

審議結果報告書

令和 3 年 9 月 10 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

〔販 売 名〕 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）
〔申 請 者 名〕 アストラゼネカ株式会社
〔申請年月日〕 令和 2 年12月22日

〔審 議 結 果〕

令和 3 年 9 月 6 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

〔承 認 条 件〕

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

令和3年8月25日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名] サフネロー点滴静注 300 mg
[一 般 名] アニフロルマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 令和2年12月22日
[剤形・含量] 1バイアル中にアニフロルマブ（遺伝子組換え）300 mg を含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[本 質] アニフロルマブは、I 型インターフェロン受容体 1（インターフェロン アルファ、ベータ及びオメガ受容体 1）に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体であり、H 鎖 234、235 と 331 番目のアミノ酸残基はそれぞれ Phe、Glu と Ser に置換されている。アニフロルマブは、マウスミエローマ（NS0）細胞により産生される。アニフロルマブは、447 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ γ 1 鎖）2 本及び 215 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（ κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 148,000）である。

Anifrolumab is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody against type I interferon receptor 1 (interferon alpha, beta and omega receptor 1), whose amino acid residues at position 234, 235 and 331 are substituted by Phe, Glu and Ser, respectively, in the H-chain. Anifrolumab is produced in mouse myeloma (NS0) cells. Anifrolumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains (γ 1-chains) consisting of 447 amino acid residues each and 2 Lchains (κ -chains) consisting of 215 amino acid residues each.

[構 造]

アミノ酸配列：

L 鎖

```
EIVLTQSPGT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SSFFAWYQQK PGQAPRLLIY
GASSRATGIP DRLSGSGSGT DFTLTITRLE PEDFAVYYCQ QYDSSAITFG
QGTRLEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLN NF YPREAKVQWK
VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYSLSSTL TLSKADYEKH KVIACEVTHQ
GLSSPVTKSF NRGEC
```

H 鎖

```

EVQLVQSGAE VKKPGESLKI SCKGSGYIFT NYWIAWVRQM PGKGLESMGI
IYPGDSDIRY SPSFQGQVTI SADKSITTAY LQWSSLKASD TAMYYCARHD
IEGFDYWGRG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF
PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTQTYIC
NVNHKPSNTK VDKRVEPKSC DKTHTCPPCP APEFEGGPSV FLFPPKPKDT
LMISRTPEVT C VVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY
RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA SIEKTISKAK GQPREPQVYT
LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS
DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVME ALHNHYTQKS LSLSPGK

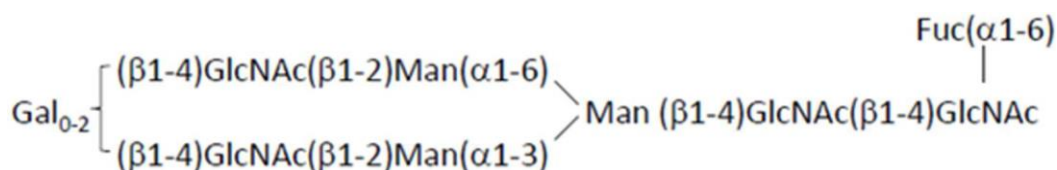
```

部分的ピログルタミン酸：H 鎖 E1、糖鎖結合：H 鎖 N297、部分的プロセシング：H 鎖 K447

鎖内ジスルフィド結合：図中の実線

鎖間ジスルフィド結合：L 鎖 C215－H 鎖 C220、H 鎖 C226－H 鎖 C226、H 鎖 C229－H 鎖 C229

主な糖鎖の推定構造



Gal：ガラクトース、GlcNAc：N-アセチルグルコサミン、Man：マンノース、Fuc：フコース

分子式：C₆₄₄₄H₉₉₆₄N₁₇₁₂O₂₀₁₈S₄₄（タンパク質部分、4 本鎖）

（H 鎖）C₂₁₉₄H₃₃₉₂N₅₇₆O₆₇₃S₁₇

（L 鎖）C₁₀₂₈H₁₆₀₆N₂₈₀O₃₃₆S₅

分子量：145,117.18（タンパク質部分、4 本鎖）

〔特 記 事 項〕 なし

〔審査担当部〕 新薬審査第四部

〔審 査 結 果〕

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

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、製造販売後には、未知の有害事象の発現も含め本剤の安全性プロファイルを早期に把握できるよう、本剤が投与され

た症例のデータが一定数集積されるまでの間は、投与症例全例を対象とした製造販売後の調査を実施し、本剤投与時の安全性及び有効性について、さらに検討が必要と考える。

〔効能又は効果〕

既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデス

〔用法及び用量〕

通常、成人にはアニフロルマブ（遺伝子組換え）として、300 mg を4週間ごとに30分以上かけて点滴静注する。

〔承認条件〕

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

令和 3 年 8 月 10 日

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

申請品目

- [販 売 名] サフネロー点滴静注用 300 mg
[一 般 名] アニフロルマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 令和 2 年 12 月 22 日
[剤形・含量] 1 バイアル中にアニフロルマブ（遺伝子組換え）300 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果] 既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデス

[申請時の用法・用量] 通常、成人にはアニフロルマブ（遺伝子組換え）として、300 mg を 4 週間ごとに 30 分以上かけて点滴静注する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	8
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	10
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	12
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	17
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	24
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	52
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	53
10. その他	53

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

「サフネロー点滴静注用 300 mg」の有効成分であるアニフロルマブ（遺伝子組換え）は、米国 Medarex 社により創製された I 型 IFN 受容体のサブユニット 1 に結合するヒト IgG1κ モノクローナル抗体であり、全ての I 型 IFN シグナル伝達に対する阻害作用を有する。

全身性エリテマトーデス（SLE）は、20～40 歳代の女性に好発する、抗核抗体をはじめとした自己抗体の産生、B リンパ球の機能異常等の免疫異常を伴う自己免疫疾患であり、免疫複合体の組織沈着に起因する多様な全身性炎症性病変を特徴とする（難病情報センター；<http://www.nanbyou.or.jp/entry/215>、Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th edition, McGraw-Hill; p.2,724-35）。SLE の主な臨床症状として、全身症状（疲労、倦怠感、発熱、食欲不振、体重減少等）、皮膚・粘膜症状（蝶形紅斑、ディスクイット疹等）、筋・関節症状（筋肉痛、関節炎等）、腎症状（糸球体腎炎〔ループス腎炎〕等）、神経症状（中枢神経症状〔CNS ループス〕等）、血液学的症状（貧血症、白血球減少症、血小板減少症等）が認められるが、個々の患者で認められる症状は障害される臓器や程度により多様である。多くの患者では、寛解と再燃を繰り返し、慢性の経過を辿る。本邦において、SLE は指定難病（平成 26 年 10 月 21 日付け厚生労働省告示第 393 号〔告示番号 49〕）であり、令和元年度末時点における特定疾患医療受給者証所持者数は 61,835 人である（難病情報センター；<http://www.nanbyou.or.jp/entry/5354>）。

SLE の治療は、臓器病変の種類・重症度や治療反応により、経口ステロイド（プレドニゾロン）及び抗マラリア薬（ヒドロキシクロロキン）を中心に、免疫抑制剤（ミコフェノール酸モフェチル、シクロホスファミド〔静注・経口〕、アザチオプリン、タクロリムス等）、メチルプレドニゾロン（パルス療法）、生物製剤（ベリムマブ）等を組み合わせて実施されている。

I 型 IFN は、樹状細胞成熟、自己抗体産生、免疫複合体形成、臓器炎症に関与する（Lupus Science & Medicine 2018; 5: 1-11）サイトカインであり、通常、ウイルス非感染下では I 型 IFN シグナル伝達が抑制されているが、多くの SLE 患者では当該シグナル伝達の制御が不全となり、I 型 IFN 誘導遺伝子の発現（IFNGS : IFN gene signature）の亢進が認められる（Arthritis Rheumatol 2017; 69: 643-54、Lupus Sci Med 2015; 2: e000080、Arthritis Res Ther 2010; 12: S6）。IFNGS は SLE の疾患活動性及び重症度と相関する（Clinics 2012; 67: 157-62、Arthritis Rheum 2005; 52: 1491-503、Proc Natl Acad Sci USA 2003; 100: 2610-5 等）ことが知られていることから、I 型 IFN シグナル伝達阻害作用による SLE に対する治療効果を期待して、本剤の開発が進められた。

本剤の SLE に対する臨床開発は 20 年 月より開始され、今般、日本を含む国際共同試験の成績等に基づき製造販売承認申請が行われた。海外においては、SLE に対する治療薬として、2021 年 8 月現在、米国で承認されており、欧州において審査中である。

なお、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」（平成 12 年 9 月 19 日付け医薬発第 935 号）に基づき、本剤の販売名が、申請時の「サフネロー点滴静注用 300 mg」から「サフネロー点滴静注 300 mg」に変更される予定である。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

に を免疫し、当該の細胞と細胞を融合することによりハイブリドーマが作製され、IFNAR1 への I 型 IFN の結合阻害活性等の成績を指標として最

適なクローンが選択された。当該クローンから得られた cDNA に対して、FcγR I、FcγR IIIa 及び C1q への結合能低下を目的とした重鎖 Fc 領域 3 アミノ酸への変異導入並びに配列の最適化が行われ、当該配列を基に化学合成された重鎖及び軽鎖をコードする遺伝子断片を用いて本薬の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体を NS0 細胞に導入し、本薬の製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び CAL について、特性解析及び純度試験が ICH Q5A (R1)、Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、また、実施された試験項目の範囲では、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められるレトロウイルス及びレトロウイルス様粒子以外に、ウイルス性及び非ウイルス性の感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は [REDACTED] で保管される。 MCB の [REDACTED]、WCB は必要に応じて更新される。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、細胞融解・接種拡大培養、種培養、本培養、ハーベスト、
クロマトグラフィー、ウイルス不活化、クロマトグラフィー、クロマト
グラフィー、ウイルス除去過程、及び試験・保管工程からなる。

重要工程は、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]工程とされている。また、重要中間体として、[redacted]が管理されている。

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

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

生物由来の原料等として、原薬の製造工程では、宿主細胞である NS0 細胞が、MCB 及び WCB 調製時にはウシ乳由来ペプトン、ウシ乳由来ペプトンの製造にブタ膵臓酵素が使用されている。当該ウシ乳由来ペプトン及びブタ膵臓酵素は生物由来原料基準に適合することが確認されている。

MCB、WCB 及び CAL について純度試験が実施されている（2.1.1 項参照）。また、実生産スケールで得られた本培養終了後の未加工／未精製バルクについて、微生物限度試験、マイコプラズマ否定試験、*in vitro* 外来性ウイルス試験及び透過型電子顕微鏡観察が実施され、実施された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質による汚染は認められなかった。なお、透過型電子顕微鏡観察を除くハーベスト前の未加工／未精製バルクに対するこれらの試験は、工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された（表1）。

表 1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルススクリアランス指数 (log ₁₀)			
	異種指向性マウス 白血病ウイルス	仮性狂犬病 ウイルス	レオウイルス 3 型	マウス微小ウイルス
クロマトグラフィー	■	■	■	■
ウイルス不活化	■	■	■	■
クロマトグラフィー	■	■	■	■
クロマトグラフィー	■	■	■	■ ^{a)}
ウイルス除去ろ過 ^{b)}	■	■	■	■
総ウイルススクリアランス指数	>19.20	>16.23	10.95	11.12

a) ■、■。

b) ウイルス除去ろ過工程については、■。申請者は、■。
 ■した場合は、■
 ■は、■である旨を説明している。

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法（プロセス 1、プロセス 2 及び申請製法）の主な変更点は、以下のとおりであり、第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験ではプロセス 1 又は 2 の原薬を用いて製造された製剤が、第Ⅲ相試験ではプロセス 2 又は申請製法の原薬を用いて製造された製剤が使用された。

- プロセス 1 からプロセス 2：■の導入、■、■工程の■及び■、■工程、■工程の■及び■の変更、■工程の導入、処方の変更等
- プロセス 2 から申請製法：■及び■の変更、■工程の■及び■、■工程の最適化等

上記の製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、製造方法変更前後の原薬の同等性／同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の手法が利用されている（2.3 項参照）。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表 2 に示す特性解析が実施された。

表 2 特性解析における評価項目

一次／高次構造	アミノ酸配列、糖化、酸化、脱アミド化、■、■、■、ジスルフィド結合、二次構造、三次構造、熱安定性
物理的・化学的性質	■バリエント、■バリエント、不溶性異物、不溶性微粒子
糖鎖構造	N 結合型糖鎖プロファイル、■
生物学的性質	IFNAR1 結合親和性
	FcRn 結合親和性
	IFNα 阻害活性
	ADCC 活性、CDC 活性

生物学的性質について、以下のとおり検討が行われた。

- IFNAR1 及び FcRn 結合親和性は、■法により確認された。
- IFNα 阻害活性は、■により確認された。
- 本薬は、Fc 領域に FcγR 及び C1q との結合を減少させる変異を導入した IgG1 抗体であり、ADCC 活性は、■細胞をターゲット細胞、■細胞をエフェクター細胞とする細胞傷害アッセイにより検討され、ADCC 活性は認められないことが確認された。

- CDC 活性は、[REDACTED]を補体源として [REDACTED]細胞を用いて評価され、CDC 活性は認められないことが確認された。

2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

2.1.5.1 項における特性解析結果に基づき、目的物質関連物質は、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]、[REDACTED]（[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]）並びに[REDACTED]とされた。また、目的物質由来不純物は、凝集体、ジスルフィド結合変化体、不純物A^{*}、切断体、不純物B^{*}及び不純物C^{*}異性化体、酸化体、不溶性異物並びに不溶性微粒子とされた。目的物質由来不純物のうち、[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]は原薬及び製剤の規格及び試験方法により、不溶性異物及び不溶性微粒子は製剤の規格及び試験方法により、それぞれ管理されている不純物A^{*}、不純物B^{*}及び不純物C^{*}異性化体並びに[REDACTED]については、これまでの製造実績において一貫して低値で推移していることから、日常の管理は不要とされている。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

