mg IV	459	22 (4.8)	411.2	5.4	466	26 (5.6)	393.2	6.6	-1.3 (-4.8, 2.2)
Any SAE	120 mg SC	176	11 (6.3)	124.4	8.8	170	6 (3.5)	122.7	4.9	4.0 (-2.9, 11.5)
	300 mg IV	459	22 (4.8)	411.2	5.4	466	26 (5.6)	393.2	6.6	-1.3 (-4.8, 2.2)
Any SAE with outcome death	120 mg SC									
	300 mg IV	459	2 (0.4)	419.4	0.5	466	0	403.0	0	0.5 (-0.5, 1.7)
Any AE leading to discontinuation of IP	120 mg SC									
日和見感染										
Any AE	120 mg SC	176	0	128.6	0	170	0	124.7	0	0.0 (-3.1, 3.0)
	300 mg IV	459	1 (0.2)	419.3	0.2	466	1 (0.2)	402.6	0.3	-0.0 (-1.2, 1.1)
Any SAE	120 mg SC	176	0	128.6	0	170	0	124.7	0	0.0 (-3.1, 3.0)
	300 mg IV	459	0	419.4	0	466	0	403.0	0	0.0 (-1.0, 0.9)
Any SAE with outcome death	120 mg SC	176	0	128.6	0	170	0	124.7	0	0.0 (-3.1, 3.0)
	300 mg IV	459	0	419.4	0	466	0	403.0	0	0.0 (-1.0, 0.9)

表 7　　感染症（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

						Placebo				
AESI category	Anifrolumab	N	n (%)	Exposure years	EAIR per 100 PY	N	n (%)	Exposure years	EAIR per 100 PY	EAIR per 100 PY (Anifrolumab - Placebo) (95% CI)
Any AE leading to discontinuation of IP	120 mg SC	176	0	128.6	0	170	0	124.7	0	0.0 (-3.1, 3.0)
	300 mg IV	459	1 (0.2)	419.3	0.2	466	0	403.0	0	0.2 (-0.7, 1.4)

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.
95% CIs are calculated via the Miettinen and Nurminen method, stratified by study where applicable.
During double-blind treatment: 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 are counted once per AE 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 3.7.2, Appendix 2.7.4.7.1, Module 5.3.5.3

2.7.4.2.1.6.2 注目すべき有害事象：帯状疱疹

- アニフロルマブ 300 mg Q4W IV 投与での既知の安全性プロファイルと一貫して、TULIP SC 試験の 52 週間の DB 投与期間における帯状疱疹の発現割合は、プラセボ群と比較してアニフロルマブ 120 mg QW SC 群で高かった（表 8）。ほとんどの帯状疱疹は皮膚に局在し、非重篤で重症度は軽度又は中等度であり、抗ウイルス薬の治療により消失し、治験薬の投与中止には至らなかった（第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 表 14.3.6.11 参照）。
- アニフロルマブ 120 mg QW SC 群では、7 例中 3 例の帯状疱疹が投与開始後の最初の 12 週間に発現した（第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 表 14.3.6.3.1 及び図 14.3.6.7 参照）。
- アニフロルマブ 120 mg QW SC 群の帯状疱疹の発現割合は、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 8）。

表 8　　帯状疱疹（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

						Placebo				
AESI category	Anifrolumab	N	n (%)	Exposure years	EAIR per 100 PY	N	n (%)	Exposure years	EAIR per 100 PY	EAIR per 100 PY (Anifrolumab - Placebo) (95% CI)
Any AE	120 mg SC	176	7 (4.0)	124.5	5.6	170	2 (1.2)	124.4	1.6	4.0 (-0.9, 10.2)
	300 mg IV	459	28 (6.1)	406.9	6.9	466	6 (1.3)	399.5	1.5	5.4 (2.7, 8.6)
Any SAE	120 mg SC	176	0	128.6	0	170	0	124.7	0	0.0 (-3.1, 3.0)
	300 mg IV	459	2 (0.4)	418.5	0.5	466	0	403.0	0	0.5 (-0.5, 1.7)
Any SAE with outcome death	120 mg SC	176	0	128.6	0	170	0	124.7	0	0.0 (-3.1, 3.0)
	300 mg IV	459	0	419.4	0	466	0	403.0	0	0.0 (-1.0, 0.9)
Any AE leading to discontinuation of IP	120 mg SC									
	300 mg IV	459	2 (0.4)	419.3	0.5	466	0	403.0	0	0.5 (-0.4, 1.8)
Any cutaneous (localized) herpes zoster	120 mg SC	176	6 (3.4)	124.6	4.8	170	2 (1.2)	124.4	1.6	3.2 (-1.6, 9.1)
	300 mg IV	459	18 (3.9)	409.9	4.4	466	5 (1.1)	400.2	1.2	3.2 (0.9, 5.9)
Any cutaneous disseminated herpes zoster	120 mg SC	176	0	128.6	0	170	0	124.7	0	0.0 (-3.1, 3.0)
	300 mg IV	459	2 (0.4)	418.0	0.5	466	0	403.0	0	0.5 (-0.5, 1.7)
Any visceral disseminated herpes zoster	120 mg SC									
	300 mg IV	459	0	419.4	0	466	0	403.0	0	0.0 (-1.0, 0.9)

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.
95% CIs are calculated via the Miettinen and Nurminen method, stratified by study where applicable.
During double-blind treatment: 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 are counted once per AE 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 3.7.4, Appendix 2.7.4.7.1, Module 5.3.5.3

2.7.4.2.1.6.3 注目すべき有害事象：結核（潜伏結核を含む）

TULIP SC 試験の 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（第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 12.2.3.1 項参照）。

活動性結核は、IV 投与併合データでは認められなかった（第 5 部 3.5.3 項 Appendix 2.7.4.7.1 ISS 表 3.7.5 参照）。

2.7.4.2.1.6.4 注目すべき有害事象：MACE

- TULIP SC 試験の 52 週間の DB 投与期間 + 追跡調査期間において、7 例に報告された 7 件の事象を CV-EAC に提出した。このうち、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] 群で [redacted] 例（心筋梗塞［死亡に至らず］及び脳卒中［死亡に至らず］）、[redacted]群で [redacted] 例（心筋梗塞［死亡に至らず］）であった（CV-EAC により評価された有害事象の詳細は、第 5 部 3.5.3 項 Appendix 2.7.4.7.1 ISS 表 3.8.1、第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 表 14.3.6.2.1 及び表 14.3.6.12、並びに第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 Appendix 16.1.1 治験実施計画書 8.4.13.8 項参照）。
- TULIP SC 試験の 52 週間の DB 投与期間 + 追跡調査期間において、CV-EAC により確認されたアニフロルマブ 120 mg QW SC 群の MACE の発現割合は低く、DB 投与期間における発現割合と同程度であり（第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 表 14.3.6.9 参照）、また、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（第 5 部 3.5.3 項 Appendix 2.7.4.7.1 ISS 表 3.8.1 参照）。

2.7.4.2.1.6.5 注目すべき有害事象：悪性疾患

TULIP SC 試験において、52 週間の DB 投与期間に悪性疾患は認められなかった。アニフロルマブ 300 mg Q4W IV 群の悪性疾患の発現割合は低かった（第 5 部 3.5.3 項 Appendix 2.7.4.7.1 ISS 表 3.8.3、及び第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 表 14.3.6.2.1 参照）。

2.7.4.2.1.6.6 注目すべき有害事象：注射部位反応

- TULIP SC 試験において、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 群及びプラセボ群で同程度であった（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%］）（第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 表 14.3.6.2.1、表 14.3.6.4 及び表 14.3.6.10 参照）。
- 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（第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 表 14.3.6.4 参照）。
- 大部分の注射部位反応は、両群で投与開始後の最初の 12 週間に報告された（第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 12.2.3.4 項、表 14.3.6.4、表 14.3.6.11 及び Appendix 16.2.7.1 参照）。

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。

2.7.4.2.1.6.7 過敏症及びアナフィラキシー

- アニフロルマブ 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）（詳細は、第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 12.2.1.1 項、表 14.3.2.2.1、表 14.3.2.2.4 及び表 14.3.6.4、並びに第 5 部 3.5.3 項 Appendix 2.7.4.7.1 ISS 表 3.7.3 参照）。
- 治験薬の投与中止に至った過敏症が 1 例に認められ、治験責任（分担）医師により治験薬に関連ありと判断された（第 5 部 3.5.3 項 Appendix 2.7.4.7.1 ISS 表 3.5.1、並びに第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 12.2.1.1 項、表 14.3.5.2 及び表 14.3.4.2.5 参照）。
- アニフロルマブ 120 mg QW SC 投与又はアニフロルマブ 300 mg Q4W IV 投与で報告されたアナフィラキシーはなかった（第 5 部 3.5.3 項 Appendix 2.7.4.7.1 ISS 表 3.7.3 参照）（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 群で報告された事象であるため、IV 投与併合データには含めていない）。

2.7.4.2.1.7 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。

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。新たな副作用は認められなかった。

52 週間のアニフロルマブ投与期間中における投与経路にかかわらない潜在的な副作用を検討するため、SC + IV 投与併合データを評価した（2.7.4.1.1.2 項）（第 5 部 3.5.3 項 Appendix 2.7.4.7.2 ISS 表 3.6.1.1 及び表 3.6.1.5 参照）。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 9）。

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 群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 を参照のこと。

表 9　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, Module 2.7.4.7.2. Module 5.3.5.3

2.7.4.2.1.8　第 II 相 SC 投与試験（D3461C00008 試験）の安全性の結果

D3461C00008 試験は、I 型インターフェロン誘導遺伝子発現（IFNGS）スコアが高値で、標準治療中も活動性の皮膚症状を呈する成人 SLE 患者を対象に、アニフロルマブ 150 mg Q2W 及びアニフロルマブ 300 mg Q2W で 52 週間 SC 投与したときの薬物動態、薬力学的作用及び安全性を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。本試験は、初回解析のための最初のデータベースロック（全患者が投与 12 週目を完了後又は治験薬を中止後に実施）まで DB を維持した。その後、アストラゼネカ社内は盲検解除したが、治験責任（分担）医師及び患者に対しては試験終了時（投与 60 週目）まで盲検性を維持した。

ランダム化された 36 例全例が、治験薬の投与を 1 回以上受けた。投与期間は、大部分の患者（80.6%、29/36 例）で 351 日以上であった。D3461C00008 試験でのアニフロルマブ SC 投与の総曝露量は 22.0 人年であった。

52 週間の投与期間におけるアニフロルマブ 150 mg 及び 300 mg の Q2W SC 投与での安全性プロファイルは、SLE 患者を対象とした大規模試験のアニフロルマブ 150 mg 及び 300 mg IV 投与での結果と類似していた。1 件以上の有害事象が発現した患者の割合は、アニフロルマブ 150 mg Q2W SC 群で 85.7%（12/14 例）、アニフロルマブ 300 mg Q2W SC 群で 84.6%（11/13 例）、及びプラセボ群で 77.8%（7/9 例）であった。アニフロルマブ全用量群で最もよく見られた有害事象

（基本語）は、上気道感染、上咽頭炎、気管支炎及び頭痛であった。発現した有害事象の重症度は、全ての投与群でほとんどが軽度又は中等度であった。

重篤な有害事象は 6 例に認められ、いずれもアニフロルマブ全用量群（22.2%、6/27 例）の患者であった。有害事象による投与中止例は 5 例で、いずれもアニフロルマブ全用量群であった。試験期間中の死亡はなかった。帯状疱疹が 4 例に発現し、その内訳はアニフロルマブ 150 mg Q2W SC 群で 3 例及びプラセボ群で 1 例であった。発現した帯状疱疹は、全て局所性で皮膚症状を呈する軽度又は中等度の有害事象であり、患者は一般的な治療により回復した。

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

D3461C00008 試験から得られた結果は、アニフロルマブの確立された安全性プロファイルと一貫していた。詳細は、第 5 部 3.4.2 項 D3461C00008 試験の治験総括報告書を参照のこと。

2.7.4.2.2 個別有害事象の叙述

TULIP SC 試験の 52 週間の DB 投与期間における重篤な有害事象、死亡、注目すべき有害事象、及び治験薬の早期投与中止に至った有害事象の症例叙述は、第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 14.4 項を参照のこと。

04 試験、05 試験及び 1013 試験の症例叙述については、初回申請時資料にて提出済みである（初回申請時資料 第 5 部 3.5.1 項 D3461C00004 試験の治験総括報告書 11.4 項、D3461C00005 試験の治験総括報告書 11.4 項及び CD-IA-MEDI-546-1013 試験の治験総括報告書 12.3.2 項参照）。

2.7.4.2.3 APFS/AI を用いた投与の忍容性

AI 及び APFS を用いたアニフロルマブ 120 mg QW SC 投与の薬物動態の同等性は、健康成人（180 例）を対象とした第 I 相 APFS/AI PK 比較試験（D3465C00002 試験）において確認された。詳細は、生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1 項及び臨床薬理試験 2.7.2.2.2 項を参照のこと。

- 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）、視覚的アナログ尺度（VAS）（100 mm スケール）による評価で 10 mm 未満であった。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

TULIP SC 試験における臨床検査値の評価は、IA の DCO までの 52 週間の DB 投与期間のデータを対象とした。アニフロルマブ 300 mg Q4W IV 投与の結果と一貫して、TULIP SC 試験の 52 週間の DB 投与期間においてアニフロルマブ 120 mg QW SC 群の臨床検査値にプラセボ群と比較して臨床的に意義のある差は認められなかった。

- 52 週間の DB 投与期間において、アニフロルマブ 120 mg QW SC 群の血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査に臨床的に意義のある悪化は認められなかった。

- 血液学的検査のベースライン時及び第 52 週時点における平均値は、アニフロルマブ 120 mg QW SC 群とプラセボ群で概ね同程度であった。例外として、アニフロルマブ 120 mg QW SC 群で、リンパ球数のベースラインからの変化量（平均値）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 14.3.7.1.1 及び表 14.3.7.1.2 参照）。ベースラインの正常から異常又は異常から正常への変動に、投与群間で臨床的に意義のある差は認められなかった。また、その他にも、第 52 週時点における臨床的に重要な可能性のあるベースラインからの血液学的検査値の変化の頻度又はパターンに投与群間で差は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 表 14.3.7.1.3～表 14.3.7.1.5 参照）。
- 血液生化学検査のベースライン時及び第 52 週時点における平均値は、アニフロルマブ 120 mg QW SC 群とプラセボ群で概ね同程度であった（第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 表 14.3.7.2.1 及び表 14.3.7.2.2 参照）。ベースラインの正常から異常又は異常から正常への変動に、投与群間で臨床的に意義のある差は認められなかった。また、その他にも、第 52 週時点における臨床的に重要な可能性のあるベースラインからの血液生化学検査値の変化の頻度又はパターンに群間差は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 表 14.3.7.2.3、表 14.3.7.2.4、表 14.3.7.2.5、図 14.3.7.3.1 及び図 14.3.7.3.2 参照）。
- 52 週間の DB 投与期間において、Hy’s Law の基準に該当する症例（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［AST］又はアラニンアミノトランスフェラーゼ［ALT］が 3 × 基準値上限［ULN］以上かつ総ビリルビンが 2 × 基準値上限［ULN］以上）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 14.3.7.4.1、表 14.3.7.4.2、図 14.3.7.4.3 及び図 14.3.7.4.4 参照）。
- 52 週間の DB 投与期間において、尿検査が陰性から陽性に変化した患者のパターン及び頻度に、アニフロルマブ 120 mg QW SC 群とプラセボ群で特定の傾向は認められなかった（第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 表 14.3.7.6.2 及び表 14.3.7.6.3 参照）。

詳細は、第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 12.4 項を参照のこと。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体所見、及び安全性に関連する他の観察項目

TULIP SC 試験におけるバイタルサイン及び心電図の評価は、IA の DCO までの 52 週間の DB 投与期間のデータを対象とした。

- 52 週間の DB 投与期間において、アニフロルマブ 120 mg QW SC 群のバイタルサイン及び心電図に、臨床的に意義のある変化は認められなかった。
- バイタルサイン又は身体所見の経時的な変化に、臨床的に意義のある傾向は認められず、投与群間で顕著な差も認められなかった。
- アニフロルマブ 300 mg Q4W IV 投与の結果と一貫して、アニフロルマブ 120 mg QW SC 群のバイタルサイン、心電図又は身体所見に、プラセボ群と比較して臨床的に意義のある差は認められなかった。

詳細は、第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 12.5 項を参照のこと。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

アニフロルマブ 120 mg QW SC 投与での有害事象及び重篤な有害事象のプロファイルは、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おいて、事前に定義した部分集団（性別、年齢、人種、BMI、疾患関連因子及び ADA 有無）間で概ね一貫性を示した。ただし、一部の部分集団は少数例であった（第 5 部 3.5.3 項 Appendix 2.7.4.7.1 ISS 表 3.9.1.1.1～表 3.9.1.5.2、表 3.9.1.7.1［ADA］、表 3.9.1.8.2、表 3.9.1.9.1、表 3.9.1.9.2、図 3.1［SAEs］及び図 3.2［AEs］参照）。

2.7.4.5.1.1 ADA 有無別の有害事象

アニフロルマブの SC 投与は、中等症から重症の SLE 患者に対して免疫原性をほとんど示さない。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（第 5 部 3.5.3 項 Appendix 2.7.4.7.1 ISS 表 3.9.1.7.1 参照）。

2.7.4.5.2 外因性要因

アニフロルマブ 120 mg QW SC 投与での有害事象及び重篤な有害事象のプロファイルは、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おいて、事前に定義した地理的地域別の部分集団（アジア太平洋地域、欧州、ラテンアメリカ、米国／カナダ、その他の国／地域）及び、ベースライン時の併用薬（免疫抑制剤）使用有無別の部分集団間で概ね一貫性を示した（第 5 部 3.5.3 項 Appendix 2.7.4.7.1 ISS 表 3.9.1.9.1、表 3.9.1.6.1、表 3.9.1.6.2、図 3.1 及び図 3.2 参照）。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

薬物相互作用試験は実施しなかった。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

TULIP SC 試験において、DCO までに DB 投与期間中の妊娠がプラセボ群で 2 例報告された（第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 12.5.2 項、表 14.1.1.1 及び Appendix 16.2.1.1 参照）。

2.7.4.5.5 過量投与

TULIP SC 試験において、DCO までに過量投与の報告はなかった（第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験の治験総括報告書 Appendix 16.2.2.1 参照）。

2.7.4.5.6 薬物乱用

アニフロルマブはその薬理学的特性、現在の添付文書の記載内容及び市販後データから、薬物乱用を引き起こす可能性はないと考えられる。また、臨床試験プログラムにおいてアニフロルマブが薬物依存を誘発することを示唆する所見は認められていない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象を評価する正式な試験は実施していない。これまでに実施した試験において、離脱症状及び反跳現象に関連して報告された有害事象に特定のパターン又は傾向は認められなかった。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

アニフロルマブはその薬理学的特性から、自動車運転能力や機械の使用能力には影響を及ぼさないか、影響を及ぼすとしても無視できる程度であると予想される。

2.7.4.6 市販後データ

アニフロルマブは、米国、欧州連合及び日本を含めた 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。

第 2 部　CTD の概要

一般名：アニフロルマブ（遺伝子組換え）

版番号：[redacted]

2.7.4.7　臨床的安全性　付録
アニフロルマブ（遺伝子組換え）

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

D3465C00001 試験（TULIP SC 試験）（5.3.5.1）

中間解析

全体集団

Table 14.3.2.2.1	Adverse events by System Organ Class and Preferred Term - during double-blind treatment (Safety analysis set)
Table 14.3.2.2.2	Adverse events by System Organ Class and Preferred Term - during double-blind treatment and follow-up (Safety analysis set)
Table 14.3.2.2.3	Adverse events above reporting threshold of 2% by Preferred Term - during double-blind treatment (Safety analysis set)
Table 14.3.2.2.4	Adverse events by System Organ Class, Preferred Term and maximum intensity - during double blind treatment (Safety analysis set)
Table 14.3.2.2.5	Adverse events by System Organ Class and Preferred Term - during OLE treatment (Safety analysis set)
Table 14.3.2.2.6	Adverse events by System Organ Class and Preferred Term - during OLE treatment and follow-up (Safety analysis set)
Table 14.3.2.2.7	Adverse events by System Organ Class and Preferred Term - during double-blind and OLE treatment (Safety analysis set)
Table 14.3.2.2.8	Adverse events by System Organ Class and Preferred Term - during double-blind, OLE treatment and follow-up (Safety analysis set)
Table 14.3.3.1.1	Serious adverse events by System Organ Class and Preferred Term - during double-blind treatment (Safety analysis set)
Table 14.3.3.1.2	Serious adverse events by System Organ Class and Preferred Term - during double-blind treatment and follow up (Safety analysis set)
Table 14.3.3.1.3	Serious adverse events by System Organ Class and Preferred Term - during OLE treatment (Safety analysis set)
Table 14.3.3.1.4	Serious adverse events by System Organ Class and Preferred Term - during OLE treatment and follow-up (Safety analysis set)
Table 14.3.3.1.5	Serious adverse events by System Organ Class and Preferred Term - during double-blind and OLE treatment (Safety analysis set)
Table 14.3.3.1.6	Serious adverse events by System Organ Class and Preferred Term - during double-blind, OLE treatment and follow-up (Safety analysis set)
Table 14.3.3.2	Serious adverse events with outcome death by System Organ Class and Preferred Term - during double-blind treatment and follow-up (Safety analysis set)
Table 14.3.3.3	Possibly related serious adverse events by System Organ Class and Preferred Term - during double-blind treatment (Safety analysis set)
Table 14.3.3.4	Serious adverse events with outcome death - Key subject information (Safety analysis set)
Table 14.3.3.5	Serious adverse events - Key subject information (Safety analysis set)
Table 14.3.4.2.5	Possibly related adverse events by System Organ Class and Preferred Term - during double-blind treatment (Safety analysis set)
Table 14.3.5.1	Adverse events leading to discontinuation of investigational product by System Organ Class and Preferred Term - during double-blind treatment (Safety analysis set)
Table 14.3.5.2	Adverse events leading to discontinuation of investigational product - Key subject information (Safety analysis set)
Table 14.3.6.1.1	Any other significant adverse events by System Organ Class and Preferred Term - during double-blind treatment and follow-up (Safety analysis set)
Table 14.3.6.2.1	Adverse events of special interest by AESI category and Preferred Term - during double-blind treatment (Safety analysis set)

Table 14.3.6.2.2	Adverse events of special interest by AESI category and Preferred Term - during double-blind treatment and follow-up (Safety analysis set)
Table 14.3.6.3.1	Herpes Zoster event rates during each study phase summary - during double-blind treatment (Safety analysis set)
Table 14.3.6.3.2	Herpes Zoster event rates during each study phase summary - during double-blind treatment and follow-up (Safety analysis set)
Table 14.3.6.4	Anaphylaxis, hypersensitivity, and injection site reaction summary - during double-blind treatment (Safety analysis set)
Table 14.3.6.5	Infections - during double-blind treatment (Safety analysis set)
Table 14.3.6.9	Adjudicated cardiovascular events including rates - during double-blind treatment and follow-up (Safety analysis set)
Table 14.3.6.10	Summary of injection site reactions and corresponding symptoms - during double-blind treatment (Safety analysis set)
Table 14.3.6.11	Adverse events of Special Interest - Key subject information (Safety analysis set)
Table 14.3.6.12	Adjudicated cardiovascular events - Key subject information (Safety analysis set)

日本人集団

Table 14.3.2.2.1jp	Adverse events by System Organ Class and Preferred Term - during double-blind treatment (Safety analysis Set, Japan Subpopulation)
Table 14.3.2.2.2jp	Adverse events by System Organ Class and Preferred Term - during double-blind treatment and follow-up (Safety analysis Set, Japan Subpopulation)
Table 14.3.2.2.3jp	Adverse events above reporting threshold of 2% by Preferred Term - during double-blind treatment (Safety analysis Set, Japan Subpopulation)
Table 14.3.2.2.4jp	Adverse events by System Organ Class, Preferred Term and maximum intensity - during double blind treatment (Safety analysis Set, Japan Subpopulation)
Table 14.3.2.2.5jp	Adverse events by System Organ Class and Preferred Term - during OLE treatment (Safety analysis Set, Japan Subpopulation)
Table 14.3.2.2.6jp	Adverse events by System Organ Class and Preferred Term - during OLE treatment and follow-up (Safety analysis Set, Japan Subpopulation)
Table 14.3.2.2.7jp	Adverse events by System Organ Class and Preferred Term - during double-blind and OLE treatment (Safety analysis Set, Japan Subpopulation)
Table 14.3.2.2.8jp	Adverse events by System Organ Class and Preferred Term - during double-blind, OLE treatment and follow-up (Safety analysis Set, Japan Subpopulation)
Table 14.3.3.1.1jp	Serious adverse events by System Organ Class and Preferred Term - during double-blind treatment (Safety analysis Set, Japan Subpopulation)
Table 14.3.3.1.2jp	Serious adverse events by System Organ Class and Preferred Term - during double-blind treatment and follow up (Safety analysis Set, Japan Subpopulation)
Table 14.3.3.1.3jp	Serious adverse events by System Organ Class and Preferred Term - during OLE treatment (Safety analysis Set, Japan Subpopulation)
Table 14.3.3.1.4jp	Serious adverse events by System Organ Class and Preferred Term - during OLE treatment and follow-up (Safety analysis Set, Japan Subpopulation)
Table 14.3.3.1.5jp	Serious adverse events by System Organ Class and Preferred Term - during double-blind and OLE treatment (Safety analysis Set, Japan Subpopulation)
Table 14.3.3.1.6jp	Serious adverse events by System Organ Class and Preferred Term - during double-blind, OLE treatment and follow-up (Safety analysis Set, Japan Subpopulation)
Table 14.3.3.3jp	Possibly related serious adverse events by System Organ Class and Preferred Term - during double-blind treatment (Safety analysis Set, Japan Subpopulation)
Table 14.3.4.2.5jp	Possibly related adverse events by System Organ Class and Preferred Term - during double-blind treatment (Safety analysis Set, Japan Subpopulation)