製造工程由来不純物は、宿主細胞由来 DNA、HCP、不純物D^{*}、不純物E^{*}、不純物F^{*}並びに低分子及び合成高分子不純物とされた。宿主細胞由来 DNA、HCP、不純物D^{*}、不純物E^{*}及び不純物F^{*}は、製造工程で十分に除去されることが確認されている。低分子及び合成高分子不純物は、リスク評価が実施され、安全性リスクは極めて小さいと判断されている。なお、HCP は原薬の規格及び試験方法により管理されている。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ）、浸透圧、pH、純度試験（CE-SDS [REDACTED]、HPSEC）、cIEF、HCP、エンドトキシン、微生物限度、生物活性（IFN α 阻害活性）、[REDACTED]及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表 3 原薬の主要な安定性試験の概略

試験名	製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	プロセス 2	3	-40±[REDACTED]°C	[REDACTED] カ月	エチレン酢酸ビニル [REDACTED]製バッグ
	申請製法		-40±[REDACTED]°C	[REDACTED] カ月 ^{a)}	
短期間安定性試験	プロセス 2		5±[REDACTED]°C	12 カ月	
	申請製法				
加速試験	プロセス 2		25±[REDACTED]°C/ 60±[REDACTED]%RH	6 カ月	
	申請製法				
苛酷試験	プロセス 2		40±[REDACTED]°C/ 75±[REDACTED]%RH	3 カ月	
	申請製法				

a) [REDACTED] カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験及び短期間安定性試験では、実施期間を通して品質特性に明確な変化は認められなかった。加速試験では、[REDACTED]における[REDACTED]の減少傾向及び[REDACTED]の増加傾向、[REDACTED]に

における[]の減少傾向及び[]の増加傾向、[]における[]の減少傾向、[]及び[]の増加、並びに[]の減少傾向が認められた。

苛酷試験では、[]における[]の減少及び[]の増加、[]における[]の減少及び[]の増加、[]における[]の減少、[]及び[]の増加、並びに[]の減少が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、エチレン酢酸ビニル[]製バッグを用いて、[]～[]℃で保存するとき、[]カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラスバイアル（2R サイズ）に、内容量 2.0 mL あたり本薬 300 mg を含有する水性注射剤である。製剤には、L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、L-リシン塩酸塩、トレハロース水和物、ポリソルベート 80 及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、[]、[]・[]、[]、[]、[]、[]・[]、無菌ろ過、[]・[]・[]、外観検査・試験・保管及び包装・表示・保管・試験工程からなる。

重要工程は、[]及び[]・[]・[]工程とされている。

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

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程における製造方法（プロセス 1、プロセス 2 及び申請製法）の主な変更は、以下のとおりであり、第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験ではプロセス 1 及び 2 の製剤が使用され、第Ⅲ相試験ではプロセス 2 及び申請製法の製剤が使用された。なお、これらの変更はいずれも原薬の製法変更（2.1.4 項）と同時期に実施された。

- プロセス 1 からプロセス 2：[]、処方等の変更
- プロセス 2 から申請製法：[]、[]等の変更、[]工程、[]工程及び[]工程の追加

これらの製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の製剤の同等性／同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の手法が利用されている（2.3 項参照）。

2.2.4 製剤の管理

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

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表 4 のとおりである。

表 4 製剤の主要な安定性試験の概略

試験名	ロット数 ^{a)}	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	5±3℃	24 カ月 ^{b)}	テフロンコートクロロブチルゴム栓 及びガラスバイアル
加速試験		25±2℃/ 60±5%RH	6 カ月	
苛酷試験		40±2℃/ 75±5%RH	3 カ月	
光安定性試験	1	総照度 120 万 lux・h 以上及び 総近紫外放射エネルギー200 W・h/m ² 以上曝光		

a) 申請製法で製造された原薬を用いて、申請製法で製造された製剤

b) ■ カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

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

苛酷試験では、■における■の減少及び■の増加、■における■の減少及び■の増加傾向、■における■の減少及び■の増加、■の増加傾向、並びに■の減少が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、一次容器としてテフロンコートクロロブチルゴム栓及びガラスバイアルを用い、紙箱による遮光下、2～8℃で保存するとき、24 カ月とされた。

2.3 QbD

原薬及び製剤の開発には QbD の手法が利用され、以下の検討等により品質の管理戦略が構築された。

- ・ CQA の特定：

目的物質由来不純物、製造工程由来不純物及び一般品質特性について、本薬の開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、以下の CQA が特定された。

CQA：■、■、不純物A*、■、■、不純物B*及び 不純物C* 異性化体、■、■、■、■、■、不純物D*、不純物E*、色調、澄明性、pH、含量、■、■、浸透圧、採取容量、■、■、無菌（製剤）、エンドトキシン、ウイルス安全性、確認試験、生物活性

- ・ 工程の特性解析

製造工程の特性解析試験において、各工程パラメータのリスクアセスメントが実施され、CQA 及び工程性能に重要な影響を及ぼす入力変数（重要工程パラメータ）が特定された。

- ・ 管理方法の策定

上記の製造工程の特性解析を含む工程知識や品質特性に関するリスクアセスメント等に基づき、工程パラメータの管理、工程内管理並びに規格及び試験方法の組合せによる本薬の品質特性の管理方法が策定された（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、2.1.5.2 及び 2.1.5.3 項参照）。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、IFNAR1 に対する結合、IFNAR1 に対する作用及び I 型 IFN によるシグナル伝達に対する作用を検討した *in vitro* 試験成績、並びにループス腎炎加速発症モデル及び強皮症モデルにおける作用を検討した *in vivo* 試験成績が提出された。副次的薬理試験として、Fc 領域を介した細胞傷害活性が検討された。また、安全性薬理試験は実施されていないが、カニクイザルを用いた単回又は反復投与毒性試験において、中枢神経系、心血管系、呼吸系及び腎臓に対する影響が検討された (5.1 及び 5.2 項参照)。なお、特に記載のない限り、薬理学的パラメータは平均値で示す。また、種特異性 (3.1.3 項参照) により、マウスを用いた *in vivo* 試験 (3.1.4 及び 3.1.5) では、本薬のマウス相同抗体が用いられた。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 IFNAR に対する作用 (CTD 4.2.1.1.2、4.2.1.1.4)

直接飽和結合試験による検討において、ヒト及びカニクイザルの PBMC 上に発現した IFNAR1 と本薬との K_D は、それぞれ 0.29 及び 0.65 nmol/L であった。また、本薬は、ヒト B 細胞株である Daudi 細胞に発現する IFNAR に対する IFN α -2a (125 I 標識体、2 nmol/L) の結合を濃度依存的に阻害し、その IC_{50} は 0.14 nmol/L であった。

3.1.2 I 型 IFN によるシグナル伝達に対する作用 (CTD 4.2.1.1.5)

ヒト CD14 陽性単球において、本薬 (10 μ g/mL) は、I 型 IFN (1000 IU/mL) により誘導されるシグナル伝達兼転写活性化因子 (STAT) 1 のリン酸化を阻害した。

インターフェロン応答配列-ルシフェラーゼ遺伝子導入細胞を用いたレポーターアッセイ (以下、同じ。) において、本薬はヒト I 型 IFN (12 種の IFN α 、IFN β 1 又は IFN ω : 100 IU/mL) を阻害し、 IC_{50} は 0.004~0.282 nmol/L であった (細胞株 : 293 細胞)。また、本薬は SLE 患者 (3 例) の血清中 I 型 IFN (7、59.9 及び 70 IU/mL 相当) を阻害し、 IC_{50} は、それぞれ 0.04、0.07 及び 1.4 nmol/L であった (細胞株 : PIL-5 細胞)。

ヒト CD14 陽性単球において、本薬は、白血球 IFN¹⁾ (100 IU/mL) による CD38 及び CD123 の産生を阻害し、 IC_{50} はそれぞれ 0.05 及び 0.06 nmol/L であった。また、本薬 (20 nmol/L) は、白血球 IFN (100 IU/mL) による IL-6、MCP-1、MCP-2 及び IP-10 の産生を阻害し、IP-10 の産生に対する IC_{50} は 0.04 nmol/L であった。

3.1.3 種特異性 (CTD 4.2.1.1.5)

マウス肺胞上皮細胞株である MLE-12 細胞を用いたレポーターアッセイにおいて、本薬 (最高 1 μ mol/L) は、マウス IFN α (100 IU/mL) に対する阻害作用を示さなかった。サル腎臓細胞株である COS-7 細胞を用いたレポーターアッセイにおいて、本薬は、サル I 型 IFN (3 種の IFN α 、IFN β 又は IFN ω : 100 IU/mL) を阻害し、 IC_{50} は 0.05~0.43 nmol/L であった。

¹⁾ センダイウイルスに感染させた PBMC により産生された I 型 IFN

3.1.4 マウスループス腎炎加速発症モデルにおける作用 (CTD 4.2.1.1.10)

ループス腎炎の加速発症モデルマウス（マウス IFN α -5a を過剰発現させた SLE モデルマウス、J Immunol 2005; 174: 2499-506）に、マウス IFN α -5a 発現導入 2 週間からマウス相同抗体（0.3 mg）を週 2 回 3 週間腹腔内投与したとき、PBMC における I 型 IFN 誘導遺伝子（*Cxcl10*、*Ifi1*、*Ifi202b*、*Ifi44*）の発現亢進の抑制（投与 1 週間）と、尿中タンパク質量増加の抑制（投与 2 週間～試験終了〔投与 6 週間〕）が認められた。

3.1.5 マウス強皮症モデルにおける作用 (CTD 4.2.1.1.11)

強皮症のモデルマウス（*Rag2*^{-/-}マウスに脾臓白血球を異系移植した移植片対宿主誘発 SSc マウス、J Immunol 2016; 197: 42-50）に、移植前日からマウス相同抗体（0.2 mg）を週 2 回 4 週間腹腔内投与したとき、移植 3 週間以降の皮膚症状スコアの上昇が抑制された。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 Fc 領域を介した細胞傷害活性 (CTD 4.2.1.1.7～9)

本薬及び変異導入前（2.1.1 項参照）の親抗体の Fc γ R に対する結合が表面プラズモン共鳴法により検討され、本薬は親抗体と比較して Fc γ R II a 及び Fc γ R II b に対する結合の減弱が認められた²⁾。

ヒト IFNAR を発現させた 293 細胞を PBMC 存在下で本薬（10 μ g/mL）又は抗インテグリン α v β 3 モノクローナル抗体（10 μ g/mL、陽性対照）と共に培養したとき、陽性対照では ADCC 活性が認められたのに対し、本薬による ADCC 活性は認められなかった。また、ヒト IFNAR を発現する CD20 陽性 Daudi B 細胞を、ヒト血清存在下で本薬（最高 10 nmol/L）又はリツキシマブ（最高 10 nmol/L、陽性対照）と共に培養したとき、リツキシマブの用量依存的に CDC が認められたのに対し、本薬による CDC 活性は認められなかった。

3.3 安全性薬理試験

カニクイザルを用いた単回又は反復皮下投与毒性試験（5.1 及び 5.2 項参照）において、本薬 1 mg/kg（静脈内）を単回、本薬 0.5～30 mg/kg（静脈内）を週 1 回 4 週間、又は 5～50 mg/kg（静脈内）若しくは 15～60 mg/kg（皮下）を週 1 回 39 週間投与したとき、中枢神経系（行動観察）、心血管系（心拍数、心電図及び血圧）、呼吸器系（呼吸数）及び腎臓（尿検査）に本薬投与に関連した変化は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料より、本薬の I 型 IFN によるシグナル伝達に対する抑制作用は示されており、I 型 IFN が SLE 等の自己免疫疾患発症に関与するとの報告（Rheumatology 2017; 56: 1662-75、Clin Immunol 2012; 143: 210-21）、多くの成人 SLE 患者で IFNGS の亢進が認められるとの報告（Arthritis Rheumatol 2017; 69: 643-54、Lupus Sci Med 2015; 2: e000080、Arthritis Res Ther 2010; 12: S6）を踏まえると、SLE に対する本薬の効果は期待し得ると判断した。

²⁾ 本薬の Fc γ R I、Fc γ R II a、Fc γ R II b 及び Fc γ R III a-158F に対する結合は、親抗体と比較してそれぞれ 80%、90%、64%及び 84%減弱することが報告されている（Lupus Sci Med 2018; 5: e000261）。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

吸収、分布及び排泄に関する資料として、カニクイザルを用いた本薬の皮下及び静脈内投与試験成績、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験成績が提出された。血清中及び乳汁中本薬濃度（定量下限：0.075～3.125 µg/mL）、並びに血清中 ADA（検出感度：0.5 ng/mL）は、酵素結合免疫測定により測定された。本薬はモノクローナル抗体であり、ペプチド及びアミノ酸へと分解され再利用又は排泄されることが考えられることから、乳汁中排泄を除き、代謝及び排泄に関する検討は実施されていない。なお、特に記載のない限り、本剤の投与量は本薬としての用量を記載し、薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験（CTD 4.2.3.1.1 [参考資料]、4.2.3.1.3）

雌雄カニクイザルに本薬を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ及び ADA の発現は表 3 のとおりであり、検討した用量範囲において、C_{max} は用量に比例した増加が、AUC は用量比を上回る増加が認められた。

表 3 本薬単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ（雌雄カニクイザル）

投与量 (mg/kg)	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{inf} (µg·day/mL)	t _{max} ^{a)} (day)	CL (mL/day/kg)	t _{1/2} (day)	ADA 発現例
0.003 ^{b)}	6	—	—	—	—	—	20 例
0.03	6	0.577±0.130	0.246±0.096	0.021 [0.021, 0.021]	140±57	0.291±0.072	
0.3	6	7.32±0.57	12.0±1.3	0.021 [0.021, 0.104]	25.2±2.6	1.29±0.14	
1.0	6	27.3±7.0	75.8±23.5	0.021 [0.021, 0.021]	14.4±4.9	2.48±0.92	
5	10	159±22	933±100	0.021 [0.021, 0.083]	5.41±0.57	4.87±1.88	11 例
30	10	998±184	7,590±1,610	0.021 [0.021, 0.083]	4.11±0.90	5.98±2.06	
100	10	3,020±400	40,700±10,400	0.021 [0.021, 0.021]	2.58±0.56	19.2±8.4	