Table 14.3.5.1jp	Adverse events leading to discontinuation of investigational product by System Organ Class and Preferred Term - during double-blind treatment (Safety analysis Set, Japan Subpopulation)
Table 14.3.6.1.1jp	Any other significant adverse events by System Organ Class and Preferred Term - during double-blind treatment and follow-up (Safety analysis Set, Japan Subpopulation)
Table 14.3.6.2.1jp	Adverse events of special interest by AESI category and Preferred Term - during double-blind treatment (Safety analysis Set, Japan Subpopulation)
Table 14.3.6.2.2jp	Adverse events of special interest by AESI category and Preferred Term - during double-blind treatment and follow-up (Safety analysis Set, Japan Subpopulation)
Table 14.3.6.3.1jp	Herpes Zoster event rate summary - during double-blind treatment (Safety analysis set)
Table 14.3.6.3.2jp	Herpes Zoster event rate summary - during double-blind treatment and follow-up (Safety analysis set)
Table 14.3.6.4jp	Anaphylaxis, hypersensitivity, and injection site reaction summary - during double-blind treatment (Safety analysis Set, Japan Subpopulation)
Table 14.3.6.5jp	Infections - during double-blind treatment (Safety analysis Set, Japan Subpopulation)
Table 14.3.6.9jp	Adjudicated cardiovascular events including rates - during double-blind treatment and follow-up (Safety analysis Set, Japan Subpopulation)
Table 14.3.6.10jp	Summary of injection site reactions and corresponding symptoms - during double-blind treatment (Safety analysis Set, Japan Subpopulation)

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：■

2.7.5　参考文献
アニフロルマブ（遺伝子組換え）

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

目次

標題ページ..... 1
目次..... 2
2.7.5.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法（2.7.1）..... 3
2.7.5.2　臨床薬理試験（2.7.2）..... 3
2.7.5.3　臨床的有効性（2.7.3）..... 3
2.7.5.4　臨床的安全性（2.7.4）..... 3

2.7.5.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法（2.7.1）

Myler et al 2022

Myler H, Pedras-Vasconcelos J, Phillips K, Hottenstein CS, Chamberlain P, Devanaryan V, et al. Anti-drug antibody validation testing and reporting harmonization. AAPS J. 2021;24(1):4.

Zhang et al 2020

Zhang J, Arends RHGP, Kubiak RJ, Roskos LK, Liang M, Lee N, et al. A new method for identification of outliers in immunogenicity assay cut point data. J Immunol Methods. 2020;484-5:112817.

2.7.5.2 臨床薬理試験（2.7.2）

該当なし

2.7.5.3 臨床的有効性（2.7.3）

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.

Furie et al 2021

Furie R, Morand EF, Bruce IN, Isenberg D, van Vollenhoven R, Abreu G, et al. What does it mean to be a British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment responder? Post hoc analysis of two phase III trials. Arthritis Rheumatol. 2021;73(11):2059-68.

2.7.5.4 臨床的安全性（2.7.4）

該当なし

第 2 部　CTD の概要

一般名：アニフロルマブ（遺伝子組換え）

版番号：[redacted]

2.7.6　個々の試験のまとめ
アニフロルマブ（遺伝子組換え）

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

目次

標題ページ 1
目次 2
略語及び専門用語一覧表 4
2.7.6.1 臨床試験の一覧表 6
2.7.6.2 個々の試験の概要 7
2.7.6.2.1 第 I 相海外試験（D3465C00002） 7
2.7.6.2.1.1 試験方法 7
2.7.6.2.1.1.1 目的 7
2.7.6.2.1.1.2 試験デザイン 7
2.7.6.2.1.1.3 対象集団及び健康被験者数 8
2.7.6.2.1.1.4 治験薬の用量及び投与方法 9
2.7.6.2.1.1.5 試験期間 9
2.7.6.2.1.1.6 解析方法 9
2.7.6.2.1.2 結果 10
2.7.6.2.1.2.1 被験者の内訳 10
2.7.6.2.1.2.2 人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性 10
2.7.6.2.1.2.3 薬物動態 10
2.7.6.2.1.2.4 安全性 11
2.7.6.2.1.2.5 抗薬物抗体 16
2.7.6.2.1.3 結論 16
2.7.6.2.2 皮下投与による第 II 相海外試験（D3461C00008） 17
2.7.6.2.2.1 試験方法 17
2.7.6.2.2.1.1 目的 17
2.7.6.2.2.1.2 試験デザイン 17
2.7.6.2.2.1.3 対象集団及び患者数 17
2.7.6.2.2.1.4 治験薬の用量及び投与方法 18
2.7.6.2.2.1.5 試験期間 18
2.7.6.2.2.1.6 解析方法 18
2.7.6.2.2.2 結果 18
2.7.6.2.2.2.1 患者の内訳 18
2.7.6.2.2.2.2 人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性 19
2.7.6.2.2.2.3 有効性 19
2.7.6.2.2.2.4 薬物動態、薬力学及び抗薬物抗体 20
2.7.6.2.2.2.5 安全性 20
2.7.6.2.2.3 結論 23
2.7.6.2.3 第 III 相国際共同試験（D3465C00001［TULIP SC］） 23
2.7.6.2.3.1 試験方法 23
2.7.6.2.3.1.1 目的 23
2.7.6.2.3.1.2 試験デザイン 24
2.7.6.2.3.1.3 対象集団及び患者数 24
2.7.6.2.3.1.4 治験薬の用量及び投与方法 25

2.7.6.2.3.1.5 試験期間 25
2.7.6.2.3.1.6 解析方法 25
2.7.6.2.3.2 結果 26
2.7.6.2.3.2.1 患者の内訳 26
2.7.6.2.3.2.2 人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性 26
2.7.6.2.3.2.3 有効性 27
2.7.6.2.3.2.4 薬物動態、薬力学、バイオマーカー及び抗薬物抗体 28
2.7.6.2.3.2.5 安全性 29
2.7.6.2.3.3 結論 31

表目次

表 1 臨床試験一覧表 6
表 2 重要な PK パラメータの統計学的比較（D3465C00002 試験、PK 解析対象集団） 11
表 3 有害事象の要約（デバイス群別）（D3465C00002 試験、安全性解析対象集団） 12
表 4 1 件以上認められた有害事象（器官別大分類別、基本語別、デバイス群別）（D3465C00002 試験、安全性解析対象集団） 13
表 5 両アニフロルマブ Q2W SC 群の患者の 10%以上で認められた基本語別の有害事象及び 100 人年あたりの事象発現率（D3461C00008 試験、FAS） 22
表 6 BICLA の構成要素別の第 52 週時点の BICLA 達成率（D3465C00001 試験、FAS） 27
表 7 DB 投与期間の発現割合が 5%超であった基本語別有害事象（D3465C00001 試験、安全性解析対象集団） 30

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：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
CI	Confidence interval：信頼区間
CLASI	Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index
CL/F	Apparent total body clearance of drug after extravascular administration 血管外投与後の見かけの全身クリアランス
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
DB	Double-blind：二重盲検
DCO	Data cut-off：データカットオフ
EAIR	Exposure-adjusted incidence rate：曝露期間で調整した発現率
FAS	Full analysys set：最大の解析対象集団
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
IFNGS	Interferon gene signature：インターフェロン誘導遺伝子発現
IV	Intravenous：静脈内
MACE	Major adverse cardiovascular events：主要心血管イベント
MRT_{inf}	Mean residence time from time zero to infinity：投与後 0 時間から無限大時間で算出した平均滞留時間
nAb	Neutralizing antibody：中和抗体
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(s)：薬力学
PGA	Physician’s global assessment
PK	Pharmacokinetic(s)：薬物動態
QW	Once weekly：1 週ごとに 1 回投与

略語及び専門用語	用語の説明
Q2W	Every 2 weeks：2 週ごとに 1 回投与
Q4W	Every 4 weeks：4 週ごとに 1 回投与
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2：新型コロナウイルス
SC	Subcutaneous：皮下
SLE	Systemic lupus erythematosus：全身性エリテマトーデス
SLEDAI-2K	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000
$t_{1/2}$	Half-life：消失半減期
t_{last}	Time of last quantifiable serum concentration：血清中濃度が定量可能な最終時間
t_{max}	Time to reach peak or maximum observed concentration：最高血清中濃度到達時間
VAS	Visual Analog Scale：視覚的アナログ尺度
vs	versus：対
V_z/F	Apparent volume of distribution following extravascular administration (based on terminal phase)：終末相における見かけの分布容積
λ_z	Terminal rate constant, estimated by log linear least squares regression of the terminal part of the concentration time curve：終末相における消失速度定数

2.7.6.1　臨床試験の一覧表

表 1　臨床試験一覧表

試験の相 試験の種類 (資料の取扱い)	治験コード 実施国	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験のデザイン 対照の種類	治験薬 投与方法 投与経路	ランダム化された被験者数／治験薬を投与された被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
第 I 相 薬物動態 （評価資料）	D3465C00002 海外	5.3.3.1	アニフロルマブの APFS 又は AI の曝露量の評価	ランダム化 非盲検 並行群間比較	アニフロルマブ 120 mg 単回 SC 投与（APFS 及び AI）	合計 180/180 例 APFS 群：90/90 例 AI 群：90/90 例	健康被験者（18～55 歳）	単回投与 追跡調査 57 日間	完了 完全な報告書
第 II 相 薬物動態 （評価資料）	D3461C00008 海外	5.3.4.2	アニフロルマブの PK 及び PD の評価	ランダム化 DB プラセボ対照	アニフロルマブ 150 mg 又はプラセボ アニフロルマブ 300 mg 又はプラセボ Q2W、SC 投与	合計 36/36 例 150 mg 群：14/14 例 300 mg 群：13/13 例 150 mg 群に対応するプラセボ群：5/5 例 300 mg 群に対応するプラセボ群：4/4 例	標準治療にもかかわらず I 型 IFNGS スコアが高値で活動性の皮膚疾患を有する SLE 患者（18～70 歳）	52 週間（26 回投与）[a] 最終投与後、追跡調査 8 週間（56 日間）	完了 完全な報告書
第 III 相 有効性及び安全性 （評価資料）	D3465C00001（TULIP SC 試験） 国際共同（日本参加）	5.3.5.1	アニフロルマブの有効性及び安全性の評価	ランダム化 DB プラセボ対照	アニフロルマブ 120 mg 又はプラセボ QW、SC 投与	合計 346/346 例 [b] 120 mg 群：175/175 例 [b] プラセボ群：171/171 例 [b]	標準治療にもかかわらず中等症から重症の成人 SLE 患者（18～70 歳）	DB 投与期間：52 週間、OLE 期間：52 週間、追跡調査期間：治験薬最終投与後 12 週間	実施中 中間報告書

[a]　投与 50 週目に最終投与。

[b]　中間解析のためのデータカットオフ時点

AI：オートインジェクター、APFS：安全装置付きプレフィルドシリンジ、DB：二重盲検、IFNGS：インターフェロン誘導遺伝子発現、OLE：非盲検継続投与、PD：薬力学、PK：薬物動態、QW：1 週ごとに 1 回投与、Q2W：2 週ごとに 1 回投与、SC：皮下、SLE：全身性エリテマトーデス

2.7.6.2 個々の試験の概要

2.7.6.2.1 第 I 相海外試験（D3465C00002）

2.7.6.2.1.1 試験方法

治験の標題	健康被験者を対象に安全装置付きプレフィルドシリンジ（APFS）又はオートインジェクター（AI）を用いてアニフロルマブを投与した第 I 相多施設共同ランダム化非盲検並行群間比較試験
治験期間	最初の被験者の組入れ日：2022 年 3 月 22 日 最後の被験者の来院日：2023 年 4 月 13 日
開発フェーズ	第 I 相
実施施設	3 カ国、3 施設

2.7.6.2.1.1.1 目的

主要目的

AI を用いてアニフロルマブを単回 SC 投与したときの曝露量と、APFS を用いてアニフロルマブを単回 SC 投与したときの曝露量が同等であることを確認する。

副次的目的

- 様々な注射部位及び異なる体重範囲の健康被験者にアニフロルマブを投与したときの PK を評価する。
- AI 又は APFS を用いて投与したときのアニフロルマブの安全性及び忍容性を評価する。
- AI 又は APFS を用いて投与したときのアニフロルマブの免疫原性を評価する。

2.7.6.2.1.1.2 試験デザイン

本試験は、18～55 歳の健康男性又は女性（妊娠の可能性を問わない）被験者を対象に、AI を用いてアニフロルマブを単回 SC 投与したときのアニフロルマブの曝露量を、APFS を用いて単回 SC 投与したときのアニフロルマブの曝露量と比較する第 I 相、多施設共同、ランダム化、非盲検、並行群間比較試験であった。

本試験の構成は以下のとおりである。

- スクリーニング期間は最長 28 日間とした。
- 適格性基準を満たす被験者を Day -1（投与 1 日前）に治験実施医療機関に入院させ、適格性を再評価した。適格性基準を満たした被験者を Day 1 にアニフロルマブ 120 mg 単回 SC 投与の APFS 群又は AI 群にランダムに割り付けた。
  被験者は Day 3 に退院した。
- 追跡調査の来院日は Day 6、8、12、15、22、29 及び 43 とした。
- 追跡調査の最終来院日は Day 57 とした。

本試験の完了は Day 57 の追跡調査の最終来院後とした。

180 例を、各体重カテゴリー（50～70 kg 未満、70～90 kg 未満、及び 90～110 kg）で 60 例を上限に、デバイス（APFS 又は AI）及び注射部位（上腕部、腹部又は大腿部）別に 1：1：1：1：1：1 の割合でランダムに割り付けた。

2.7.6.2.1.1.3 対象集団及び健康被験者数

本試験での主な選択基準は以下のとおりである。

1 スクリーニング時に試験特有の手順を実施する前に、署名及び日付入りの同意文書を提出した者。

2 スクリーニング時にカニューレ挿入又は反復静脈穿刺に適した静脈を有する 18～55 歳の健康男性又は女性（妊娠の可能性を問わない）。

3 スクリーニング時及び治験実施医療機関への入院時に妊娠検査が陰性であり、授乳中でない女性。

4 避妊法を遵守できる妊娠の可能性がある女性。

5 避妊法を遵守できる男性。

6 スクリーニング時及び／又は治験実施医療機関への入院時に、BMI が 18.5～30 kg/m^2 かつ体重が 50 kg 以上 110 kg 以下の者。

7 SARS-CoV-2 に対する免疫を有している者。SARS-CoV-2 感染から回復している（COVID-19 検査でスクリーニング来院の 6 週間以上前に回復が確認されている）者、又は各国で承認されたワクチンで SARS-CoV-2 に対するワクチン接種を完了している（スクリーニング来院の 2 週間以上前に最終のワクチン接種を完了している）者。

8 以下の結核基準を全て満たす者。

(a) スクリーニング来院前又はスクリーニング来院中に活動性結核の徴候又は症状がない。

(b) 活動性結核を示唆する既往歴又は過去の身体所見がない。

(c) 活動性結核患者との接触がない、又は接触があった場合はランダム化前に結核専門医により追加評価を受け（原資料に記録がある）、必要に応じて、治験薬の初回投与時又は初回投与前に潜在性結核に対する適切な治療を受けている。

(d) 初回スクリーニング来院前に潜在性結核の既往がない。ただし、適切な治療を完了したことが記録されている潜在性結核は除く。

9 スクリーニング時 IFN-γ 遊離試験（例えば、QuantiFERON-TB Gold 検査）の結果が陰性の者。

AI 群と APFS 群の間で、AUC_{inf}、AUC_{last} 及び C_{max} の推定幾何平均比の 90% CI が生物学的同等性の判定基準の範囲内（0.80～1.25）であることを検出力 90%で示すため、予定症例数を約 180 例とした。予定症例数の算出に際し、AUC_{inf}、AUC_{last} 及び C_{max} について真の幾何平均比を 1、変動係数を 40%以下と仮定し、$\log(AUC_{inf})$と $\log(AUC_{last})$の相関を 1、$\log(AUC_{inf, AUC_{last}})$と $\log(C_{max})$ の相関を 0 と仮定した。また、ランダム化された被験者の 5%が PK 解析対象集団から除外されること又は評価不能な PK パラメータを有することを仮定して算出した。

2.7.6.2.1.1.4 治験薬の用量及び投与方法

AI 又は APFS を用いてアニフロルマブ 120 mg/0.8 mL を単回 SC 投与した。

2.7.6.2.1.1.5 試験期間

最長 85 日間（スクリーニング期間を含む）

2.7.6.2.1.1.6 解析方法

薬物動態：

アニフロルマブの血清中濃度及び PK パラメータを一覧表に示し、必要に応じて表及び図で要約した。PK 解析対象集団を対象として、各測定時点のアニフロルマブの血清中濃度を、デバイス群ごと、デバイス群及び注射部位ごと、デバイス群及び体重カテゴリーごと、並びにデバイス群、注射部位及び体重カテゴリーごとに記述統計量を用いて要約した。PK 解析対象集団を対象として、各被験者のアニフロルマブの全ての PK パラメータ（個々の診断パラメータ及びλ_z関連パラメータを含む）を、デバイス群ごとに一覧表に示した（注射部位及び体重カテゴリーを記載）。PK パラメータはノンコンパートメント法を用いて算出した。

PK 解析対象集団を対象に、対照群（APFS を用いた投与）と試験群（AI を用いた投与）の間の PK を比較した。

自然対数変換した AUC_{inf}、AUC_{last} 及び C_{max} を反応変数、投与（デバイス）、注射部位及び対数スケールのベースライン体重を固定効果、並びに被験者をランダム効果とした混合効果モデルを採用した。逆対数変換により、AUC_{inf}、AUC_{last} 及び C_{max} の幾何平均及び 95% CI（両側）を算出した。

推定された投与（デバイス）群間の差及び対数スケールの 90% CI（両側）の逆対数変換により、APFS 群に対する AI 群の幾何平均比及び対応する 90% CI を算出した。注射部位又は体重カテゴリーでの統計学的比較は行わなかった。

安全性：

全ての安全性データ（規定内及び規定外）を一覧表に示し、連続変数を記述統計量（被験者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値）を用いてデバイス群別に要約した。カテゴリー変数をデバイス群別に頻度表（頻度と割合）に要約した。

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いて器官別大分類及び基本語ごとに要約した。また、重篤な有害事象の一覧を作成し、有害事象、重篤な有害事象、重度の有害事象及び死亡に至った有害事象を発現した被験者数を要約した。治験薬投与前に発現した有害事象は別途報告した。

バイタルサイン、臨床検査、心電図（一覧表のみ）、注射部位疼痛又は注射部位反応に関するデータの集計表及び一覧表を示した。

免疫原性：

ADA 評価は、段階的アプローチ（スクリーニング、特異性確認、抗体価測定）を用いて実施した。nAb の有無は、リガンド結合測定法を用いて ADA 陽性が確認された試料で評価した。

アニフロルマブに対する ADA は、該当する各来院時（その時点で行われた ADA 評価）における記述統計量を用いてデバイス群別に要約した。アニフロルマブの ADA 抗体価－時間プロファイルをデバイス群別に作成した。PK に対する ADA の影響を評価することとした。

2.7.6.2.1.2 結果

2.7.6.2.1.2.1 被験者の内訳

本試験では 430 例がスクリーニングされ、180 例がランダム割付けされ（AI 群 90 例、APFS 群 90 例、以下同順）、179 例が試験を完了した（90 例［100%］、89 例［98.9%］）。APFS 群の 1 例は治験薬投与後に試験を中止したが、早期中止来院時検査を完了した後、安全性評価のために治験実施医療機関を再来院し、試験を完了した。

本試験で割り付けられた 180 例全例を、安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団とした。

2.7.6.2.1.2.2 人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性

全般的に、ベースラインの人口統計学的特性はデバイス群間で同等であった。

平均年齢は AI 群で 38.4 歳、APFS 群で 37.3 歳であった。性別は AI 群で男性 53 例（58.9%）及び女性 37 例（41.1%）、APFS 群で男性 58 例（64.4%）及び女性 32 例（35.6%）であった。

平均体重は AI 群で 79.16 kg（範囲 51.4～108.5 kg）、APFS 群で 79.36 kg（範囲 51.5～105.5 kg）であった。平均 BMI は AI 群で 25.53 kg/m^2（範囲 19.0～30.0 kg/m^2）、APFS 群で 25.52 kg/m^2（範囲 18.9～29.8 kg/m^2）であった。

2.7.6.2.1.2.3 薬物動態

- C_{max}、AUC_{inf}及びAUC_{last}の幾何平均比の 90% CI は、生物学的同等性の判定基準の範囲内（0.8～1.25）であったことから、AI による投与後のアニフロルマブの全身曝露量は、APFS による投与後の全身曝露量と同程度であった（表 2 参照）。
- アニフロルマブの曝露量（AUC_{inf}、AUC_{last}及びC_{max}）は、体重カテゴリーの増加に伴って数値的に減少する傾向を示したが、臨床的な意義はないと考えられた。
- t_{max}及び$t_{1/2}$は、デバイス群にかかわらず体重カテゴリー間で一貫していた。
- CL/F 及びV_z/F は、AI 群及び APFS 群ともに、体重カテゴリーの増加に伴って数値的に増加したが、臨床的な意義はないと考えられた。
- 主要 PK パラメータの変動は、体重 50～70 kg 未満のカテゴリーでは、AI 群で中程度から高度（最大 45%）であり、APFS 群の中程度の変動（最大 34%）と比較して数値的に高かった。一方、その他の体重カテゴリーでは、AI 群で中程度の変動（最大 39%）、APFS 群で高度の変動（最大 76%）が認められた。
- 注射部位が腹部のとき、アニフロルマブの曝露量（AUC_{inf}、AUC_{last}及びC_{max}）の幾何平均は、APFS 群と比較して AI 群で高かった（最大 21%）。一方、大腿部及び上腕部のときは AI 群と比較して APFS 群が高かった（それぞれ最大 14%及び 13%）。
- t_{max}、$t_{1/2}$、MRT_{inf}、t_{last}、CL/F 及びV_z/F は、注射部位間で一貫していた。

表 2　　重要なPKパラメータの統計学的比較（D3465C00002試験、PK解析対象集団）

Parameter (Unit)	Comparison	n	Geometric LS Mean	Comparison of Device Groups	
				Ratio	90% CI
C_{max} (ng/mL)	AI vs APFS	90 vs 90	9402 vs 9617	0.9777	(0.8880, 1.0764)
AUC_{inf} (day*ng/mL)	AI vs APFS	88 vs 89	121500 vs 125800	0.9658	(0.8727, 1.0689)
AUC_{last} (day*ng/mL)	AI vs APFS	90 vs 90	115700 vs 120000	0.9644	(0.8669, 1.0730)

Results are based on a mixed effects model employed on the natural log-transformed AUC_{inf}, AUC_{last}, and C_{max} separately, as the response variables, treatment (device group), injection sites, and continuous baseline body weight on log scale as fixed effects, and participant as a random effect.

Geometric LS mean and corresponding 95% CI are back-transformed. Geometric mean ratio and corresponding CI are back-transformed.

AI = autoinjector; APFS = accessorized pre-filled syringe; AUC_{inf} = area under serum concentration time curve from time zero extrapolated to infinity; AUC_{last} = area under serum concentration-time curve from time zero to last quantifiable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed serum (peak) drug concentration; LS = least-squares; n = number of participants in analysis; vs = versus.

Data Source: Table 14.2.4.1.