平均値±標準偏差、—：算出なし

a) 中央値 [範囲]、b) 全サンプルで血清中本薬濃度が定量下限未満であったことから、薬物動態パラメータは算出されていない。

4.1.2 反復投与試験（トキシコキネティクス）（CTD 4.2.3.2.1、4.2.3.2.2）

カニクイザルを用いた 4 週間及び 39 週間反復投与毒性試験（5.2 項参照）において、本薬を毎週静脈内又は皮下投与したときのトキシコキネティクスが検討され、本薬の薬物動態パラメータ及び ADA の発現は表 4 のとおりであった。本薬を静脈内又は皮下投与したときの薬物動態について、性差は認められず、本薬反復投与による蓄積傾向が認められた。4 週間反復投与毒性試験では、本薬を静脈内投与したとき、検討された範囲で C_{max} は用量に比例して増加し、AUC は用量比を上回る増加が認められた。39 週間反復投与毒性試験では、本薬を静脈内又は皮下投与したとき、検討された範囲で C_{max} 及び AUC は概ね用量に比例して増加した。また、ADA 発現例では、血清中本薬濃度の低下が認められた。

表4 カニクイザルに本薬を毎週反復投与したときの薬物動態パラメータ

投与期間	投与方法	投与量 (mg/kg)	投与回数	性別	例数	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-7days} (μg·day/mL)	t _{max} ^{a)} (day)	t _{1/2} (day)	ADA 発現例
4 週間	IV	0.5	1 回目	雄	雌雄各 6	21.4±3.8	49.1±9.7	0.104 [0.104, 0.104]	—	12/12 例
				雌		19.2±2.2	51.4±13.9	0.104 [0.104, 1.521]	—	
			4 回目 ^{b)}	雄		—	—	—	—	
				雌		—	—	—	—	
		5	1 回目	雄		160.7±13.5	671.1±47.5	0.229 [0.104, 0.354]	—	9/12 例
				雌		168.9±59.9	588.1±54.8	0.104 [0.104, 0.354]	—	
			4 回目	雄		250.1±203.2	840.9±884.2 ^{c)}	0.104 [0.104, 1.021]	2.2, 12.5 ^{d)}	
				雌		224.3±128.3	966.1±785.3 ^{c)}	0.104 [0.104, 0.354]	4.4±3 ^{c)}	
		30	1 回目	雄		1,451±468	5,366±1,210	0.104 [0.104, 0.104]	—	2/12 例
				雌		1,499±562	5,573±1,258	0.104 [0.104, 0.354]	—	
			4 回目	雄		2,966±1,058	13,885±4,946 ^{c)}	0.104 [0.104, 0.354]	11.9±4.8 ^{c)}	
				雌		2,321±701	8,338±4,801 ^{c)}	0.104 [0.104, 1.021]	8.4±6.3 ^{c)}	
39 週間	IV	5	1 回目	雄	雌雄各 6 ^{g)}	182, 126	560, 543	0.0208, 0.0208	—	8/12 例
				雌		144, 124	693, 433	0.333, 0.0208	—	
			39 回目 ^{e)} ・ 40 回目 ^{f)}	雄		424, 438	2,290, 2,490	0.333, 0.333	—, 21.0	
				雌		456, 408	1,530, 1,820	0.0208, 0.0208	—, 11.6	
		50	1 回目	雄		1,557±248	5,605±1,541	0.0208 [0.0208, 0.0208]	—	0/12 例
				雌		1,180±287	4,308±1,141	0.0208 [0.0208, 0.0208]	—	
			39 回目 ^{e)} ・ 40 回目 ^{f)}	雄		5,078±1,154	25,000±5,115	0.667 [0.0208, 1.00]	23.4±3.3 ^{c)}	
				雌		3,930±1,034	18,317±4,541	0.0208 [0.0208, 0.0208]	17.9±1.0 ^{c)}	
	SC	15	1 回目	雄		149±31	792±211	7.00 [3.00, 7.00]	—	3/12 例
				雌		198±15	1,113±119	2.50 [2.00, 3.00]	—	
			39 回目 ^{e)} ・ 40 回目 ^{f)}	雄		995±294	5,878±1,239	2.00 [0.00, 7.00]	16.4±3.6 ^{c)}	
				雌		803±147	4,455±711	2.50 [2.00, 3.00]	15.0±2.3 ^{c)}	
		60	1 回目	雄		670±173	3,535±999	5.50 [3.00, 7.00]	—	0/12 例
				雌		792±171	4,435±776	2.50 [2.00, 4.00]	—	
			39 回目 ^{e)} ・ 40 回目 ^{f)}	雄		3,920±1,255	23,183±5,969	2.50 [0.00, 7.00]	21.3±0.6 ^{c)}	
				雌		2,543±201	15,867±1,424	2.50 [0.00, 3.00]	17.5±2.9 ^{c)}	

平均値±標準偏差又は個別値（2 例以下の場合）、—：算出し、IV：静脈内投与、SC：皮下投与

a) 中央値〔範囲〕、b) 大部分のサンプルで血清中本薬濃度が定量下限未満であったことから、薬物動態パラメータは算出されていない。

c) 3 例、d) 2 例、e) C_{max}、AUC_{0-7days} 及び t_{max}、f) t_{1/2}

g) ADA 発現例（5 mg/kg IV：雌雄各 4 例、15 mg/kg SC：雄 1 例・雌 2 例）を除いて薬物動態パラメータが算出された。

4.2 分布及び排泄

4.2.1 乳汁移行及び胎盤通過性（CTD 4.2.3.5.3）

妊娠期／授乳期のカニクイザルを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験（5.5 項参照）において、器官形成期の妊娠 20 日目から授乳初期（概ね分娩 4 週後：授乳期に 3 回投与を実施）まで本薬 30 又は 60 mg/kg を 2 週間隔で反復静脈内投与したとき、授乳期の母動物の血清中及び乳汁中本薬濃度、並びに出生児の血清中本薬濃度は表 5 のとおりであり、本薬の乳汁移行が認められた。また、出生児の血清中本薬濃度は乳汁中本薬濃度より高かったことから、本薬が胎盤を通過して胎児に移行することが示唆された。

表5 母動物の血清及び乳汁中本薬濃度、並びに出生児の血清中本薬濃度

投与量 (mg/kg)	母動物血清 (μg/mL)	母動物乳汁 (μg/mL)	出生児血清 (μg/mL)
	授乳 28~30 日	授乳 25~30 日	出生後 30 日
30	447±116 (9)	1.65±0.89 (9)	18.9±12.3 (9)
60	1,020±270 (8)	4.50±1.35 (8)	98.6±60.4 (8)

平均値±標準偏差（例数）

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績から、本薬の生体内挙動について一定の把握は可能と判断した。なお、妊娠カニクイザルに本薬を投与したとき、乳汁及び出生児への本薬の移行が認められている

ことから、本薬の乳汁移行及び胎盤通過性について、添付文書において注意喚起する必要があると考える。また、カニクイザルを用いた非臨床試験において、本薬投与により ADA の発現が認められ、ADA 発現例では血清中本薬濃度の低下が認められたことから、ヒトに本薬を投与したときの ADA 発現による薬物動態、有効性及び安全性への影響については、臨床試験成績を踏まえて判断したいと考える（6.R.2 項参照）。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及び組織交差反応性試験が実施された。本薬は、サルの IFNAR1 に対して結合親和性及び中和能を有することから（3.1.1 及び 3.1.3 項参照）、本薬の単回投与毒性試験、反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験はカニクイザルを用いて実施された。

5.1 単回投与毒性試験

カニクイザルを用いた単回投与毒性試験において、最大投与量である 100 mg/kg まで死亡例及び急性症状は認められず、概略の致死量は 100 mg/kg 超とされた（表 6）。なお、単回投与 37 及び 50 日後に再投与（5 mg/kg）を実施した結果、過敏症反応に関連した症状が認められた。

表 6 単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 カニクイザル	静脈内	0 ^{a)} 、5 ^{b)} 、30、100	単回投与 37 日後の 2 回目投与 5：皮膚発赤、並びに鼻口部及び眼窩周囲のしわ 単回投与 50 日後の 3 回目投与 5：皮膚発赤、鼻口部及び眼窩周囲のしわ、嘔吐、 閉眼並びに警戒の欠如	>100	4.2.3.1.1
雄 カニクイザル	静脈内 皮下	静脈内：5 皮下：5	なし	静脈内：>5 皮下：>5	4.2.3.1.2
雌雄 カニクイザル	静脈内	0 ^{c)} 、0.003、0.03、0.3、1	なし	>1	4.2.3.1.3

a) 10 mmol/L ヒスチジン緩衝液 (pH6.0)

b) 5 mg/kg 投与群のうち 3 例については、単回投与 37 及び 50 日後に本薬 5 mg/kg の追加静脈内投与が実施された。

c) 2.35% リシン及び 0.02% ポリソルベート 80 を含む 10 mmol/L ヒスチジン緩衝液 (pH6.0)

5.2 反復投与毒性試験

カニクイザルを用いた 4 週間及び 39 週間反復静脈内又は皮下投与毒性試験が実施された（表 7）。39 週間反復投与毒性試験では、静脈内及び皮下投与とも毒性又は異常所見として、全身の器官・組織における動脈炎及びリンパ節リンパ濾胞のサイズ増加が認められた。リンパ節リンパ濾胞サイズの増加は、関連する免疫系のパラメータに影響が認められないことから（5.8.2 項参照）毒性と判断されなかった。39 週間反復投与毒性試験における、静脈内投与時の無毒性量は 5 mg/kg 未満、皮下投与時の無毒性量は 15 mg/kg と判断された。

表 7 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/週)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/週)	添付資料 CTD
雌雄 カニクイ ザル	静脈内	4 週間 (1 回/週) ＋ 回復 7 週間	0 ^{a)} 、0.5、5、 30	≥5：乾燥便の発生頻度増加	30	4.2.3.2.1
雌雄 カニクイ ザル	静脈内 皮下	39 週間 (1 回/週) ＋ 回復 12 週間	静脈内： 0 ^{a)} 、5、50 皮下： 0 ^{b)} 、15、60	【静脈内投与】 50：脾臓リンパ濾胞サイズ増加（雌雄）、組織内中小動脈炎症（座骨神経・副腎皮質・甲状腺・肝臓・胆嚢・腎臓・消化管〔胃・小腸・大腸〕・膵臓・舌・前立腺・精嚢・精巣上体・涙腺・心臓・脾臓・リンパ節〔腸間膜・腋窩〕・胸腺）、腎臓：C3b 沈着（雄） 5：下顎リンパ節濾胞サイズ増加（雌雄）、腋窩リンパ節濾胞サイズ増加（雌） 【皮下投与】 ≥15：下顎リンパ節濾胞サイズ増加（雌） 60：脾臓リンパ濾胞サイズ増加（雌雄） <回復期間終了後> 【静脈内投与】 ≥5：脾臓・下顎リンパ濾胞サイズ増加（雌） 50：動脈炎症（眼・腎臓・小腸・大腸・膵臓）、下顎リンパ濾胞サイズ増加（雄） 5：眼動脈炎症（雄）、腋窩・鼠経リンパ濾胞サイズ増加（雌） 【皮下投与】 60：脾臓リンパ濾胞サイズ増加、動脈炎症（肝臓・腎臓・大腸・心臓）、大動脈炎症（雄）、下顎・腋窩・鼠経リンパ濾胞サイズ増加（雌）	静脈内： 5 未満 皮下： 15	4.2.3.2.2

a) 2.35% リシン及び 0.02% ポリソルベート 80 を含む 10 mmol/L ヒスチジン緩衝液（pH 6.0）

b) 8% トレハロース及び 0.02% ポリソルベート 80 を含む 10 mmol/L ヒスチジン緩衝液（pH 6.0）

5.3 遺伝毒性試験

本薬はモノクローナル抗体であり、核膜又はミトコンドリア膜を通過せず、DNA や核内の他の染色体物質とも直接相互作用しないと考えられることから、遺伝毒性の懸念は低いと判断され、遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4 がん原性試験

本薬はげっ歯類の IFNAR1 と交差しないことから、がん原性試験は実施されていない。カニクイザルを用いた 39 週間反復投与毒性試験において、がん原性を示唆する増殖性及び前がん病変は認められていない（5.2 項参照）。一方、げっ歯類において、I 型 IFN シグナルの遮断による腫瘍に対する増殖促進について、以下の懸念が示されている。

- I 型 IFN は、腫瘍細胞の細胞周期休止及びアポトーシスを引き起こす可能性がある（Nature 2003; 424: 516-23）。
- I 型 IFN は、腫瘍微小環境における催炎症性変化（腫瘍部位への T 細胞遊走及び樹状細胞抗原提示能の増加）及び局所的な免疫抑制活性低下による拒絶反応の促進に作用している可能性がある（Biochimie 2007; 89: 884-93、Clin Cancer Res 2006; 12: 2385-9）。
- ノードマウスに異種形質転換細胞、ヒト由来の前立腺腫瘍細胞又は肝がん細胞を移植し、抗 IFN- α/β 抗体を投与した結果、可移植性又は腫瘍増殖の促進が認められた（J Exp Med 1983; 158: 2095-107、J Exp Med 1988; 168: 1271-91）。
- マウス IFNAR1 に対する抗体を、メチルコラントレン誘発肉腫を移植したマウスに投与した結果、野生型マウスで認められた免疫原性メチルコラントレン誘発肉腫に対する拒絶反応が抑制された（J