2.7.6.2.1.2.4　安全性

- いずれのデバイス群でも重篤な有害事象及び死亡は認められず、試験期間中に有害事象による中止例の報告もなかった。
- 全体として、有害事象は 124 例（68.9%）に、治験薬に関連すると判断された有害事象は 75 例（41.7%）に認められた（表 3 参照）。
  - AI 群では、有害事象は 69 例（76.7%）に、治験薬に関連すると判断された有害事象は 44 例（48.9%）に認められた。
  - APFS 群では、有害事象は 55 例（61.1%）に、治験薬に関連すると判断された有害事象は 31 例（34.4%）に認められた。
- 最もよく見られた有害事象は注射部位疼痛（AI 群 40 例［44.4%］、APFS 群 27 例［30.0%］、以下同順）及び注射部位そう痒感（25 例［27.8%］、15 例［16.7%］）であった（表 4 参照）。注射部位疼痛及び注射部位そう痒感は VAS（100 mm スケール）を用いて被験者ごとにグレード分類し、VAS スコアが 0 を超える場合は有害事象と判断した。
  - AI 群で認められた注射部位疼痛及び注射部位そう痒感の重症度は全て軽度であり、経時的な評価において各評価時点の平均 VAS スコアはそれぞれ 3.0 mm 以下及び 0.8 mm 以下であった。
  - APFS 群で認められた注射部位疼痛及び注射部位そう痒感の重症度は全て軽度であり、経時的な評価において各評価時点の平均 VAS スコアはそれぞれ 1.7 mm 以下及び 0.9 mm 以下であった。
- 試験期間中、少なくとも 1 回の注射部位評価で注射部位疼痛の最大 VAS スコアが 10 mm 以上であった被験者は、AI 群 9 例（10.0%）及び APFS 群 5 例（5.6%）であった。
- 試験期間中、少なくとも 1 回の注射部位評価で注射部位そう痒感の最大 VAS スコアが 10 mm 以上であった被験者は、APFS 群が 3 例（3.3%）であり、AI 群はいなかった。

- 全ての有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。
- バイタルサイン、心電図、体重、BMI 又は臨床検査値に臨床的に意義のある傾向は認められなかった。
- バイタルサインのベースラインからの変動、12 誘導心電図の所見又は臨床検査値の一部に基準値範囲外のものが認められたが、いずれも臨床的に意義のあるものとは考えられなかった。
- AI 群及び APFS 群のいずれも、注射部位疼痛及び注射部位そう痒感の VAS スコア、又は注射部位紅斑、注射部硬結及び注射部腫脹の反応スコアに臨床的に意義のある傾向は認められなかった。

表 3　有害事象の要約（デバイス群別）（D3465C00002試験、安全性解析対象集団）

Adverse Event Category	AI (N = 90) n (%)	APFS (N = 90) n (%)	Total (N = 180) n (%)
Any AE	69 (76.7)	55 (61.1)	124 (68.9)
Any SAE	0	0	0
Any SAE with outcome of death	0	0	0
Any possibly related AE [a]	44 (48.9)	31 (34.4)	75 (41.7)
Any possibly related SAE [a]	0	0	0
Any AESI	48 (53.3)	33 (36.7)	81 (45.0)
Any AESI of serious non-opportunistic infection	0	0	0
Any AESI of opportunistic infection	0	0	0
Any AESI of herpes zoster	0	0	0
Any AESI of tuberculosis including latent tuberculosis	0	0	0
Any AESI of malignancy	0	0	0
Any AESI of injection site reaction	48 (53.3)	33 (36.7)	81 (45.0)
Any AESI of major adverse cardiovascular events	0	0	0

[a] Possibly related is defined as reasonable possibility that the AE was caused by study intervention, as assessed by the Investigator.

Participants with multiple occurrences in the same category are counted once per category regardless of the number of occurrences.

The table includes AEs with an onset date on or after the date of first dose of study intervention until the final Follow-up Visit.

AE = adverse event; AESI = adverse events of special interest; AI = autoinjector; APFS = accessorized pre-filled syringe; N = number of participants per treatment group; SAE = serious adverse event; n = number of participants in each category; % = number of participants in each category expressed as a percentage of N.

Data Source: Table 14.3.2.1.

表 4　1件以上認められた有害事象（器官別大分類別、基本語別、デバイス群別）
（D3465C00002試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	AI (N = 90) n (%)	APFS (N = 90) n (%)	Total (N = 180) n (%)
Any AE	**69 (76.7)**	**55 (61.1)**	**124 (68.9)**
感染症および寄生虫症	**15 (16.7)**	**16 (17.8)**	**31 (17.2)**
COVID-19	2 (2.2)	4 (4.4)	6 (3.3)
インフルエンザ	1 (1.1)	0	1 (0.6)
上咽頭炎	9 (10.0)	8 (8.9)	17 (9.4)
口腔ヘルペス	2 (2.2)	0	2 (1.1)
急性中耳炎	0	1 (1.1)	1 (0.6)
咽頭炎	0	1 (1.1)	1 (0.6)
肺炎	1 (1.1)	0	1 (0.6)
副鼻腔炎	1 (1.1)	0	1 (0.6)
扁桃炎	0	1 (1.1)	1 (0.6)
上気道感染	0	2 (2.2)	2 (1.1)
血液およびリンパ系障害	**1 (1.1)**	**1 (1.1)**	**2 (1.1)**
リンパ節炎	1 (1.1)	0	1 (0.6)
リンパ節症	0	1 (1.1)	1 (0.6)
免疫系障害	**1 (1.1)**	**1 (1.1)**	**2 (1.1)**
季節性アレルギー	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
神経系障害	**16 (17.8)**	**12 (13.3)**	**28 (15.6)**
浮動性めまい	0	1 (1.1)	1 (0.6)
頭痛	16 (17.8)	9 (10.0)	25 (13.9)
感覚鈍麻	0	2 (2.2)	2 (1.1)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (1.1)	0	1 (0.6)
傾眠	0	1 (1.1)	1 (0.6)
眼障害	**1 (1.1)**	**0**	**1 (0.6)**
眼痛	1 (1.1)	0	1 (0.6)
耳および迷路障害	**0**	**1 (1.1)**	**1 (0.6)**
回転性めまい	0	1 (1.1)	1 (0.6)
血管障害	**0**	**1 (1.1)**	**1 (0.6)**
潮紅	0	1 (1.1)	1 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**6 (6.7)**	**9 (10.0)**	**15 (8.3)**
咳嗽	3 (3.3)	3 (3.3)	6 (3.3)
鼻閉	0	1 (1.1)	1 (0.6)

表 4　1件以上認められた有害事象（器官別大分類別、基本語別、デバイス群別）
（D3465C00002試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	AI (N = 90) n (%)	APFS (N = 90) n (%)	Total (N = 180) n (%)
口腔咽頭痛	3 (3.3)	2 (2.2)	5 (2.8)
鼻漏	2 (2.2)	3 (3.3)	5 (2.8)
くしゃみ	0	1 (1.1)	1 (0.6)
咽喉刺激感	2 (2.2)	0	2 (1.1)
胃腸障害	**7 (7.8)**	**7 (7.8)**	**14 (7.8)**
腹部不快感	1 (1.1)	2 (2.2)	3 (1.7)
腹痛	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
上腹部痛	1 (1.1)	0	1 (0.6)
アフタ性潰瘍	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
下痢	2 (2.2)	0	2 (1.1)
消化不良	1 (1.1)	0	1 (0.6)
胃炎	1 (1.1)	0	1 (0.6)
悪心	2 (2.2)	0	2 (1.1)
歯痛	0	2 (2.2)	2 (1.1)
嘔吐	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
皮膚および皮下組織障害	**4 (4.4)**	**4 (4.4)**	**8 (4.4)**
接触皮膚炎	1 (1.1)	0	1 (0.6)
丘疹	1 (1.1)	0	1 (0.6)
そう痒症	1 (1.1)	2 (2.2)	3 (1.7)
発疹	1 (1.1)	2 (2.2)	3 (1.7)
筋骨格系および結合組織障害	**8 (8.9)**	**9 (10.0)**	**17 (9.4)**
関節痛	0	1 (1.1)	1 (0.6)
背部痛	3 (3.3)	3 (3.3)	6 (3.3)
椎間板障害	1 (1.1)	0	1 (0.6)
関節硬直	0	1 (1.1)	1 (0.6)
四肢不快感	0	1 (1.1)	1 (0.6)
筋痙縮	0	1 (1.1)	1 (0.6)
筋骨格系胸痛	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
筋骨格硬直	0	1 (1.1)	1 (0.6)
筋肉痛	1 (1.1)	0	1 (0.6)
頚部痛	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)

表 4　　1件以上認められた有害事象（器官別大分類別、基本語別、デバイス群別）
（D3465C00002試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	AI (N = 90) n (%)	APFS (N = 90) n (%)	Total (N = 180) n (%)
四肢痛	2 (2.2)	1 (1.1)	3 (1.7)
生殖系および乳房障害	**3 (3.3)**	**2 (2.2)**	**5 (2.8)**
月経困難症	1 (1.1)	2 (2.2)	3 (1.7)
月経不快感	1 (1.1)	0	1 (0.6)
不規則月経	1 (1.1)	0	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	**52 (57.8)**	**35 (38.9)**	**87 (48.3)**
腋窩痛	0	1 (1.1)	1 (0.6)
カテーテル留置部位紅斑	0	1 (1.1)	1 (0.6)
疲労	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
注射部位内出血	0	1 (1.1)	1 (0.6)
注射部位紅斑	4 (4.4)	3 (3.3)	7 (3.9)
注射部位血腫	0	1 (1.1)	1 (0.6)
注射部位硬結	2 (2.2)	1 (1.1)	3 (1.7)
注射部位疼痛	40 (44.4)	27 (30.0)	67 (37.2)
注射部位そう痒感	25 (27.8)	15 (16.7)	40 (22.2)
注射部位腫脹	1 (1.1)	0	1 (0.6)
疼痛	1 (1.1)	0	1 (0.6)
発熱	1 (1.1)	0	1 (0.6)
血管穿刺部位内出血	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
血管穿刺部位血腫	1 (1.1)	0	1 (0.6)
臨床検査	**0**	**1 (1.1)**	**1 (0.6)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.1)	1 (0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.1)	1 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症	**7 (7.8)**	**1 (1.1)**	**8 (4.4)**
節足動物咬傷	0	1 (1.1)	1 (0.6)
節足動物刺傷	1 (1.1)	0	1 (0.6)
挫傷	1 (1.1)	0	1 (0.6)
関節損傷	1 (1.1)	0	1 (0.6)
靭帯捻挫	1 (1.1)	0	1 (0.6)
鼻部損傷	1 (1.1)	0	1 (0.6)
熱傷	2 (2.2)	0	2 (1.1)

The table includes AEs with an onset date on or after the date of first dose of study intervention until the final Follow-up Visit.
Participants with multiple occurrences in the same category are counted once per category regardless of the number of occurrences.
Table is sorted by international order for SOC and in alphabetical order for preferred term.
MedDRA version 26.0.
AE = adverse event; AI = autoinjector; APFS = accessorized pre-filled syringe; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = number of participants per category; N = number of participants per treatment group; SOC = System Organ Class; % = number of participants in each category expressed as a percentage of N.
Data Source: Table 14.3.2.2.

2.7.6.2.1.2.5 抗薬物抗体

- アニフロルマブ SC 投与の免疫原性は低く、アニフロルマブ投与に使用したデバイス間（AI vs APFS）において差は認められなかった。
- 全体として、ADA 陽性は Day 57 に認められた 3 例（1.7%）（AI 群 1 例［1.1%］、APFS 群 2 例［2.2%］）であり、ADA 陽性の発現割合はいずれのデバイス群も低かった。
- ADA 評価用の試料が限られていたこと及びアニフロルマブは単回投与であったことから、PK に対する ADA の影響を評価することはできなかった。また、ADA 陽性の試料は、全てアニフロルマブ濃度が PK 評価の定量下限未満となった時点である Day 57 に採取したものであった。

2.7.6.2.1.3 結論

主要目的

- AI による投与後のアニフロルマブの全身曝露量は、APFS による投与後の全身曝露量と同等であった。

副次的目的

- AI による投与後のアニフロルマブの全身曝露量は、注射部位又は体重カテゴリーにかかわらず、APFS による投与後の全身曝露量と同程度であった。
- AI 又は APFS を用いてアニフロルマブを単回 SC 投与したとき、被験者における安全性プロファイルは許容可能であり、忍容性は概ね良好であった。
- 新たな安全性上の懸念は認められなかった。
- 全体として、アニフロルマブの免疫原性は低く、AI 及び APFS の両方で一貫していた。
- データが限られているため、PK に対する ADA の影響を評価することはできなかった。

COVID-19 の影響

COVID-19 パンデミックは、試験の実施、データ及び結果の解釈を含め、試験の全体的な質に意義のある影響を及ぼさなかったと判断された。

2.7.6.2.2 皮下投与による第 II 相海外試験（D3461C00008）

2.7.6.2.2.1 試験方法

治験の標題	I 型インターフェロン誘導遺伝子発現スコアが高値で活動性の皮膚疾患を有する全身性エリテマトーデス患者を対象にアニフロルマブを皮下投与したときの薬物動態、薬力学及び安全性を検討する第 II 相多施設共同ランダム化プラセボ対照二重盲検試験
治験期間	最初の患者の組入れ日：2017 年 2 月 14 日 最後の患者の来院日：2018 年 12 月 17 日
開発フェーズ	第 II 相
実施施設	4 カ国、12 施設

2.7.6.2.2.1.1 目的

主要目的

アニフロルマブの血清中濃度、PK パラメータ、I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカー及び投与 12 週目の I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーの低下率を指標として、アニフロルマブ 150 mg 及び 300 mg を Q2W SC 投与したときの PK 及び PD を検討する。