Interferon Cytokine Res 2006; 26: 804-19)。

- メチルコラントレン誘発性肉腫を移植した IFNAR1 欠損マウスでは、野生型マウスに比べ、腫瘍形成に対して高い感受性を示し、腫瘍増殖の促進が認められた (Nat Immunol 2005; 6: 646-8、Nat Immunol 2005; 6: 722-9、Nat Rev Immunol 2006; 6: 836-48)。

5.5 生殖発生毒性試験

本薬の生殖発生毒性試験として、カニクイザルを用いた 39 週間反復静脈内又は皮下投与毒性試験における雄性生殖能評価、並びにカニクイザルを用いた拡充型の出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (ePPND 試験) が実施された (表 8)。

雄性生殖能評価について、60 mg/kg 皮下投与及び 50 mg/kg 静脈内投与後の回復期間終了時において、精巣及び精子に異常所見が認められた。IFN α 又は IFN β の過剰発現又は過剰投与は精子形成に影響を及ぼす可能性が報告されていること (J Bio Chem 2011; 286: 23280-95、Arch Androl 2004; 50: 379-85)、本薬は I 型 IFN の中和作用を有することを考慮すると、本薬が精子形成へ影響を及ぼす可能性は低いと判断された。本薬はカニクイザルにおいて胎盤移行が認められる (4.2.1 項参照) が、本薬を静脈内投与した ePPND 試験において、母動物、胎児の出生前発達及び出生児に対する影響は認められず、無毒性量はいずれも 50 mg/kg/2 週 (静脈内) 及び 60 mg/kg/2 週 (皮下) と判断された。静脈内投与時の無毒性量における投与 1 回あたりの曝露量 (AUC_{0-14days}: 20,900 $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$) は、SLE 患者に本剤を申請用法・用量で静脈内投与した際の曝露量 (AUC_{0-28days}: 1,177 [I 型 IFNGS スコア³⁾高値集団] 又は 1,472 [I 型 IFNGS スコア低値集団] $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$) と比較して約 14~18 倍であった。

表 8 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/2 週)	添付資料 CTD
反復投与毒性試験	雌雄カニクイザル	静脈内 皮下	39 週間 (1 回/週) + 回復 12 週間	静脈内: 0 ^{a)} 、5、50 皮下: 0 ^{b)} 、15、60	【皮下投与】 60: 精細管剥離・上皮細胞損失 (左側)、精細管萎縮・変性 (右側)、精子数減少、運動精子無し <回復期間終了後> 【静脈内投与】 50: 生殖細胞枯渇、精子細胞数減少	—	4.2.3.2.2
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌カニクイザル	静脈内	母動物: 妊娠 20 日~ 概ね授乳 28 日、 1 回/2 週 (授乳期間に 3 回投与)	0 ^{a)} 、30、60	母動物: 所見なし 出生児: 所見なし	母動物: 60 F ₁ 出生児: 60	4.2.3.5.3

a) 2.35% リシン及び 0.02% ポリソルベート 80 を含む 10 mmol/L ヒスチジン緩衝液 (pH 6.0)

b) 8% トレハロース及び 0.02% ポリソルベート 80 を含む 10 mmol/L ヒスチジン緩衝液 (pH 6.0)

5.6 幼若動物試験

幼若動物を用いた毒性試験は実施されていない。

³⁾ I 型 IFN により誘導される 4 遺伝子 (IFI27、IFI44、IFI44L 及び RSAD2) の発現量に基づき算出されたスコア。I 型 IFN 誘導性遺伝子の発現量により本剤の効果の大きさが異なる可能性を考慮し、高値 (スコア値 -10.45 以下) / 低値集団 (スコア値 -10.45 超) に分けられた。

5.7 局所刺激性試験

本薬の局所刺激性は、反復投与毒性試験（5.2 項参照）において評価され、局所刺激性の懸念は低いと判断された。

5.8 その他の試験

5.8.1 組織交差反応性試験

ヒト及びカニクイザル正常組織の凍結組織切片を用いた本薬の組織交差反応性が評価され、表 9 に示す組織において交差性が認められた。ヒト組織のみで陽性像が認められた眼組織（角膜上皮、内皮）及び末梢神経の神経節細胞（細胞質）について、臨床試験では当該組織において、本薬投与に関連した有害事象は認められていない。

表 9 組織交差反応性試験成績の概略

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
ヒト正常組織	凍結組織切片に Alexa Fluor-148 で標識した本薬（2 及び 10 µg/mL）を用いて、間接免疫ペルオキシダーゼ染色法で組織結合能を評価	単核細胞： 副腎マクロファージ、腸管関連リンパ組織（GALT）、肝臓クッパー細胞、肺気管支/細気管支関連リンパ組織（BALT）、肺泡マクロファージ、リンパ節細網内皮系、リンパ球・リンパ節マクロファージ、胎盤ホフバウアー細胞、脾臓・胸腺・扁桃リンパ球、扁桃樹状細胞、心臓・腎臓・肝臓・卵管・脾臓・膵臓・下垂体・前立腺・唾液腺・骨格横紋筋・甲状腺・膀胱・子宮頸部間質リンパ球・マクロファージ 上皮： 副腎皮質、乳腺、眼（角膜）、消化管粘膜（食道・胃・小腸・結腸）、腎尿細管、肝細胞・胆管、肺細胞・気管支/細気管支、卵巣生殖上皮細胞、卵管粘膜、膵臓腺房・腺管、胎盤栄養膜、前立腺、唾液腺腺房・腺管、皮膚表皮・付属器、脊髄上衣細胞、胸腺ハッサル小体、甲状腺濾胞細胞・濾胞周縁細胞、扁桃粘膜・陰窩粘膜、尿管・膀胱粘膜、子宮内膜、子宮頸部表面粘膜、子宮腺 内皮： 大脳・小脳、乳腺、眼、食道・胃、心臓、腎臓、肝臓、卵巣、卵管、上皮小体、胎盤、唾液腺、脊髄、骨格横紋筋、扁桃、尿管、膀胱、子宮体部・子宮頸部 中皮： 脾臓中皮 紡錘/樹状細胞： 副腎被膜・間質、大脳髄膜、消化管（食道・胃・小腸・結腸）固有層、心臓間質、末梢神経神経周膜、扁桃間質、膀胱間質 タンパク質様物質（血清漏出性）： 血管内・血管隣接実質・間質組織 その他の部位： 消化管（食道・胃・小腸・結腸）筋層間神経叢、腎臓糸球体係蹄細胞、卵巣顆粒膜細胞、膵臓 β 細胞、上皮小体主細胞、末梢神経神経節細胞、下垂体内分泌細胞、下垂体細胞、胎盤脱落膜細胞、精巢精原細胞	4.2.3.7.7.2
カニクイザル正常組織	凍結組織切片に Alexa Fluor-148 で標識した本薬（2 及び 10 µg/mL）を用いて、間接免疫ペルオキシダーゼ染色法で組織結合能を評価	単核細胞： 副腎マクロファージ、GALT、肝臓クッパー細胞、BALT、肺泡マクロファージ、リンパ節細網内皮系、リンパ球・リンパ節マクロファージ、胎盤ホフバウアー細胞、脾臓、胸腺及び扁桃定住リンパ球・組織マクロファージからなる単核細胞、肝臓・卵管・膵臓・末梢神経（血管含）、前立腺・唾液腺・皮膚・脊髄・骨格横紋筋・甲状腺・膀胱・子宮頸部間質のリンパ球・マクロファージ 上皮： 副腎皮質、大脳上衣細胞、乳腺、消化管粘膜（食道・胃・小腸・結腸）、腎尿細管、肝細胞・胆管、肺細胞、気管支/細気管支・下位気管支腺、卵巣生殖上皮細胞、卵管粘膜、膵臓腺房・腺管、胎盤栄養膜細胞、前立腺、骨盤部尿道、唾液腺腺房・腺管、皮膚表皮・付属器、脊髄上衣細胞、胸腺ハッサル小体、甲状腺濾胞・濾胞周縁細胞、扁桃表面粘膜、尿管粘膜、膀胱、子宮内膜・子宮頸部表面粘膜・子宮腺 内皮： 副腎、大脳・小脳、食道、心臓、リンパ節、卵管、末梢神経、胎盤、唾液腺、皮膚、脊髄、甲状腺、尿管、膀胱、子宮頸部 中皮： 胃・脾臓中皮 紡錘/樹状細胞： 副腎被膜・間質、骨髄間質、大脳髄膜、小腸・結腸固有層、卵巣間質、脊髄髄膜、胸腺間質、扁桃間質 タンパク質様物質（血清漏出性）： 血管内・血管隣接実質・間質組織 その他の部位： 消化管（食道・胃・小腸・結腸）筋層間神経叢、食道マイスナー神経叢、腎臓糸球体係蹄細胞、卵巣顆粒膜細胞、膵臓 β 細胞、上皮小体主細胞、末梢神経軸索、下垂体内分泌細胞、下垂体細胞、胎盤脱落膜細胞、精巢精原細胞	4.2.3.7.7.1

5.8.2 免疫毒性評価

本薬のカニクイザルを用いた 39 週間反復投与毒性試験（5.2 項参照）において、免疫フェノタイプリング、血液学的検査、免疫系組織の病理組織学的検査及び T 細胞依存性反応が実施又は評価され、本薬投与

による影響は認められなかった。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 動脈における炎症性変化について

申請者は、本薬をカニクイザルへ反復投与した場合に認められた全身性の動脈における炎症性変化について、以下の点から種特異的な免疫原性に起因する可能性が高いが、本薬に対する抗体産生以外の原因である可能性も否定できない旨を説明している。

- IFNAR 欠損マウスでは、動脈に影響は認められず (Proc Natl Acad Sci 1995; 92: 12284-8、Science 1994; 264: 1918-21)、IFN α に対する抗体 (MEDI-545、sifalimumab) のカニクイザル 1 年間反復投与毒性試験でも血管に炎症性病変は認められていない。
- 投与期間及び回復期間終了後に動脈に炎症が認められた個体について、本薬に対する免疫原性の評価は陰性であり、動脈の炎症性変化との明確な関連性を示す試験成績は得られていない。
- 投与期間終了後に動脈の炎症が認められた個体について、腎臓で補体成分 C3b 陽性が認められたことから免疫複合体産生の可能性が示唆される。
- 臨床試験における有害事象の発現状況から、ヒトの血管において、本薬投与に関連した炎症誘発を示唆する所見は認められていない (7.R.3 項参照)。

機構は、本薬の毒性試験で認められた動脈における炎症性変化について、免疫原性の関与も含め、その発生原因は現時点で明確になっておらず、ヒトへの外挿性について慎重な検討が必要と判断する。現時点までに得られている臨床試験成績からは、本剤投与による非 SLE 性の血管炎の発現は示唆されていないが (表 39 及び表 40)、製造販売後の調査等により SLE によらない血管炎の発現について引き続き検討し、得られた情報を臨床現場へ適切に提供する必要があると考える。

5.R.2 悪性腫瘍への影響について

申請者は、文献にて報告されているげっ歯類における IFNAR シグナル遮断による腫瘍増殖促進リスクに対するヒトへの安全性について以下のように説明している。

本剤の臨床試験では、悪性腫瘍の発現は本剤 300 mg 群とプラセボ群で同程度であり (表 39 及び表 40)、6 試験併合集団 (併合集団の定義については 7.R.3 項参照) の全体集団において、悪性腫瘍が認められた 14 例⁴⁾のうち 2 例以上に認められた事象は、非黒色腫皮膚癌 (7 例) 及び乳癌 (3 例) であった。非黒色腫皮膚癌は健康集団で最も多く認められる悪性腫瘍で、紫外線への曝露が関連することが知られており、乳癌は SLE 患者の大部分が女性であることによるものと考えられる。また、本剤の投与期間が長期となるに従い、悪性腫瘍の発現が増加する傾向も認められなかった⁵⁾。

現時点で、SLE 患者への本剤投与により悪性腫瘍の発現リスクが増加を示唆する試験成績は認められていないものの、SLE 患者では悪性腫瘍の発現頻度が一般集団と比較して高く (Leuk Res 2014; 38: 1067-71、Curr Opin Rheumatol 2015; 27: 454-60)、本剤投与により I 型 IFN シグナル伝達を長期間阻害することで悪性腫瘍の発現リスクが増加する可能性は否定できないことから、本剤投与による悪性腫瘍の発現について

⁴⁾ 6 試験併合集団において試験終了日までの試験期間中に悪性腫瘍が報告された例数。最終投与日から 28 日目までの投与期間中に報告された事象を対象とした表 39 及び表 40 とは異なる。

⁵⁾ 長期投与試験併合集団における悪性腫瘍の曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数は、300 mg 群で 1 年目 : 0.9、2 年目 : 0.4、3 年目 : 0、4 年以上 : 0、プラセボ群で 1 年目 : 0.9、2 年目 : 1.0、3 年目 : 0、4 年以上 : 0 であった。

添付文書において注意喚起を行う予定である。また、海外において SLE 患者に本剤を投与した場合の非介入多施設共同コホート研究を実施し、本剤治療 5 年間の悪性腫瘍のリスクに関する評価を行う予定であり、本邦においても特定使用成績調査を実施し、定期的に安全対策の見直しについて検討するとともに、得られた成績を医療現場へ必要に応じて提供する予定である。

機構は、現時点では本剤投与と悪性腫瘍発現との因果関係は明らかではないものの、本薬には非臨床において腫瘍増殖促進の潜在的なリスクが示唆されていることから、本剤投与による悪性腫瘍の発現について添付文書等で注意喚起する必要があると考える。また、臨床試験における腫瘍発生／増殖に関する情報は限られていることから、悪性腫瘍の発現について収集可能な製造販売後の調査等を実施し、海外で実施予定のコホート研究の成績も含め、悪性腫瘍の発現について引き続き検討を行うとともに、得られた成績を臨床現場へ適切に提供する必要があると考える。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血清中本薬濃度（定量下限：20 ng/mL）、血清中 ADA（検出感度：11.1～31.25 ng/mL）及び中和抗体（検出感度：115 ng/mL）は、電気化学発光法により測定された。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、健康成人及び SLE 患者を対象とした臨床試験成績、母集団薬物動態解析、曝露量一反応解析等が提出された。なお、特に記載のない限り、本剤の投与量は本薬としての用量を記載し、薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で示す。

6.2.1 健康成人における検討

6.2.1.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.1.1 : D3461C00006 試験〔2015 年 11 月～2016 年 5 月〕）

健康成人に本薬 300 mg 又は 600 mg を単回皮下又は静脈内投与したときの薬物動態パラメータは表 10 のとおりであった。300 mg 静脈内投与群 1 例で投与 85 日目に ADA の発現が認められた。

表 10 健康成人における単回投与時の薬物動態パラメータ

投与群	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (day)	AUC _{inf} (µg·day/mL)	CL/F 又は CL (L/day)	V _z /F 又は V _z (L)
300 mg SC	36.2±11.6 (6)	4.13 [4.02, 7.00] (6)	784.6±330.6 (6)	0.435±0.167 (6)	3.45±1.86 (6)
600 mg SC	63.9±20.5 (6)	7.00 [3.96, 8.95] (6)	1,828±680 (5)	0.375±0.158 (5)	5.12±0.83 (5)
300 mg IV	82.4±13.2 (6)	0.03 [0.03, 1.03] (6)	906.5±174.9 (6)	0.340±0.055 (6)	2.09±0.72 (6)

平均値±標準偏差（例数）、T_{max}は中央値〔範囲〕、V_z/F：見かけの分布容積、V_z：分布容積、IV：静脈内投与、SC：皮下投与

6.2.2 SLE 患者における検討

6.2.2.1 国内第 II 相試験（CTD 5.3.5.2.2 : D3461C00002 試験〔2012 年 4 月～2017 年 2 月〕）

日本人 SLE 患者に本薬 100、300 又は 1,000 mg を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータは表 11、4 週間隔で反復静脈内投与したときの最終投与後の薬物動態パラメータ及び血清中本薬濃度は表 12 及び表 13 のとおりであった。検討した用量範囲において、本薬の薬物動態は非線形であり、AUC は用量比を上回る増加が認められた。血清中本薬濃度は、300 mg 及び 1,000 mg 群では投与 12 週時までに定常状態に達し

たが、100 mg 群では投与 48 週までに定常状態に達しなかった。I 型 IFNGS スコア高値の患者は 15 例（100 mg 群 5/6 例、300 mg 群 5/5 例、1,000 mg 群 5/6 例）であり、当該患者における I 型 IFN 誘導遺伝子発現スコア⁶⁾のベースラインからの低下率は表 14 のとおりであった。100 mg 群 2/6 例、300 mg 群 1/5 例及び 1,000 mg 群 2/6 例に ADA の発現が認められ、このうち 100 mg 群 1 例及び 1,000 mg 群 1 例では本薬投与後に ADA の発現が認められた。

表 11 日本人 SLE 患者における本薬単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ

投与群	C _{max} (µg/mL)	AUC _{last} (µg·day/mL)	AUC _{inf} (µg·day/mL)	t _{1/2} (day)	CL (L/day)
100 mg	42.4±11.3 (6)	224.6±39.1 (6)	231.7±40.5 (6)	3.77±1.42 (6)	0.445±0.091 (6)
300 mg	75.5±9.5 (5)	702.2±262.5 (5)	786.2±280.2 (5)	5.97±2.63 (5)	0.417±0.129 (5)
1,000 mg	259.2±50.6 (6)	3,179±444 (6)	4,351±588 (6)	15.9±2.6 (6)	0.234±0.033 (6)

平均値±標準偏差（例数）

表 12 日本人 SLE 患者における本薬反復静脈内投与時（最終投与後）の薬物動態パラメータ

投与群	C _{ss,max} (µg/mL)	AUC _τ (µg·day/mL)	t _{1/2} (day)	CL _{ss} (L/day)
100 mg	23.4, 26.6 (2)	124.6, 180.0 (2)	2.53, 4.75 (2)	0.556, 0.803 (2)
300 mg	95.7±24.6 (5)	1,036±488 (5)	5.33±1.28 (5)	0.356±0.181 (5)
1,000 mg	414.3±82.1 (3)	5,815±2,164 (3)	15.52±8.83 (3)	0.194±0.089 (3)

平均値±標準偏差（例数）、C_{ss}：定常状態における血清中濃度

表 13 日本人 SLE 患者における本薬反復静脈内投与時の血清中本薬濃度（µg/mL）

投与群	体重 (kg)	投与 4 週時	投与 8 週時	投与 12 週時	投与 16 週時	投与 24 週時	投与 48 週時
100 mg	52.8±4.3 (6)	0.02 (6)	0.03±0.02 (6)	0.28±0.41 (4)	0.03±0.02 (5)	0.02, 0.08 (3)	0.38 (2)
300 mg	61.6±11.0 (5)	4.22±5.45 (3)	8.24±11.03 (3)	9.20±8.74 (4)	12.01±14.40 (3)	15.18±12.48 (3)	14.82±12.74 (5)
1,000 mg	51.7±4.9 (6)	51.50±9.33 (5)	89.90±23.34 (4)	100.9, 128.6 (2)	117.4±36.2 (4)	111.8±48.7 (4)	99.44±51.72 (3)

平均値±標準偏差又は個別値（例数）、例数には定量下限未満であったデータを含む。

表 14 I 型 IFN 誘導遺伝子発現スコアのベースラインからの低下率（%、I 型 IFNGS スコア高値集団）

投与群	投与 4 週時	投与 12 週時	投与 24 週時	投与 36 週時	投与 48 週時
100 mg	-10.2±38.0 (5)	8.0±59.7 (4)	-46.4±50.2 (4)	-13.9±83.5 (4)	64.2±37.1 (4)
300 mg	20.7±67.2 (3)	57.1±32.3 (4)	73.6±29.1 (3)	90.2±10.8 (3)	84.3±21.3 (3)
1,000 mg	96.8±1.9 (4)	97.7±1.9 (3)	95.4±3.5 (4)	94.2±5.5 (3)	96.2±2.0 (3)

平均値±標準偏差（例数）

6.2.2.2 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1.1：CD-IA-MEDI-546-1013 試験〔2012 年 1 月～2015 年 4 月〕）

外国人 SLE 患者に本薬 300 若しくは 1,000 mg 又はプラセボを 4 週間隔で反復静脈内投与したときの血清中本薬濃度は表 15 のとおりであった。I 型 IFNGS スコア高値の患者における I 型 IFN 誘導遺伝子発現スコアのベースラインからの低下率は表 16 のとおりであり、いずれの投与群でも I 型 IFN 誘導遺伝子発現スコアの低下が認められた。300 mg 群 6.1%（6/98 例）、1,000 mg 群 2.9%（3/105 例）、プラセボ群 4.0%（4/100 例）に ADA の発現が認められ、このうち 300 mg 群 5 例、1,000 mg 群 1 例、プラセボ群 3 例では本薬投与後に ADA の発現が認められた。

⁶⁾ 本剤投与による I 型 IFN シグナル伝達阻害の影響を評価するため、I 型 IFN により確実に誘導される 21 遺伝子（Arthritis Rheum 2009; 60: 1785-96）の発現量に基づき算出された。

表 15 外国人 SLE 患者における本薬反復静脈内投与時の血清中本薬濃度 (µg/mL)

投与群	体重 (kg)	I 型 IFNGS スコア	投与 4 週時	投与 24 週時	投与 52 週時
300 mg	69.5±17.2 (99)	高値	6.82±5.31 (72)	17.0±11.5 (67)	22.0±14.9 (62)
		低値	11.5±7.38 (23)	23.3±16.0 (20)	28.3±16.6 (21)
1,000 mg	70.7±17.3 (104)	高値	43.3±24.7 (75)	95.7±50.6 (66)	139±80.2 (52)
		低値	57.5±21.7 (24)	154±68.3 (21)	197±101 (19)

平均値±標準偏差 (例数)

表 16 I 型 IFN 誘導遺伝子発現スコアのベースラインからの低下率 (%、I 型 IFNGS スコア高値集団)

投与群	投与 4 週時	投与 12 週時	投与 24 週時	投与 36 週時	投与 48 週時
プラセボ	-0.8±44.7 (68)	-5.4±44.4 (63)	-17.1±67.6 (56)	-9.9±49.8 (50)	-13.8±45.5 (49)
300 mg	70.2±40.0 (66)	72.6±34.4 (62)	77.4±30.7 (60)	74.0±41.3 (60)	79.4±28.8 (59)
1,000 mg	82.1±16.1 (73)	79.4±40.4 (72)	88.1±10.3 (66)	86.1±15.6 (61)	87.8±8.4 (53)

平均値±標準偏差 (例数)

6.2.2.3 国際共同Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.2 : D3461C00004 試験 [2015 年 7 月～2018 年 ■ 月])

日本人及び外国人 SLE 患者に本剤 300 mg 又はプラセボを 4 週間隔で反復静脈内投与したときの血清中本薬濃度は表 17 のとおりであり、I 型 IFNGS スコア高値の患者では、低値の患者と比較して血清中本薬濃度が低い傾向が認められた。また、I 型 IFNGS スコア高値の患者における I 型 IFN 誘導遺伝子発現スコアのベースラインからの低下率は図 1 のとおりであった。300 mg 群 4.4% (8/180 例) プラセボ群 11.0% (20/182 例) に ADA の発現が認められ、このうち 300 mg 群 1 例、プラセボ群 10 例では本薬投与後に ADA の発現が認められた。300 mg 群では中和抗体の発現は認められなかった。

表 17 SLE 患者における本薬反復静脈内投与時の血清中本薬濃度 (µg/mL)

投与群	対象集団	体重 (kg)	I 型 IFNGS スコア	投与 12 週時	投与 24 週時	投与 36 週時	投与 52 週時
300 mg	全体	71.6±18.7 (180)	高値	17.0±14.7 (144)	21.4±17.2 (136)	23.2±23.0 (131)	23.0±19.7 (121)
			低値	26.1±29.6 (29)	26.0±19.0 (29)	26.8±18.8 (28)	21.5±19.6 (24)
	日本人	57.1±11.1 (24)	高値	21.9±12.3 (22)	32.0±15.0 (21)	33.3±15.4 (21)	38.6±16.4 (21)
			低値	44.4, 56.0 (2)	30.9, 72.2 (2)	21.8, 68.0 (2)	22.8, 76.6 (2)

平均値±標準偏差又は個別値 (例数)

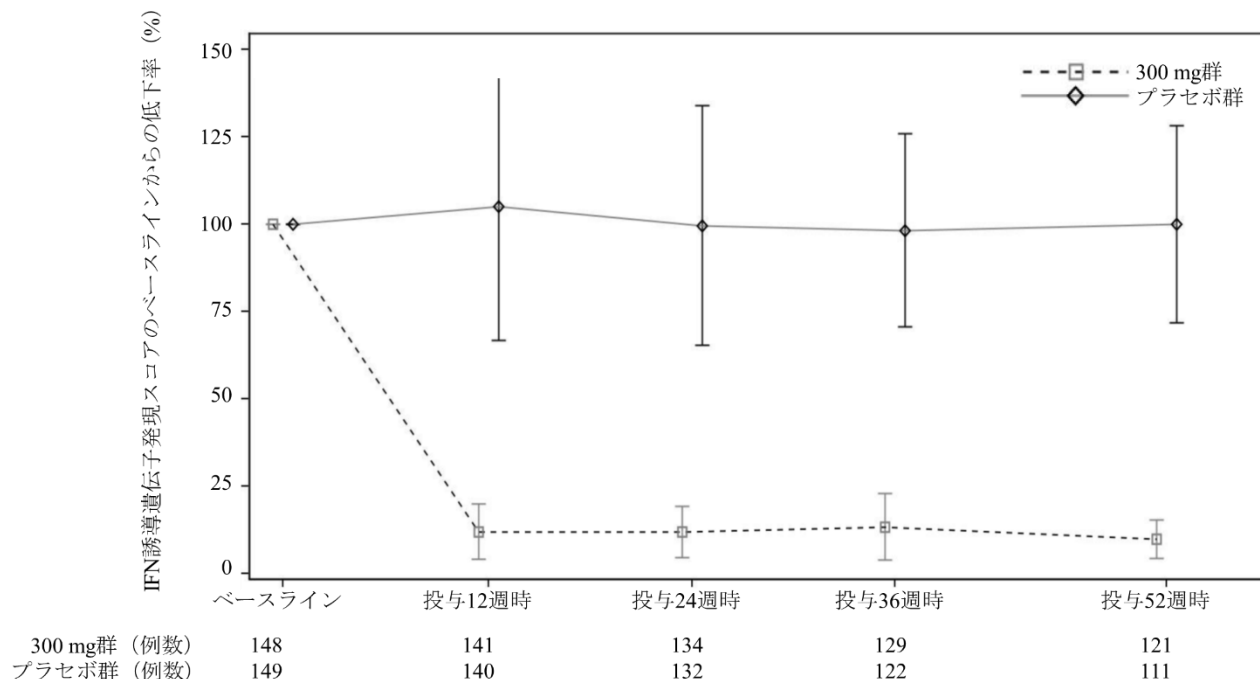


図 1 I 型 IFN 誘導遺伝子発現スコアのベースラインからの低下率 (I 型 IFNGS スコア高値集団)

6.2.2.4 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.3：D3461C00005 試験〔2015 年 6 月～2018 年 7 月〕）

外国人 SLE 患者に本剤 150 mg 若しくは 300 mg 又はプラセボを 4 週間隔で反復静脈内投与したときの血清中本薬濃度は表 18 のとおりであり、I 型 IFNGS スコア高値の患者では、低値の患者と比較して血清中本薬濃度が低い傾向が認められた。また、I 型 IFNGS スコア高値の患者における I 型 IFN 誘導遺伝子発現スコアのベースラインからの低下率は図 2 のとおりであった。150 mg 群 7.5% (7/93 例)、300 mg 群 9.5% (17/179 例)、プラセボ群 8.2% (15/184 例) に ADA の発現が認められ、このうち 150 mg 群 2 例、300 mg 群 5 例、プラセボ群 7 例では本薬投与後に ADA の発現が認められた。本薬群における中和抗体の発現は、150 mg 群 1 例及び 300 mg 群 2 例に認められた。