副次的目的

- アニフロルマブを 52 週間 SC 投与したときの安全性及び忍容性を検討する。
- アニフロルマブを 52 週間 SC 投与したときの免疫原性を検討する。

その他の目的及び評価項目の詳細は、第 5 部 3.4.2 項 D3461C00008 試験の治験総括報告書 4.3 項を参照のこと。

2.7.6.2.2.1.2 試験デザイン

本試験は、安定した標準治療を受け、I 型 IFNGS スコアが高値で、活動性の皮膚疾患を有する成人 SLE 患者を対象に、アニフロルマブを SC 投与したときの PK、PD、安全性及び忍容性を検討する第 II 相、多施設共同、ランダム化、プラセボ対照試験であった。患者を 3：1：3：1 の割合で 4 投与群（アニフロルマブ 150 mg Q2W SC 群、プラセボ 1 Q2W SC 群、アニフロルマブ 300 mg Q2W SC 群及びプラセボ 2 Q2W SC 群）のうちの 1 つにランダムに割り付けた。

本試験は、全ての患者が投与 12 週目の来院を完了後に実施した主要目的の解析のためのデータ固定まで DB を維持した。その後、アストラゼネカ社の一部の社員では盲検は解除されたが、試験のモニター、治験責任（分担）医師及び患者は試験終了まで盲検下のままであった。

2.7.6.2.2.1.3 対象集団及び患者数

本試験では、SLE の標準治療にもかかわらず、I 型 IFNGS スコアが高値で、活動性の皮膚疾患（CLASI 活動性スコアが 10 点以上）を有する中等症から重症の成人 SLE 患者を対象とした。I 型 IFNGS スコアが高値であった患者のみを対象とすることで、主要な PD 評価である I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーのベースラインからの低下の適切な評価が可能となった。

目標患者数は 32 例（アニフロルマブ投与患者 24 例、プラセボ投与患者 8 例）であった。本第 II 相 PK/PD 試験は、今後の試験のために情報を得るために計画されたものであり、仮説検定を含めておらず、正式な検出力の算出は行わなかった。

2.7.6.2.2.1.4 治験薬の用量及び投与方法

治験薬はアニフロルマブ及び同じ外観のプラセボであった。アニフロルマブは SC 投与用の 150 mg/mL 液剤を用い、プラセボも SC 投与用の液剤を用いた。

アニフロルマブ又はプラセボを 14 日（±3 日）ごとに 1 回反復 SC 投与し、各投与の間には 10 日間以上の間隔を設けた。

- アニフロルマブ 150 mg Q2W SC 群：アニフロルマブ 150 mg/mL 液剤 1 mL を Q2W で SC 投与した（目標症例数 12 例）。
- プラセボ 1 Q2W SC 群：プラセボ液剤 1 mL を Q2W で SC 投与した（目標症例数 4 例）。
- アニフロルマブ 300 mg Q2W SC 群：アニフロルマブ 150 mg/mL 液剤 2 mL を Q2W で SC 投与した（目標症例数 12 例）。
- プラセボ 2 Q2W SC 群：プラセボ液剤 2 mL を Q2W で SC 投与した（目標症例数 4 例）。

2.7.6.2.2.1.5 試験期間

本試験は、以下の 3 つのパートから構成された。

- スクリーニング期間：最大 30 日間
- 投与期間（Treatment period）：投与 1 日目～52 週目（投与 50 週目に治験薬を最終回投与）
- 追跡調査期間：投与終了後 8 週間

2.7.6.2.2.1.6 解析方法

本第 II 相 PK/PD 試験は将来の試験のための情報を得る目的で計画されたものであり、投与群間の差を検出するには患者数が少なかったため、検出力は算出せず、統計学的仮説検定も行わなかった。

カテゴリカルデータは、解析対象集団における群ごとの患者数及び患者数を分母とした割合を提示した。連続変数については、観測数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値を用いて要約した。

IA（本試験の主要目的の解析）は、全ての患者が投与 12 週目の来院を完了後、又は試験を中止後に実施することとした。

解析方法の詳細は、第 5 部 3.4.2 項 D3461C00008 試験の治験総括報告書 5.8 項を参照のこと。

2.7.6.2.2.2 結果

2.7.6.2.2.2.1 患者の内訳

本試験では 36 例がランダム割付けされ（アニフロルマブ 150 mg Q2W SC 群 14 例、300 mg Q2W SC 群 13 例、両プラセボ Q2W SC 群計 9 例、以下同順）、31 例が投与 12 週目の治験薬の投

与を完了し（12 例［85.7%］、10 例［76.9%］、9 例［100.0%］）、29 例が投与 52 週目の治験薬の投与を完了した（10 例［71.4%］、10 例［76.9%］、9 例［100.0%］）（第 5 部 3.4.2 項 D3461C00008 試験の治験総括報告書 表 7 を参照）。

アニフロルマブ 150 mg Q2W SC 群 2 例（14.3%）及びアニフロルマブ 300 mg Q2W SC 群 3 例（23.1%）が有害事象により、アニフロルマブ 150 mg Q2W SC 群 1 例（7.1%）が患者の自由意思により、アニフロルマブ 150 mg Q2W SC 群 1 例（7.1%）が中止基準に抵触したことにより試験を中止した。

本試験で割り付けられた 36 例全例が FAS に、両アニフロルマブ Q2W SC 群の 27 例が PK 解析対象集団に、両アニフロルマブ Q2W SC 群の 25 例（92.6%）及び両プラセボ Q2W SC 群の 9 例（100.0%）が PD 解析対象集団に含められた（第 5 部 3.4.2 項 D3461C00008 試験の治験総括報告書 表 8 を参照）。

患者の内訳の詳細は、第 5 部 3.4.2 項 D3461C00008 試験の治験総括報告書 6.1 項～6.3 項を参照のこと。

2.7.6.2.2.2.2 人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性

患者の大部分は女性（88.9%［32/36 例］）で、ほとんどが白人（77.8%［28/36 例］）であり、平均年齢は 44.9 歳であった。アジア系の患者（22.2%［8/36 例］）は全てアニフロルマブ群にランダムに割り付けられたが、それ以外では患者背景は投与群間で概ね同様であった。

最初の SLE 診断からランダム割付けまでの平均期間は 8.9 年であった。平均罹病期間は両アニフロルマブ Q2W SC 群（10.0 年）の方が、両プラセボ Q2W SC 群（5.5 年）よりも長かった。ベースラインで 10 mg/日以上の OCS を使用していた患者の割合は、両プラセボ Q2W SC 群の方が高く（77.8%［7/9 例］）、アニフルマブ 150 mg Q2W SC 群では 42.9%（6/14 例）、アニフルマブ 300 mg Q2W SC 群では 46.2%（6/13 例）であった。

選択基準と一致して、全ての患者はスクリーニング時に I 型 IFNGS スコアが高値であり、抗核抗体（94.4%［34/36 例］）、抗二本鎖 DNA（dsDNA）抗体（63.9%［23/36 例］）、抗 Sm 抗体（33.3%［12/36 例］）のうち少なくとも 1 つが陽性であった。ベースラインで、合計 34 例（94.4%［34/36 例］）は I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーが高値、52.8%（19/36 例）は補体 C3 が低値、36.1%（13/36 例）は補体 C4 が低値であった。

FAS では、ベースラインの CLASI 活動性スコアは平均 15.5 点であり、ベースラインの平均スコアは各群で同程度であった。

人口統計学的特性及びベースラインの特性は、第 5 部 3.4.2 項 D3461C00008 試験の治験総括報告書 6.4 項及び 6.5 項を参照のこと。

2.7.6.2.2.2.3 有効性

探索的解析として、皮膚疾患に対するアニフロルマブの効果を、CLASI 活動性スコアのベースラインからの経時的変化により評価した。CLASI 活動性スコアが 50%以上改善した患者を達成例とみなした。52 週間の試験期間中、アニフロルマブ群の達成例の割合が時間の経過とともに増加した。

- 投与 12 週目における達成例の割合は、アニフロルマブ群とプラセボ群で同程度であり、両アニフロルマブ Q2W SC 群で 45.8%（11/24 例）、両プラセボ Q2W SC 群で 44.4%（4/9 例）であった。

- 投与 24 週目における達成例の割合は、両プラセボ Q2W SC 群（50.0%［4/8 例］）と比較して、アニフロルマブ 300 mg Q2W SC 群（81.8%［9/11 例］）及びアニフロルマブ 150 mg Q2W SC 群（66.7%［8/12 例］）の方が高かった。
- 投与 52 週目における達成例の割合は、アニフロルマブ 300 mg Q2W SC 群（90.9%［10/11 例］）及びアニフロルマブ 150 mg Q2W SC 群（80.0%［8/10 例］）で引き続き高かったが、両プラセボ Q2W SC 群の達成例の割合は 44.4%（4/9 例）であった。

2.7.6.2.2.2.4 薬物動態、薬力学及び抗薬物抗体

これまでの試験の結果から予想されたように、アニフロルマブを Q2W で SC 投与したときの PK は非線形であり、C_{trough} は用量比を上回る増加を示した。

アニフロルマブの初回 SC 投与 5～8 日目にベースラインとして採取した試料中濃度の中央値は、アニフロルマブ 150 mg Q2W SC 群で 16.60 µg/mL、アニフロルマブ 300 mg Q2W SC 群で 25.85 µg/mL と、アニフロルマブの 2 用量群間でほぼ用量に比例した増加を示した。C_{trough} の中央値は、投与 4 週目（アニフロルマブ 150 mg Q2W SC 群 10.85 vs アニフロルマブ 300 mg Q2W SC 群 29.80 µg/mL、以下同順）、投与 8 週目（14.30 vs 41.75 µg/mL）及び投与 12 週目（14.60 vs 72.90 µg/mL）において、2 用量群間で用量比を上回る増加を示し、PK は非線形であることが示唆された。

主要な PD 解析では、ベースラインから投与 12 週目までの I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーの低下率を評価した。投与 12 週目の I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーの低下率（中央値）は、アニフロルマブ 150 mg Q2W SC 群で 88.0%、アニフロルマブ 300 mg Q2W SC 群で 90.7%、両プラセボ Q2W SC 群で 18.5%であった。

I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーの低下率について、カテゴリカルデータ分析を行った。投与 12 週目において I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーの低下率が 75%以上であった患者は、アニフロルマブ 150 mg Q2W SC 群 8 例（66.7%［8/12 例］）、アニフロルマブ 300 mg Q2W SC 群 10 例（76.9%［10/13 例］）及び両プラセボ Q2W SC 群 1 例（11.1%［1/9 例］）であった。

アニフロルマブ濃度が高くなるにしたがい、I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーの低下率が高くなった。

ADA の発現割合は低かった。アニフロルマブ 150 mg Q2W SC 群の患者 14 例中 1 例、アニフロルマブ 300 mg Q2W SC 群の患者 13 例中 1 例のみで投与開始後に ADA が検出された。

2.7.6.2.2.2.5 安全性

36 例全例に少なくとも 1 回治験薬を投与した。大部分の患者（80.6%［29/36 例］）で投与期間が 351 日以上であった。アニフロルマブ全体の総曝露期間は 22.0 人年であった。

有害事象

アニフロルマブ 150 mg Q2W SC 群、アニフロルマブ 300 mg Q2W SC 群及び両プラセボ Q2W SC 群で、それぞれ 85.7%（12/14 例）、84.6%（11/13 例）及び 77.8%（7/9 例）に 1 件以上の有害事象が認められた。重篤な有害事象は 6 例で認められ、うち 4 例がアニフロルマブ 150 mg Q2W SC 群（28.6%［4/14 例］）、2 例がアニフロルマブ 300 mg Q2W SC 群（15.4%［2/13 例］）であった。重篤な有害事象のうち 2 例は全身性エリテマトーデス、2 例はループス腎炎であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は 5 例で認められ、うち 2 例がアニフロルマブ 150 mg Q2W

SC 群（14.3%［2/14 例］）、3 例がアニフロルマブ 300 mg Q2W SC 群（23.1%［3/13 例］）であった。

治験薬と関連があると判断された有害事象は、アニフロルマブ 150 mg Q2W SC 群 57.1%（8/14 例）、アニフロルマブ 300 mg Q2W SC 群 30.8%（4/13 例）、両プラセボ Q2W SC 群 33.3%（3/9 例）で認められた。

両アニフロルマブ Q2W SC 群でよく見られた有害事象は、上気道感染（22.2%［6/27 例］）及び上咽頭炎（18.5%［5/27 例］）であった（表 5 参照）。両プラセボ Q2W SC 群でよく見られた有害事象は、上気道感染（33.3%［3/9 例］）及び下痢（22.2%［2/9 例］）であった。

試験期間中に死亡は報告されなかった。

注目すべき有害事象

帯状疱疹、インフルエンザ、日和見感染、日和見感染以外の重篤な感染症、結核、悪性疾患、血管炎（非 SLE 性）、アナフィラキシー及び MACE を、注目すべき有害事象として事前に定義した。試験期間中に発現した注目すべき有害事象は以下のとおりであった。