表 18 外国人 SLE 患者における本薬反復静脈内投与時の血清中本薬濃度 (µg/mL)

投与群	体重 (kg)	I 型 IFNGS スコア	投与 12 週時	投与 24 週時	投与 36 週時	投与 52 週時
150 mg	73.6±19.5 (93)	高値	1.35±2.76 (66)	1.76±3.37 (66)	2.00±3.89 (60)	1.93±4.23 (61)
		低値	4.52±4.66 (14)	4.53±5.32 (13)	4.28±3.52 (10)	5.36±6.30 (13)
300 mg	75.4±20.3 (180)	高値	15.9±11.7 (132)	19.7±16.0 (127)	20.2±15.7 (121)	19.6±15.3 (107)
		低値	29.8±27.3 (31)	28.0±18.5 (28)	29.2±15.7 (27)	31.4±20.4 (23)

平均値±標準偏差 (例数)

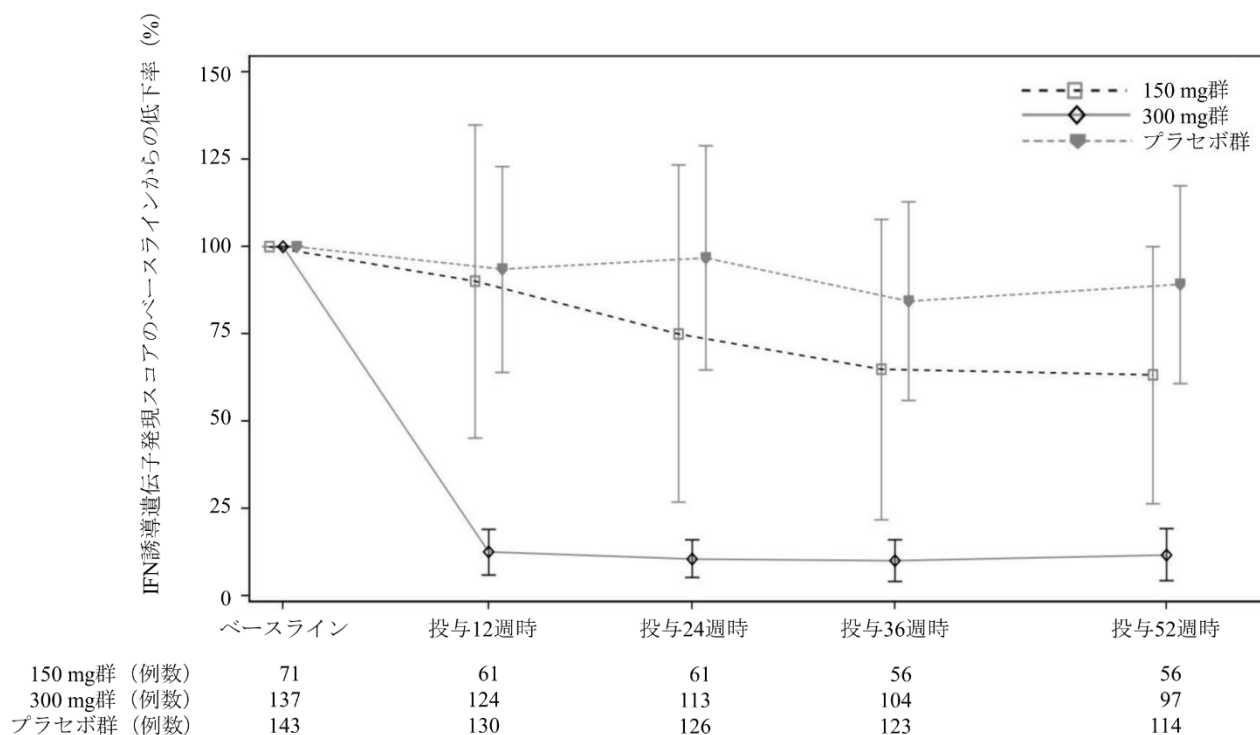


図 2 I 型 IFN 誘導遺伝子発現スコアのベースラインからの低下率 (I 型 IFNGS スコア高値集団)

6.2.3 母集団薬物動態解析及び曝露量－反応解析

6.2.3.1 母集団薬物動態解析（CTD 5.3.3.5.1）

健康成人及び SLE 患者を対象とした国内外の臨床試験 5 試験⁷⁾から得られた血清中本薬濃度データ (670 例、6,049 測定点⁸⁾) を用いて、母集団薬物動態解析 (NONMEM version 7.3 以上) が実施された。本薬の薬

⁷⁾ 健康成人を対象とした臨床試験 (D3461C00006 試験) の静脈内投与群及び SLE 患者を対象とした臨床試験 (第Ⅱ相試験 [D3461C00002 試験及び CD-IA-MEDI-546-1013 試験] 及び第Ⅲ相試験 [D3461C00004 試験及び D3461C00005 試験])

⁸⁾ このうち、D3461C00004 試験の 180 例、1,129 測定点については外部検証に用いられた。

物動態は、時間依存的な線形 CL 及び標的介在性の消失（非線形 CL）を並立する 1 次消失の 2-コンパートメントモデルにより記述され、共変量探索⁹⁾の結果、CL に対して体重及び I 型 IFNGS スコアを、中央コンパートメントの分布容積 (V_c) に対して体重を共変量としたモデルが最終モデルとされた。最終モデルにより推定された本薬単回静脈内投与時の血清中本薬濃度の推移は図 3 のとおりであり、150 mg 以下の用量で血清中本薬濃度は 28 日以内に急速に低下し、4 週間に 1 回投与の用法では適切な曝露量は得られないことが予測された。また、最終モデルにより推定された、本薬投与 24 週時（4 週間隔静脈内投与）の血清中本薬濃度は表 19 のとおりであり、150 mg 投与では 300 mg 及び 1,000 mg 投与と比較して血清中本薬濃度が定量下限値を下回る患者の割合が多いこと及び 300 mg 以上の投与量で持続的な血清中本薬濃度が得られることが予測された。

また、I 型 IFNGS スコア及び体重が本薬の CL に有意な影響を及ぼす共変量とされたが、臨床試験において、いずれも臨床的に意義のある影響は認められず、用量調節は不要とされた。

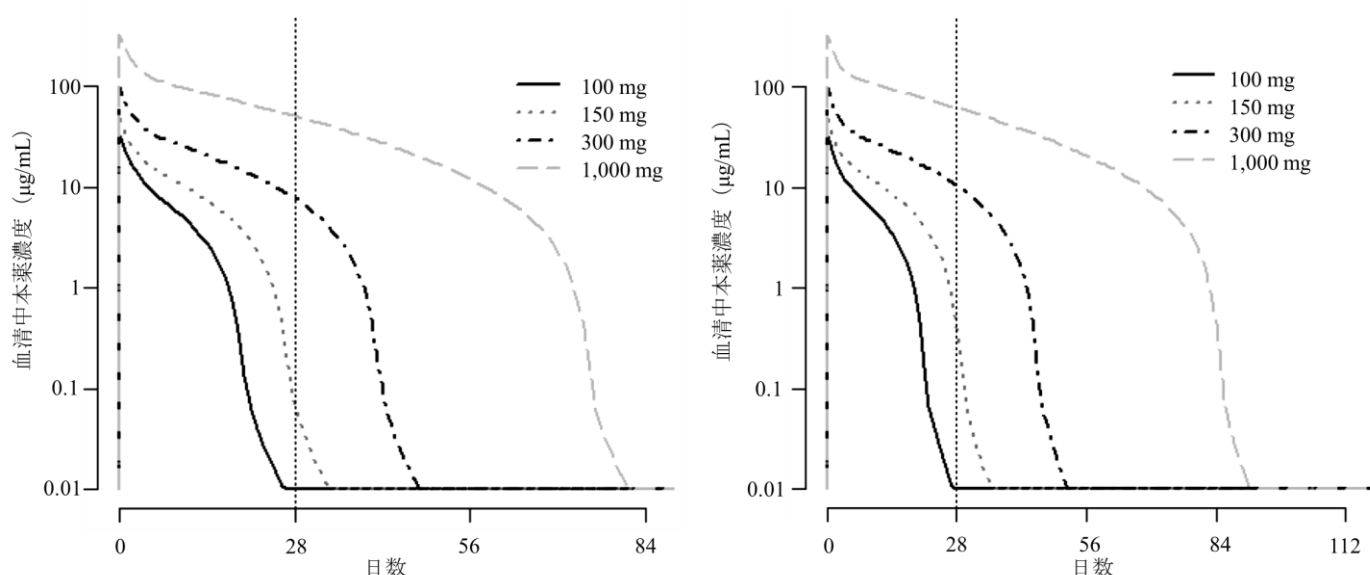


図 3 最終モデルにより推定された本薬を単回静脈内投与したときの血清中本薬濃度の推移
(体重 70 kg、左図：I 型 IFNGS スコア高値集団、右図：I 型 IFNGS スコア低値集団)

表 19 本薬投与 24 週時（4 週間隔静脈内投与）における推定血清中本薬濃度 (µg/mL)

投与量	150 mg		300 mg		1,000 mg	
I 型 IFNGS スコア	高値	低値	高値	低値	高値	低値
本薬濃度の中央値 [95%PI]	0.2 [<BLQ, 17.1]	1.8 [<BLQ, 23.4]	15.3 [0.02, 54.4]	23.3 [0.03, 70.7]	102.9 [26.8, 255.5]	142.7 [43.7, 320.8]
BLQ の割合 (%)	33.0	27.0	2.7	1.8	0	0

BLQ：定量下限未満、PI：予測区間

6.2.3.2 曝露量－反応解析 (CTD 5.3.5.3.5)

SLE 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（D3461C00004 試験）及び海外第Ⅲ相試験（D3461C00005 試験）の被験者（813 例）から得られた有効性及び安全性データ、並びに母集団薬物動態解析（6.2.3.1 項参照）の最終モデルにより得られた個別の平均血清中本薬濃度 (C_{avg}) データを用いて、有効性及び安全性に係る

⁹⁾ 共変量として CL に対して I 型 IFNGS スコア、体重、eGFR、年齢、総ビリルビン及びアルブミンが、中央コンパートメントの分布容積 (V_c) に対して体重が、I 型 IFN 受容体のベースライン値 (R_0) に対して I 型 IFNGS スコアが検討された。

曝露量－反応解析が実施された。有効性について、本剤 300 mg の 4 週間隔反復静脈内投与時の四分位別曝露量の解析結果は図 4 のとおりであり、投与 52 週時における BICLA 達成率及び SRI (4) 達成率について、本薬群がプラセボ群を一貫して上回る傾向が認められた。安全性について、特定の有害事象¹⁰⁾の発現と本薬曝露量との関連が検討され、帯状疱疹、注入に伴う反応及び過敏症反応について、プラセボ群と比較して本薬群で有害事象の発現割合は高い傾向が認められたが、150 mg 群及び 300 mg 群の用量間では発現割合は同程度であり、曝露量と発現頻度に関連は認められなかった。また、同様の解析が海外第Ⅱ相試験 (CD-IA-MEDI-546-1013 試験) の安全性データを用いて実施され、1,000 mg 群における帯状疱疹の発現割合は 300 mg 群と比較して高い傾向が認められた。

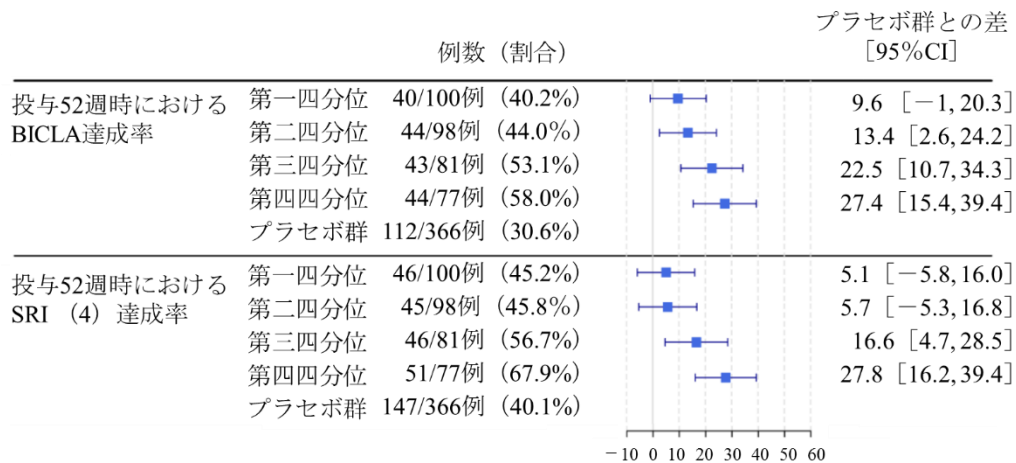


図 4 本薬 300 mg の 4 週間隔静脈内投与時の有効性に係る曝露量－反応解析

6.2.4 薬物相互作用

薬物相互作用を検討する臨床試験は実施されていない。申請者は、炎症性サイトカインは、CYP450 酵素活性を抑制し、CYP450 の基質となる低分子薬の代謝能を低下させる可能性があるが (Annu Rev Pharmacol Toxicol 2006; 46: 123-49)、これまでに SLE 患者において薬物代謝酵素活性が大きく変化することを示唆する研究報告 (文献) は認められておらず、本剤投与により併用薬の用量調節を必要とするような CYP450 酵素活性の変化が引き起こされる可能性は低いと判断している。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 薬物動態の民族差について

申請者は、本薬の薬物動態における民族差について、以下のように説明している。

国際共同第Ⅲ相試験 (D3461C00004 試験) における日本人及び外国人 SLE 患者の血清中本薬濃度 (本剤 300 mg、4 週間隔、静脈内投与) は表 17 のとおりであり、全体集団と比較して日本人部分集団で高い傾向が認められたが、日本人被験者の体重が軽いことによるものと考えられる。また、母集団薬物動態解析の結果 (6.2.3.1 項参照)、人種は本薬の CL に影響せず、体重で補正した CL は日本人と日本人以外の被験者で同程度であった (図 5)。

以上より、本薬の薬物動態に明らかな民族差はないものと考えられる。

¹⁰⁾ 帯状疱疹、日和見感染を除く重篤な感染症、過敏症、アナフィラキシー、注入に伴う反応及び悪性腫瘍について検討された。

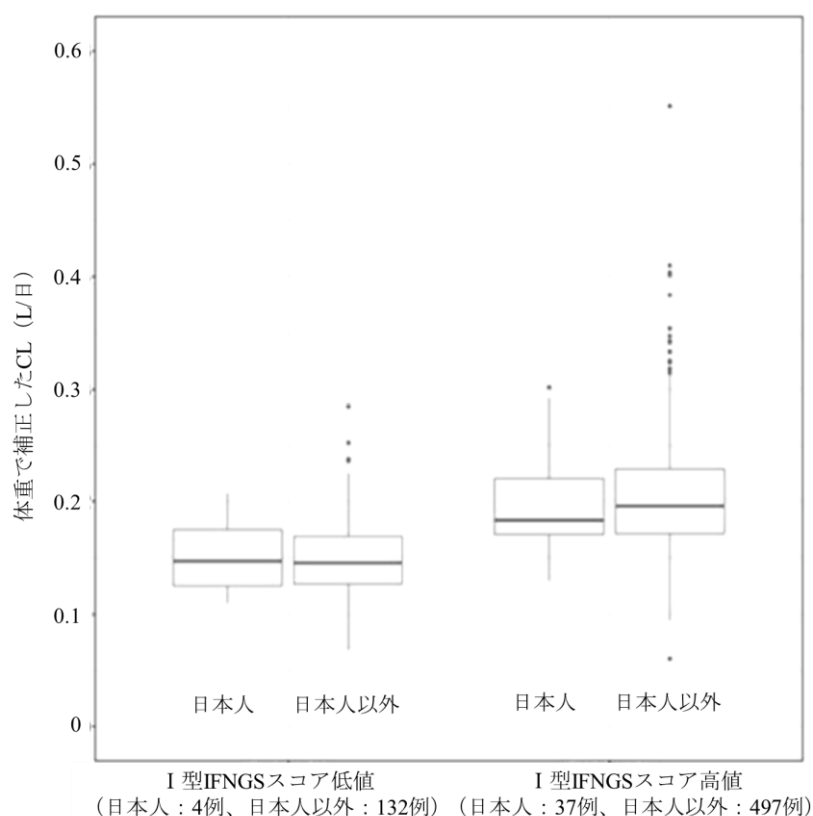


図5 被験者の体重で補正したクリアランス

機構は、以上の説明を了承し、本邦から参加した国際共同試験成績を本剤の有効性及び安全性の根拠として用いることについて、薬物動態の観点から特段の問題は示唆されていないと考える。

6.R.2 ADA について

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

SLE 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（D3461C00004 試験）及び海外第Ⅲ相試験（D3461C00005 試験）の本剤 300 mg 投与例のうち、ADA が評価可能な 359 例において、ADA 陽性例は 7.0%（25 例）であり、このうち 6 例は本剤投与後に ADA の発現が（TE-ADA 陽性）認められ、1 例で中和抗体の発現が認められた。ADA 発現区分別の血清中本薬濃度は表 20、有効性評価項目の成績は表 21、有害事象の発現状況は表 22 のとおりであった。ADA 陽性例数は非常に限られていることから、ADA 及び中和抗体の発現が本剤の薬物動態、有効性及び安全性に及ぼす影響について結論付けることは困難である。

表 20 ADA 発現区分別の血清中本薬濃度 (µg/mL、第Ⅲ相試験 300 mg 投与例)

ADA 発現区分	例数	投与 12 週時	投与 24 週時	投与 36 週時	投与 52 週時
ADA 陰性	332	18.9±17.8 (315)	22.0±17.2 (302)	23.2±19.7 (290)	22.6±18.5 (255)
ADA 陽性	25	14.4±11.5 (20)	16.6±15.4 (20)	18.0±14.8 (19)	17.9±16.2 (21)
TE-ADA 陽性	6	8.92±9.85 (5)	13.5±16.6 (5)	18.5±17.1 (4)	11.2±11.7 (4)
TE persistent ADA 陽性	4	8.02±9.29 (3)	13.5±19.3 (3)	4.22, 40.6 (2)	0.16, 17.6 (2)
中和抗体陽性	1	BLQ (1)	—	—	—

平均値±標準偏差又は個別値 (例数)、BLQ：定量下限未満、—：データなし

TE-ADA 陽性：ベースライン (BL) で陰性／欠測かつ BL 後に陽性

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

表 21 ADA 発現区分別の本剤の有効性 (第Ⅲ相試験 300 mg 投与例)

ADA 発現区分	例数	投与 52 週時	
		BICLA 達成率	SRI (4)達成率
ADA 陰性	334	48.4 (162)	52.6 (176)
ADA 陽性	25	36.2 (9)	48.3 (12)
TE-ADA 陽性	6	45.9 (3)	61.1 (4)
TE persistent ADA 陽性	4	23.2 (1)	46.4 (2)
中和抗体陽性	1	0	0

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

表 22 ADA 発現区分別の本剤の安全性 (第Ⅲ相試験 300 mg 投与例)

	ADA 陰性 (334 例)	ADA 陽性 (25 例)	TE-ADA 陽性 (6 例)	TE persistent ADA 陽性 (4 例)	中和抗体陽性 (1 例)
全有害事象	89.2 (298)	88.0 (22)	83.3 (5)	75.0 (3)	100 (1)
重篤な有害事象	12.6 (42)	4.0 (1)	0	0	0
中止に至った有害事象	4.5 (15)	12.0 (3)	16.7 (1)	25.0 (1)	100 (1)
副作用	37.7 (126)	32.0 (8)	16.7 (1)	25.0 (1)	100 (1)
過敏症	3.6 (12)	0	0	0	0
注入に伴う反応	11.7 (39)	8.0 (2)	0	0	0

% (例数)

機構は、以下のように考える

限られた ADA 陽性例の成績から、ADA や中和抗体の発現が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響について結論付けることは困難であるが、ADA の発現により本薬の曝露量の低下傾向が認められていることから、ADA の発現が本薬の薬物動態及び有効性に影響を及ぼす可能性は否定できない。本剤の臨床試験における ADA の発現状況並びに ADA 発現による血清中本薬濃度、有効性及び安全性に対する影響について添付文書等で適切に情報提供するとともに、製造販売後においても ADA の発現による影響について引き続き注視し、得られた情報を速やかに医療現場へ提供する必要がある。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な評価資料として、表 23 に示す 4 試験の成績が提出された。

表 23 有効性及び安全性に関する主な評価資料

実施地域	試験名	相	対象患者	被験者数	用法・用量の概略 (全て静脈内投与)	主な評価項目 【主要評価項目】
海外	CD-IA-MEDI-546-1013 試験 (1013 試験)	II	標準治療で効果不十分な SLE 患者	①100 ②104 ③103	①本薬 300 mg Q4W ②本薬 1,000 mg Q4W ③プラセボ 試験薬投与期間：52 週間	有効性 【投与 24 週時における OCS 減量を伴う SRI (4)達成率】 安全性
国際共同	D3461C00004 試験 (04 試験)	III	標準治療で効果不十分な SLE 患者	①181 ②184	①本剤 300 mg Q4W ②プラセボ 試験薬投与期間：52 週間	有効性 【投与 52 週時における BICLA 達成率】 安全性
海外	D3461C00005 試験 (05 試験)	III	標準治療で効果不十分な SLE 患者	① 93 ②180 ③184	①本剤 150 mg Q4W ②本剤 300 mg Q4W ③プラセボ 試験薬投与期間：52 週間	有効性 【投与 52 週時における SRI (4)達成率】 安全性
国際共同	D3461C00009 試験 (09 試験)	III	04 試験又は 05 試験を完了した SLE 患者	①445 ②114	①本剤 300 mg Q4W ②プラセボ 試験薬投与期間：156 週間	安全性 有効性

7.1 第Ⅱ相試験

7.1.1 標準治療で効果不十分な SLE 患者を対象とした海外試験 (CTD 5.3.5.1.1 : CD-IA-MEDI-546-1013 試験 [2012 年 1 月～2015 年 4 月]、以下「1013 試験」)

標準治療で効果不十分な SLE 患者 (表 24) (目標例数 300 例 [各群 100 例]) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が、米国、ペルー、コロンビア等の 15 の国又は地域で実施された。

表 24 主な選択・除外基準

<主な選択基準> - スクリーニングの 24 週以上前に SLE と診断されている。 - ACR の SLE 分類基準 (Arthritis Rheum 1982; 25: 1271-7) の 11 項目中 4 項目以上を満たし、かつ以下①又は②のいずれかを満たす。 - スクリーニング時に中央検査機関での免疫蛍光分析 (IFA) による抗核抗体 (ANA) 力価が 1:80 以上で陽性 - スクリーニング時に中央検査機関の測定による抗 dsDNA 抗体又は抗 Sm 抗体が正常値よりも高値 - スクリーニング時の SLEDAI-2K スコアが 6 点以上、かつ Clinical SLEDAI-2K スコア (SLEDAI-2K スコアから臨床検査や尿検査に基づくポイントを除外したスコア) が 4 点以上 - Day 1 より前の時点で BILAG-2004 でカテゴリー A スコアが 1 器官以上又はカテゴリー B スコアが 2 器官以上が確認されている。 - スクリーニング時の PGA スコアが 1.0 以上 - 以下の①又は②のいずれかに該当する。 - OCS について、同意取得の 2 週以上前から Day 1 (無作為化日) まで 40 mg/日 (プレドニゾン相当量、以下同様^{a)}) 以下であり、かつ Day 1 の 2 週以上前から一定用量で投与されている。 - アザチオプリン (200 mg/日以下)、抗マラリア薬 (クロロキン、ヒドロキシクロロキン、キナクリン等)、ミコフェノール酸モフェチル/ミコフェノール酸 (2 g/日以下) 又はメトトレキサート (経口・皮下・筋肉内投与、25 mg/週以下) を同意取得の 12 週以上前から Day 1 まで使用し、かつ同意取得の 8 週以上前から一定用量で投与されている。 - Day 1 の Clinical SLEDAI-2K スコアが 4 点以上 - スクリーニング時に活動性結核の既往歴がない、若しくは潜在性結核の既往歴がない又は潜在性結核に対する適切な治療を終了した記録がある 18 歳以上 65 歳以下 <主な除外基準> - 活動性の重症又は不安定な SLE 神経精神症状を有する。 - SLE による活動性で重症の腎疾患又は不安定な腎疾患を有する (スクリーニング前 8 週以内)。 - 混合性結合組織病と診断されている (同意取得前 1 年以内)、又はびらん性関節炎若しくは全身性強皮症と SLE のオーバーラップ症候群の既往を有する。 - 重症の抗リン脂質抗体症候群 (同意取得前 1 年以内)、SLE 以外の炎症性関節又は皮膚疾患 (SLE の疾患活動性の評価に影響を及ぼす可能性がある場合)、若しくは SLE に関連しない臨床的に重大な血管炎症候群に現在罹患している又は既往を有する。

a) 本邦ではプレドニゾロンが使用されているため、本邦から参加した試験ではプレドニゾンはプレドニゾロンと読み替えられた。

用法・用量は、本薬 300 mg、1,000 mg 又はプラセボを 4 週間隔で 52 週間点滴静注することとされ、Day 1～113 及び Day 169～309 において可能な限り OCS を減量することとされた。

無作為化¹¹⁾された 307 例（300 mg 群 100 例、1,000 mg 群 104 例、プラセボ群 103 例）のうち、治験薬が投与されなかった 2 例（300 mg 群 1 例、プラセボ群 1 例）を除く 305 例が安全性解析対象集団¹²⁾（300 mg 群 99 例、1,000 mg 群 105 例、プラセボ群 101 例）とされた。このうち、主要評価項目のベースラインが測定された全例が mITT 集団（300 mg 群 99 例、1,000 mg 群 104 例、プラセボ群 102 例）とされ、mITT 集団が有効性解析対象集団とされた。

中止例は、300 mg 群 16.0%（16/100 例）、1,000 mg 群 18.3%（19/104 例）、プラセボ群 25.2%（26/103 例）に認められ、主な中止理由は、同意撤回（300 mg 群 3.0% [3/100 例]、1,000 mg 群 7.7% [8/104 例]、プラセボ群 10.7% [11/103 例]）、追跡不能（300 mg 群 2.0% [2/100 例]、1,000 mg 群 1.9% [2/104 例]）及びプラセボ群 3.9% [4/103 例]）であった。

有効性の主要評価項目である投与 24 週時（Day 169）における OCS 減量¹³⁾を伴う SRI(4)達成率は、表 25 のとおりであった。

表 25 投与 24 週時における OCS 減量を伴う SRI(4)達成率（mITT 集団、NRI）

		300 mg 群	1,000 mg 群	プラセボ群
全体集団	OCS 減量を伴う SRI(4)達成率	34.3 (34/99)	28.8 (30/104)	17.6 (18/102)
	プラセボ群に対するオッズ比 [90%CI] ^{a)}	2.38 [1.33, 4.26]	1.94 [1.08, 3.49]	
I 型 IFNGS スコア 高値集団	OCS 減量を伴う SRI(4)達成率	36.0 (27/75)	28.2 (22/78)	13.2 (10/76)
	プラセボ群に対するオッズ比 [90%CI] ^{a)}	3.55 [1.72, 7.32]	2.65 [1.27, 5.53]	
I 型 IFNGS スコア 低値集団	OCS 減量を伴う SRI(4)達成率	29.2 (7/24)	30.8 (8/26)	30.8 (8/26)
	プラセボ群に対するオッズ比 [90%CI] ^{a)}	0.96 [0.34, 2.74]	1.04 [0.37, 2.88]	