- 4 例に帯状疱疹が発現した（アニフロルマブ 150 mg Q2W SC 群で 3 例、両プラセボ Q2W SC 群で 1 例）。いずれも皮膚に局在し、重症度は軽度から中等度であり、通常の処置後に消失した。
- アニフロルマブ 150 mg Q2W SC 群 1 例では、インフルエンザ（医師記載用語：B 型インフルエンザ感染）が認められ、重症度（最大時）は中等度であった。
- 試験期間中に新規の結核又は結核の再活性化の報告はなかった。アニフロルマブ 300 mg Q2W SC 群の 1 例で認められた潜伏結核は注目すべき有害事象に分類されたが（QuantiFERON-TB Gold 検査陽性）、再検査は陰性で結核は確認されなかった。
- 日和見感染、日和見感染以外の重篤な感染症、悪性疾患、血管炎（非 SLE 性）、アナフィラキシー又は MACE と判定された事象等の注目すべき有害事象は認められなかった。

試験期間中にアナフィラキシー及び注射部位反応の有害事象はなかった。3 例では、過敏症に分類される有害事象が 1 件以上認められた（全て軽度又は中等度）。

臨床検査及びバイタルサイン

臨床検査又はバイタルサインで臨床的に意義のある傾向又は異常値は認められなかった。

その他の安全性に関する知見

試験期間中に妊娠の報告はなかった。投与期間又は追跡調査期間中にコロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）に基づく自殺念慮又は行動を示した患者はいなかった。

表 5　　両アニフロルマブ Q2W SC 群の患者の 10%以上で認められた基本語別の有害事象及び 100 人年あたりの事象発現率（D3461C00008 試験、FAS）

	Anifrolumab 150 mg (N=14)		Anifrolumab 300 mg (N=13)		Anifrolumab Total (N=27)		Placebo Total (N=9)	
	Exposure (11.6 years)		Exposure (10.4 years)		Exposure (22.0 years)		Exposure (9.0 years)	
Preferred Term	Number (%) of Subjects	Event Rate (per 100 subject years)	Number (%) of Subjects	Event Rate (per 100 subject years)	Number (%) of Subjects	Event Rate (per 100 subject years)	Number (%) of Subjects	Event Rate (per 100 subject years)
Subjects with any AE above reporting threshold of 10% in the anifrolumab total treatment group	9 (64.3)	77.7	7 (53.8)	67.0	16 (59.3)	72.6	5 (55.6)	55.7
上気道感染	5 (35.7)	43.1	1 (7.7)	9.6	6 (22.2)	27.2	3 (33.3)	33.4
上咽頭炎	3 (21.4)	25.9	2 (15.4)	19.1	5 (18.5)	22.7	1 (11.1)	11.1
気管支炎	1 (7.1)	8.6	3 (23.1)	28.7	4 (14.8)	18.2	1 (11.1)	11.1
頭痛	2 (14.3)	17.3	2 (15.4)	19.1	4 (14.8)	18.2	0	0
背部痛	2 (14.3)	17.3	1 (7.7)	9.6	3 (11.1)	13.6	1 (11.1)	11.1
帯状疱疹	3 (21.4)	25.9	0	0	3 (11.1)	13.6	1 (11.1)	11.1

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

An AE during treatment is defined as an AE with a date of onset ≥ day of first dose of investigational product and ≤ date of last dose of investigational product + 14 days.

Adverse events are coded using MedDRA version 21.1.

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

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

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

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

Source: Table 11.3.2.4.

2.7.6.2.2.3 結論

- これまでの試験の結果から予想されたように、アニフロルマブを Q2W で SC 投与したときの PK は非線形であり、C_{trough} は用量比を上回る増加を示した。
- これまでの試験の結果から予想されたように、アニフロルマブ SC Q2W 投与は、I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーの発現を 12 週間の投与期間中に用量依存的に低下させた。
- アニフロルマブを 150 mg 及び 300 mg の用量で Q2W で 52 週間 SC 投与したときの安全性プロファイルは、アニフロルマブを IV 投与した、より大規模な SLE 患者を対象とした試験における安全性プロファイルと同様であった。

2.7.6.2.3 第 III 相国際共同試験（D3465C00001［TULIP SC］）

2.7.6.2.3.1 試験方法

治験の標題	全身性エリテマトーデスを有する成人患者を対象にアニフロルマブ皮下投与の有効性及び安全性を評価する第 III 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験
治験期間	最初の患者の組入れ日：2021 年 6 月 8 日 最後の患者の組入れ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
開発フェーズ	第 III 相
実施施設	16 カ国、145 施設

2.7.6.2.3.1.1 目的

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。

重要な副次的目的

- 全体的な疾患活動性の改善及び低用量（又は減量）での OCS の使用におけるアニフロルマブの有効性をプラセボと比較する。
- 疾患活動性の持続的低下におけるアニフロルマブの有効性をプラセボと比較する。
- フレアの初回発現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。

安全性目的（試験期間全体）

- SLE 患者におけるアニフロルマブの安全性と忍容性を評価する。

その他の目的及び評価項目の詳細は、第 5 部 3.5.1 項 D3465C00001 試験（TULIP SC 試験）の治験総括報告書 8 項を参照のこと。

2.7.6.2.3.1.2 試験デザイン

本試験は、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、アニフロルマブを SC 投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較評価する、第 III 相、国際共同、多施設、ランダム化、DB、プラセボ対照試験であった。

患者約 360 例をアニフロルマブ 120 mg（固定用量）又はプラセボの QW SC 投与のいずれかに 1：1 の割合でランダムに割り付け（ランダム化例約 180 例／群）、第 52 週時点で主要評価項目を評価した。治験薬は APFS を用いて SC 投与した。

ランダム化では、スクリーニング時の SLEDAI-2K スコア（10 点未満 vs 10 点以上）、Week 0（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）で層別化した。

2.7.6.2.3.1.3 対象集団及び患者数

本試験は、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自己抗体陽性 SLE を有する 18 歳から 70 歳の成人患者を対象とした。標準治療は以下のいずれかとした：OCS 単独療法、抗マラリア薬及び／又は免疫抑制剤（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、タクロリムス若しくはミゾリビン）又は OCS 併用の有無を問わない抗マラリア薬及び／又は免疫抑制剤。スクリーニング時に、検証済みの疾患活動性評価尺度を用いて疾患活動性を評価した（SLEDAI-2K スコアが合計 6 点以上、PGA スコアが 1.0 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 カテゴリーB］の臓器系が 2 つ以上）。また、ランダム化時に Clinical SLEDAI-2K スコアが 4 点以上であり、登録の 6 カ月以上前に（1997 年米国リウマチ学会改訂基準に従って）SLE と診断されている患者を対象とした。

患者約 360 例を固定用量（120 mg）のアニフロルマブ又はプラセボの QW SC 投与のいずれかに 1：1 の割合でランダムに割り付けた（180 例／群）。ランダム化された最初の約 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、事前に規定した IA を実施することとした。

本試験の症例数は、最終解析において第 52 週時点の BICLA 達成率（主要評価項目）によるアニフロルマブ 120 mg QW SC 群対プラセボ群の比較で臨床的に意義のある 10%以上の差を検出するための検出力を有するよう試験デザインに基づき設定した。第 52 週時点の BICLA 達成率は、プラセボ群及びアニフロルマブ 120 mg QW SC 群でそれぞれ 30.8%及び 47.5%と想定した（アニフロルマブの 04 試験［D3461C00004 試験］と 05 試験［D3461C00005 試験］を併合した結果に基づく）。180 例／群でランダム化すると、両側有意水準 0.05 で差がないという仮説を 90%の検出力で棄却できる。この症例数では、アニフロルマブ 120 mg QW SC 群とプラセボ群の間での BICLA における検出可能な最小の統計学的有意差は約 10%となる。計算は、割合が等しい 2 群のカイ二乗検定（nQuery バージョン 8.1.2.0）に基づいた。

IA では、主要評価項目の有意水準を Pocock 消費関数に基づいて定義した。IA 時点の有意水準は、情報分数の関数（IA の対象となる患者数を FAS で予想される総患者数で除す）である。組み入れられた全患者がスクリーニング検査を受け、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にランダム化された患者を最後の被験者として登録を終了した。IA の対象となる患者が 220 例、ランダム化され治験薬の投与を 1 回以上受けた患者が 367 例であったことに基づき、情報分数は 0.60（220/367 例）、IA の両側有意水準（α_IA）は 3.54%、最終解析の有意水準（α_FA）は 2.57%となり、IA 及び最終解析全体で両側 5%の第 1 種の過誤確率が維持された。

IA の DCO（20■ 年 ■月 ■ 日）までに、合計 346 例がランダム化され、治験薬の投与を 1 回以上受けた（安全性解析対象集団）。

2.7.6.2.3.1.4 治験薬の用量及び投与方法

治験薬はアニフロルマブ及びプラセボであった。

- アニフロルマブ 120 mg は、アニフロルマブ 150 mg/mL 注射液入り APFS（充填量 0.8 mL）を用いて QW SC 投与した。
- プラセボは、対応する注射液入り APFS（充填量 0.8 mL）を用いて QW SC 投与した。

2.7.6.2.3.1.5 試験期間

本試験は、第 0 週から第 51 週まで計 52 回にわたり QW で治験薬を投与する 52 週間の DB 投与期間（第 51 週に最終投与）を設定した。DB 投与期間の治験薬投与を完了した患者は、第 52 週から第 104 週（第 103 週に最終投与）まで非盲検でアニフロルマブの QW 投与を行う 52 週間の OLE 期間への移行を可能とした。その後、患者は最終投与の 12 週間後の来院を含む追跡調査期間に入った。

全試験期間は、スクリーニング期間を含めて最長約 120 週間であった。

2.7.6.2.3.1.6 解析方法

ランダム化された患者の 220 例が第 52 週を完了した又は試験を早期に中止した時点で、事前に規定した IA を実施した。主要評価項目である第 52 週時点の BICLA 達成の IA は、層別 Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いて実施した。Estimand で考慮された中間事象には以下を含めた。

- 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／又は死亡の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及び頑健性を評価するために、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。

主要評価項目に対しては仮説検定を実施した。組み入れられた全患者がスクリーニング検査を受け、20■ 年 ■月 ■ 日にランダム化された患者を最後の被験者として登録を終了した。ランダム化され治験薬の投与を 1 回以上受けた患者 367 例のうち IA の対象となる患者が 220 例であったことに基づき、情報分数は 0.60（220/367 例）、IA の両側有意水準（α_IA）は 3.54%となった。主要評価項目における p 値が α_IA 以下であった場合、Pocock の α 消費関数に基づいて投与群間で統計学的有意差があると結論付けることが可能である。

IA の DCO（20■ 年 ■月 ■ 日）までに、合計 346 例がランダム化され、治験薬の投与を 1 回以上受けた（安全性解析対象集団）。

重要な副次的評価項目は、統計解析計画書で事前に規定した多重検定手順に従って IA では仮説検定を行わなかったが、点推定値、CI 及び名目上の p 値を示した。

2.7.6.2.3.2 結果

2.7.6.2.3.2.1 患者の内訳

ランダム化された最初の 220 例が 52 週間の DB 投与期間を完了又は試験を早期中止した時点で事前に規定した IA を実施した。

IA の DCO（20■年▮月 ■日）時点で、SLE 患者 695 例が 16 カ国 145 施設でスクリーニングされ、346 例がランダム化された。そのうち 174 例が 52 週間の DB 投与期間を完了した。IA の FAS に含まれた 220 例のうち 78.6%が DB 投与を完了し、21.8%が OLE 期間に移行せずに試験を中止した。また、71 例（アニフロルマブ 120 mg QW SC 群 34 例及びプラセボ群 37 例）が OLE 期間の投与を開始した。

52 週間の DB 投与期間を完了又は試験を早期中止した最初の 220 例（アニフロルマブ 120 mg QW SC 群 109 例及びプラセボ群 111 例）を IA の FAS とした。

治験薬の投与を 1 回以上受けた全 346 例（アニフロルマブ 120 mg QW SC 群 176 例及びプラセボ群 170 例）を安全性解析対象集団とした。

安全性データの解析は、IA の DCO までに得られた 52 週間の DB 投与期間の全てのデータに基づいて行った。

PK、PD 及び免疫原性評価の DCO（20■年▮月 ■日）は IA の DCO よりも早かった。アニフロルマブ 120 mg QW SC 群の 108 例を PK 評価の対象とした。第 48 週時点で 108 例のうち 80 例、第 52 週時点で 108 例のうち 73 例から試料が得られた。定常状態に達したと考えられる第 24 週時点では、108 例のうち 96 例から試料が得られた。全 220 例を PD 及び免疫原性評価の対象とした。第 52 週時点でアニフロルマブ 120 mg QW SC 群の 108 例のうち 80 例、プラセボ群の 110 例のうち 74 例から免疫原性評価用試料が得られた。

アニフロルマブを少なくとも 1 回投与され、初回投与後に定量可能な血清中濃度データを少なくとも 1 回得られたアニフロルマブ 120 mg QW SC 群の 108 例を PK 解析対象集団とした。

52 週間の DB 投与期間中に治験薬の投与を中止した患者の割合は投与群間で同程度であった（アニフロルマブ 120 mg QW SC 群 21.1%及びプラセボ群 21.6%、以下同順）。OLE 期間に移行せずに試験を中止した患者の割合は投与群間で同程度であった（20.2%及び 23.4%）。治験薬の投与を中止した理由で最も多かったものは、患者の意思及び有害事象であり、投与群間で概ね一致していた。

52 週間の DB 投与期間中において、市民生活上の危機、自然災害、COVID-19 パンデミックなどの公衆衛生上の危機、又は現在進行中のウクライナ危機に関連した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、両投与群で少なかった（アニフロルマブ 120 mg QW SC 群 5.5%及びプラセボ群 0.9%）。これらの逸脱は、試験の質、試験の実施及び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。

2.7.6.2.3.2.2 人口統計学的特性及びベースラインの他の基準値の特性

人口統計学的特性、ベースラインの疾患特性、並びに他の病歴及び手術歴は、投与群間で概ね同様であった。本試験の対象集団は、アニフロルマブ SC 投与の対象となる患者集団を代表するものであった。

ベースラインの SLE 関連治療は、投与群間で概ね同様であった。しかしながら、OCS の使用はプラセボ群と比較してアニフロルマブ 120 mg QW SC 群で多く、免疫抑制剤を使用している患者の割合もアニフロルマブ 120 mg QW SC 群で高かった。併用薬の使用は投与群間で同様であった。

平均治療遵守率は、両投与群とも高く、同程度であった（全体で 96.56%）。

2.7.6.2.3.2.3 有効性

以下に示す有効性データは、IA の DCO 時点で得られたデータに基づいている。有効性の解析は、ランダム化され 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 例である IA の FAS を対象に実施した。

主要評価項目

- 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（アニフロルマブ 120 mg QW SC 群 59.4% vs プラセボ群 43.9%、群間差 15.5%、95% CI 2.3～28.6、p=0.0211）（表 6 参照）。
- 第 52 週時点の BICLA の個々の構成要素では、BILAG の改善が認められた患者の割合はプラセボ群と比較してアニフロルマブ 120 mg QW SC 群で高かったが（アニフロルマブ 120 mg QW SC 群 59.5% vs プラセボ群 44.1%、以下同順）、SLEDAI-2K の悪化なしの患者の割合（74.3% vs 71.6%）及び PGA の悪化なしの患者の割合（74.4% vs 73.7%）は投与群間で同程度であった。
- 有効性の主解析では、治験薬投与の早期中止、制限薬剤の使用、死亡及び不遵守を中間事象とみなした。治験薬投与を早期中止した患者の割合（アニフロルマブ 120 mg QW SC 群 15.6% vs プラセボ群 14.4%、以下同順）及び制限薬剤を使用した患者の割合（10.1% vs 11.7%）は、投与群間で同程度であった。
- BICLA 達成率の経時的推移は、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 週以降の全ての時点で、名目上有意な投与群間差が認められた。

表 6 BICLA の構成要素別の第 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 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.

重要な副次的評価項目

- 重要な副次的評価項目において、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 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 群で大きな改善を示した。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減少を示した。
- 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%、群間差 19.9%、95% CI 6.9～32.9、名目上 p=0.0027）。
- 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）。
- 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 群で数値的に遅延した（HR 0.757、95% CI 0.499～1.141、名目上 p=0.1841）。

2.7.6.2.3.2.4 薬物動態、薬力学、バイオマーカー及び抗薬物抗体

薬物動態の結果の要約

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。

薬力学（バイオマーカー含む）の結果の要約

アニフロルマブ 120 mg QW SC 投与により、I 型 IFN 誘導遺伝子 PD マーカーは急速に中和し、I 型 IFNGS スコアが高い患者では、第 4 週までに 88%（中央値）以上の中和に達し、DB 投与期間を通して維持された。

全体として、抗 dsDNA 抗体、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 120 mg QW SC 群とプラセボ群で概ね同様であった。補体濃度 C3 はプラセボ群と比較してアニフロルマブ 120 mg QW SC 群で増加（改善）を示した。

免疫原性の結果の要約

ADA の陽性割合及び発現割合は、アニフロルマブ 120 mg QW SC 群で 10.0%（11/110 例）及び 5.6%（6/107 例）、プラセボ群で 9.1%（10/110 例）及び 6.7%（7/105 例）であった。本試験のいずれの時点においても、nAb 陽性の患者はいなかった。

ADA 陽性の患者数が限られていたため、アニフロルマブの ADA 有無と PK との明確な関連性は認められず、アニフロルマブの ADA 有無と PD との関連性も認められなかった。同様に、ア

ニフロルマブの ADA が安全性イベント又は臨床効果に及ぼす明らかな影響はなかったものの、ADA を発現した患者が非常に少数であったため、確固たる結論を導くことはできない。

2.7.6.2.3.2.5 安全性

- DB 投与期間の予定投与期間は最長 52 週間であった。アニフロルマブ 120 mg の SC 投与による総曝露量は 128.56 人年であり、アニフロルマブ 120 mg QW SC 群及びプラセボ群で同程度であった（曝露期間の中央値：アニフロルマブ 120 mg QW SC 群 359.0 日及びプラセボ群 362.0 日）。
- 52 週間の DB 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 投与で確立された安全性プロファイルと概ね一貫していた。新たな安全性の懸念は認められなかった。
- 52 週間の DB 投与期間中の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。大部分の有害事象の重症度は軽度から中等度であった。
- 52 週間の DB 投与期間中の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（10.8%）及びプラセボ群（8.8%）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。
- IA のデータベースロックまでに、死亡に至った有害事象（基本語：消化管感染）が[redacted]群の[redacted]例に認められた。当該事象は、治験責任（分担）医師により治験薬に関連なしと判断された。
- 52 週間の DB 投与期間中、アニフロルマブ 120 mg QW SC 群で過敏症を発現した患者数は少なく（2 例）、プラセボ群ではいなかった。また、アニフロルマブ 120 mg QW SC 投与を受けた患者にアナフィラキシー反応は認められなかった。
- ADA を発現した少数の患者から得られたデータに基づくと、有害事象又は重篤な有害事象の全体的な発現割合に対する ADA が陽性である場合の明らかな影響は認められなかった。
- 最もよく見られた有害事象（発現割合 5%超）は、アニフロルマブ 120 mg QW SC 群では上咽頭炎（10.8%）、COVID-19（9.1%）、上気道感染（8.0%）、気管支炎（7.4%）、注射部位反応（6.8%）、尿路感染（5.7%）及び下痢（5.1%）であり、プラセボ群では上咽頭炎（9.4%）、注射部位紅斑（8.8%）、気管支炎及び尿路感染（各 7.6%）、COVID-19（6.5%）及び上気道感染（5.3%）であった（表 7 参照）。
- 52 週間の DB 投与期間中の日和見感染以外の重篤な感染症の発現割合は、アニフロルマブ 120 mg QW SC 群で 6.3%（EAIR 8.84/100 人年）、プラセボ群で 3.5%（EAIR 4.89/100 人年）であった（EAIR の差 3.95、95% CI -2.90～11.50）。治験薬の中止に至った日和見感染以外の重篤な感染症は[redacted]例であった。
- 52 週間の DB 投与期間中に日和見感染は報告されなかった。
- アニフロルマブ 300 mg Q4W IV 投与での既知の安全性プロファイルと一貫して、帯状疱疹の発現割合は、プラセボ群（1.2%［EAIR 1.61/100 人年］）と比較してアニフロルマ

ブ 120 mg QW SC 群で高かった（4.0%［EAIR 5.62/100 人年］）。ほとんどの事象は、皮膚に局在し、非重篤で重症度は軽度又は中等度であり、抗ウイルス薬による治療により消失し、治験薬の投与中止には至らなかった。

- 52 週間の DB 投与期間中に結核（潜状結核を含む）が [redacted] 例報告された。内訳は、[redacted] 群で [redacted] 例（潜状結核）及び[redacted]群で [redacted] 例（肺外結核）であった。
- 52 週間の DB 投与期間中に [redacted] 例の MACE（心血管イベント判定委員会において確認）が報告された。内訳は、[redacted] 群で [redacted] 例（判定結果：急性心筋梗塞、脳卒中）及び[redacted]群で [redacted] 例（判定結果：急性心筋梗塞）であった。
- 52 週間の DB 投与期間中に悪性疾患は報告されなかった。
- 注射部位反応の発現割合は、アニフロルマブ 120 mg QW SC 群（15.3%［27 例］）とプラセボ群（17.1%［29 例］）で同程度であった。注射部位反応の重症度は、いずれも非重篤かつ軽度から中等度の重症度で、一過性であった。治験薬の中止に至った事象は認められなかった。
- 52 週間の DB 投与期間中に最もよく見られた重篤な有害事象の器官別大分類は、いずれの投与群でも感染症および寄生虫症であり、発現割合はアニフロルマブ 120 mg QW SC 群で 6.8%及びプラセボ群で 3.5%であった。
- 52 週間の DB 投与期間中、アニフロルマブ 120 mg QW SC 投与による血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査値に、臨床的に意義のある悪化は認められず、バイタルサイン又は心電図に臨床的に意義のある変化は認められなかった。また、52 週間の DB 投与期間中に Hy's Law の基準に該当する症例は報告されなかった。

表 7　DB 投与期間の発現割合が 5%超であった基本語別有害事象（D3465C00001 試験、安全性解析対象集団）

	Anifrolumab 120mg N = 176			Placebo N = 170			
Preferred Term (MedDRA version 27.0)	n (%)	Exposure years	EAIR	n (%)	Exposure years	EAIR	EAIR (Anifrolumab - Placebo) (95% CI)
Any AE above reporting threshold of 5%	78 (44.3)	86.1	90.61	73 (42.9)	85.3	85.59	5.02 (-23.40, 33.52)
上咽頭炎	19 (10.8)	119.0	15.96	16 (9.4)	118.4	13.52	2.45 (-7.73, 12.85)
COVID-19	16 (9.1)	119.8	13.36	11 (6.5)	118.5	9.28	4.08 (-4.80, 13.44)
上気道感染	14 (8.0)	121.3	11.54	9 (5.3)	119.6	7.52	4.02 (-4.12, 12.69)
気管支炎	13 (7.4)	121.8	10.68	13 (7.6)	120.5	10.79	-0.11 (-8.97, 8.71)
注射部位反応	12 (6.8)	122.3	9.82	7 (4.1)	120.5	5.81	4.00 (-3.36, 12.01)
尿路感染	10 (5.7)	122.3	8.17	13 (7.6)	118.1	11.01	-2.84 (-11.56, 5.36)
下痢	9 (5.1)	123.8	7.27	1 (0.6)	124.4	0.80	6.46 (1.88, 13.10)
注射部位紅斑	6 (3.4)	126.0	4.76	15 (8.8)	114.4	13.11	-8.34 (-17.34, -0.93)

EAIR (per 100-patient year) is defined as the sum of patients with the event/[sum across patients' time at risk for the event/(365.25)]*100, where time at risk is time to first event for patients who experienced the event during the analysis period and time during the analysis period for patients who do not experience the event. Confidence interval of the difference is constructed based on Miettinen and Nurminen method.

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 patients who do not go into OLE or date of first dose of open label treatment-1 for patients who go into OLE.

Patients with multiple occurrences are counted once per Preferred Term regardless of the number of occurrences. Table is sorted by descending frequence in Anifrolumab treatment group. The threshold of 5% is applied to any treatment group.

Source: Derived from Table 14.3.2.2.3

OLE 期間

- IA の DCO までに OLE 期間中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 投与期間中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認められなかった。

2.7.6.2.3.3 結論

- 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、標準治療を受ける中等症から重症の疾患活動性を示す成人 SLE 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。
- 重要な副次的評価項目において、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、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 群で大きな改善を示した。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減少を示した。
- 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り、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。新たな安全性に関する懸念は認められなかった。
- アニフロルマブ 120 mg QW SC 群での ADA の発現割合は低く（5.6%［6/107 例］）、nAb 陽性の患者はいなかった。ADA 陽性の患者数が限られていたため、アニフロルマブの ADA 有無と PK との明確な関連性は認められず、アニフロルマブの ADA 有無と PD との関連性も認められなかった。また、有効性及び安全性に対する ADA の明らかな影響は認められなかったものの、ADA を発現した患者が非常に少数であったため、確固たる結論を導くことはできない。