%（例数）

a) 無作為化時の層別因子を用いたロジスティック回帰モデル

有害事象は、300 mg 群 84.8%（84/99 例）、1,000 mg 群 85.7%（90/105 例）、プラセボ群 77.2%（78/101 例）に認められ、主な事象は表 26 のとおりであった。

死亡は、1,000 mg 群 1 例（大腸炎）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、300 mg 群 16.2%（16/99 例）、1,000 mg 群 17.1%（18/105 例）、プラセボ群 18.8%（19/101 例）に認められ、このうち 300 mg 群 3 例（インフルエンザ、肺炎、胃腸炎／肺炎／虫垂炎／腹膜炎各 1 例）、1,000 mg 群 1 例（帯状疱疹）、プラセボ群 6 例（蜂巣炎、皮下組織膿瘍、敗血症性ショック／心内膜炎、高血圧性緊急症、回転性めまい、クリプトコッカス性髄膜炎各 1 例）については治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、300 mg 群 3.0%（3/99 例）、1,000 mg 群 9.5%（10/105 例）、プラセボ群 7.9%（8/101 例）に認められた。

副作用は、300 mg 群 21.2%（21/99 例）、1,000 mg 群 29.5%（31/105 例）、プラセボ群 24.8%（25/101 例）に認められた。

¹¹⁾ スクリーニング時の SLEDAI-2K スコア（10 点未満／10 点以上）、ベースラインにおける OCS の用量（10 mg/日未満／10 mg/日以上）及びスクリーニング時の I 型 IFNGS スコア（高値／低値）が層別因子とされた。

¹²⁾ プラセボ群に割り付けられた 1 例に誤って本薬 1,000 mg が 1 回投与されたため、当該被験者は安全性解析対象集団では 1,000 mg 群、mITT 集団ではプラセボ群とされた。

¹³⁾ OCS を Day 85 までに 10 mg/日かつ Day 1 の用量以下に減量し、それを Day 169 まで維持することと定義された。

表 26 いずれかの群で 5%以上認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	300 mg 群 (99 例)	1,000 mg 群 (105 例)	プラセボ群 (101 例)	事象名	300 mg 群 (99 例)	1,000 mg 群 (105 例)	プラセボ群 (101 例)
尿路感染	15 (15.2)	7 (6.7)	11 (10.9)	緊張性頭痛	5 (5.1)	0	0
上気道感染	13 (13.1)	11 (10.5)	10 (9.9)	下痢	4 (4.0)	8 (7.6)	4 (4.0)
頭痛	12 (12.1)	12 (11.4)	13 (12.9)	咳嗽	3 (3.0)	8 (7.6)	2 (2.0)
鼻咽頭炎	12 (12.1)	12 (11.4)	4 (4.0)	背部痛	3 (3.0)	4 (3.8)	5 (5.0)
気管支炎	7 (7.1)	9 (8.6)	4 (4.0)	高血圧	3 (3.0)	2 (1.9)	7 (6.9)
咽頭炎	7 (7.1)	2 (1.9)	1 (1.0)	疲労	3 (3.0)	2 (1.9)	6 (5.9)
インフルエンザ	6 (6.1)	8 (7.6)	2 (2.0)	注入に伴う反応	2 (2.0)	4 (3.8)	6 (5.9)
副鼻腔炎	6 (6.1)	6 (5.7)	3 (3.0)	悪心	1 (1.0)	7 (6.7)	4 (4.0)
带状疱疹	5 (5.1)	10 (9.5)	2 (2.0)	発熱	0	3 (2.9)	5 (5.0)
全身性エリテマトーデス	5 (5.1)	3 (2.9)	7 (6.9)	例数 (%)			

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 標準治療で効果不十分な SLE 患者を対象とした国際共同試験（CTD 5.3.5.1.2 : D3461C00004 試験 [2015 年 7 月～2018 年 ■ 月]、以下「04 試験」）

標準治療で効果不十分な SLE 患者（表 27）（目標例数 360 例 [各群 180 例]）を対象に、プラセボに対する本剤の優越性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が、日本、米国、メキシコ等の 15 の国又は地域で実施された。

表 27 主な選択・除外基準

<主な選択基準>

- 同意取得の 24 週以上前に ACR 1982 改訂基準（Arthritis Rheum 1982; 25: 1271-7）に基づき SLE と診断され、かつ以下①～③のいずれかを満たす。
 - スクリーニング時に中央検査機関での免疫蛍光分析（IFA）による抗核抗体（ANA）力価が 1:80 以上で陽性
 - スクリーニング時に中央検査機関の測定による抗 dsDNA 抗体が正常値よりも高値
 - スクリーニング時に中央検査機関の測定による抗 Sm 抗体が正常値よりも高値
- スクリーニング時に SLEDAI-2K スコアが 6 点以上、かつ Clinical SLEDAI-2K スコアが 4 点以上
- スクリーニング時に BILAG-2004 でカテゴリー A スコアが 1 器官以上又はカテゴリー B スコアが 2 器官以上
- スクリーニング時に PGA スコアが 1.0 以上
- 以下の①～③のいずれかに該当する。
 - 【標準治療が OCS のみ】OCS について、Day 1（無作為化日）の 8 週以上前から 7.5～40 mg/日であり、Day 1 の 2 週以上前から一定用量で投与されている。
 - 【標準治療として OCS 以外も使用】OCS について、同意取得の 2 週以上前から 40 mg/日以下であり、Day 1 の 2 週以上前から一定用量で投与されている。
 - アザチオプリン（200 mg/日以下）、抗マラリア薬（クロロキン、ヒドロキシクロロキン、キナクリン等）、ミコフェノール酸モフェチル（2 g/日以下）、ミコフェノール酸（1.44 g/日以下）、メトトレキサート（経口・皮下・筋肉内投与、25 mg/週以下）、又はミゾリビン（150 mg/日以下）を同意取得の 12 週以上前から使用し、かつ同意取得の 8 週以上前から Day 1 まで一定用量で投与されている。
- Day 1 の Clinical SLEDAI-2K スコアが 4 点以上
- スクリーニング来院時以前に活動性結核の既往歴がない、若しくは潜在性結核の既往歴がない又は潜在性結核に対する適切な治療を終了した記録がある
- 18 歳以上 70 歳以下

<主な除外基準>

- 活動性の重症又は不安定な SLE 神経精神症状を有する。
- SLE による活動性で重症の腎疾患を有する。
- 混合性結合組織病と診断されている（同意取得前 1 年以内）、又は全身性強皮症と SLE のオーバーラップ症候群の既往を有する。
- 劇症型又は重症の抗リン脂質抗体症候群（同意取得前 1 年以内）、SLE 以外の炎症性関節又は皮膚疾患（SLE の疾患活動性の評価に影響を及ぼす可能性がある場合）、若しくは SLE に関連しない臨床的に重大な血管炎症候群に現在罹患している又は既往を有する。
- 過去 6 カ月以内に自殺念慮〔危険度 4（能動的：手段、意志があるが、無計画）又は 5（能動的：手段、意志があり、計画的）〕の既往歴又は兆候がある。又はスクリーニング時又はベースライン時の C-SSRS による評価に基づく過去 12 カ月以内の自殺行為があった。

用法・用量は、本剤 300 mg 又はプラセボを 4 週間隔で 52 週間点滴静注することとされ、ベースライン時に 10 mg/日以上 OCS を使用している被験者は、投与 8 週時以降 40 週時まで、規定された OCS 漸減スケジュールを参考に 7.5 mg/日以下へ OCS の漸減を試行することとされた。

無作為化¹¹⁾された 365 例（300 mg 群 181 例、プラセボ群 184 例）のうち、治験薬が 1 回以上投与された 362 例（300 mg 群 180 例、プラセボ群 182 例）が FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。

中止例は、300 mg 群 13.3%（24/180 例）及びプラセボ群 25.3%（46/182 例）に認められ、主な中止理由は、被験者の判断（300 mg 群 6.1% [11/180 例]、プラセボ群 10.4% [19/182 例]）、有害事象（300 mg 群 1.7% [3/180 例]、プラセボ群 3.8% [7/182 例]）及び有効性欠如（300 mg 群 1.1% [2/180 例]、プラセボ群 4.4% [8/182 例]）であった。

FAS のうち、日本人部分集団は 43 例（300 mg 群 24 例、プラセボ群 19 例）であり、中止例は 300 mg 群 4.2%（1/24 例、被験者の判断）、プラセボ群 5.3%（1/19 例、有効性欠如）に認められた。

本試験開始時の主要評価項目は投与 52 週時における SRI (4)達成率と設定され、300 mg 群とプラセボ群の期待 SRI (4)達成率をそれぞれ ■%、■%と仮定し、有意水準両側 5%の下、検出力を 99%以上確保するための被験者数として 1 群 180 例（2 群で 360 例）と設定された。しかし、同時期に実施されていた海外第Ⅲ相試験（D3461C00005 試験、7.2.2 項参照）の結果を踏まえ、04 試験の全例で治験薬の投与完了後、開鍵直前に盲検下で主要評価項目を投与 52 週時における BICLA 達成率に変更した（詳細は 7.R.2 項参照）。変更の際、1 群 180 例（2 群で 360 例）の下では、300 mg 群とプラセボ群の BICLA 達成率をそれぞれ 46%、30%と仮定すると、有意水準両側 5%では検出力を 88%確保できると算出された。

有効性の主要評価項目である投与 52 週時における BICLA 達成率は表 28 のとおりであり、プラセボ群と 300 mg 群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する 300 mg 群の優越性が検証された。また、日本人部分集団における成績は表 28 のとおりであった。

表 28 投与 52 週時における BICLA 達成率（FAS、NRI）

		300 mg 群	プラセボ群
		47.8 (86/180)	31.5 (57/182)
全体集団	BICLA 達成率 ^{a)}	47.8 (86/180)	31.5 (57/182)
	プラセボ群との差 [95%CI] ^{a)}	16.3 [6.3, 26.3]	
	p 値 ^{b)}	0.0013	
日本人部分集団	BICLA 達成率 ^{a)}	50.0 (12/24)	15.8 (3/19)
	プラセボ群との差 [95%CI] ^{a)}	34.2 [6.9, 61.5]	

%（例数）

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

b) 有意水準両側 5%、無作為化時の層別因子を用いた Cochran-Mantel-Haenszel 検定

有害事象は、300 mg 群 88.3%（159/180 例）、プラセボ群 84.1%（153/182 例）に認められ、主な事象は表 29 のとおりであった。

死亡は、300 mg 群 1 例（肺炎）に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。

重篤な有害事象は、300 mg 群 8.3%（15/180 例）、プラセボ群 17.0%（31/182 例）に認められ、このうち、300 mg 群 6 例（肺炎 2 例、肺炎／腎結石症、過敏症、子宮頸部上皮異形成、带状疱疹各 1 例）、プラセボ群 14 例（肺炎 6 例、胆嚢炎、うっ血性心不全、唾液腺炎、歯周炎、インフルエンザ様疾患、上気道感染、胃腸炎、肺炎／敗血症各 1 例）については治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、300 mg 群 2.8%（5/180 例）、プラセボ群 7.7%（14/182 例）に認められた。

副作用は、300 mg 群 43.9%（79/180 例）、プラセボ群 29.1%（53/182 例）に認められた。

表 29 いずれかの群で 5%以上認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	300 mg 群 (180 例)	プラセボ群 (182 例)	事象名	300 mg 群 (180 例)	プラセボ群 (182 例)
上気道感染	39 (21.7)	18 (9.9)	関節痛	10 (5.6)	6 (3.3)
上咽頭炎	28 (15.6)	20 (11.0)	背部痛	10 (5.6)	3 (1.6)
注入に伴う反応	25 (13.9)	14 (7.7)	咳嗽	10 (5.6)	6 (3.3)
気管支炎	22 (12.2)	7 (3.8)	ウイルス性胃腸炎	9 (5.0)	3 (1.6)
尿路感染	20 (11.1)	25 (13.7)	頭痛	9 (5.0)	16 (8.8)
带状疱疹	13 (7.2)	2 (1.1)	嘔吐	9 (5.0)	6 (3.3)
副鼻腔炎	12 (6.7)	9 (4.9)	例数 (%)		

日本人部分集団における有害事象は、300 mg 群 100% (24/24 例)、プラセボ群 100% (19/19 例) に認められ、主な事象は表 30 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、300 mg 群 8.3% (2/24 例)、プラセボ群 15.8% (3/19 例) に認められ、このうち、300 mg 群 2 例（子宮頸部上皮異形成、带状疱疹各 1 例）、プラセボ群 2 例（唾液腺炎、歯周炎各 1 例）については治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、プラセボ群 15.8% (3/19 例) に認められた。

副作用は、300 mg 群 54.2% (13/24 例)、プラセボ群 36.8% (7/19 例) に認められた。

表 30 いずれかの群で 2 例以上認められた有害事象（安全性解析対象集団、日本人部分集団）

事象名	300 mg 群 (24 例)	プラセボ群 (19 例)	事象名	300 mg 群 (24 例)	プラセボ群 (19 例)
上咽頭炎	17 (70.8)	7 (36.8)	便秘	1 (4.2)	3 (15.8)
上気道感染	6 (25.0)	1 (5.3)	注入に伴う反応	1 (4.2)	2 (10.5)
鉄欠乏性貧血	3 (12.5)	2 (10.5)	脱水	0	2 (10.5)
带状疱疹	3 (12.5)	0	不眠症	0	2 (10.5)
咳嗽	2 (8.3)	2 (10.5)	関節腫脹	0	2 (10.5)
頭痛	2 (8.3)	2 (10.5)	汗疹	0	2 (10.5)
胃腸炎	2 (8.3)	1 (5.3)	悪心	0	2 (10.5)
関節痛	2 (8.3)	0	歯周炎	0	2 (10.5)
頸腕症候群	2 (8.3)	0	蕁麻疹	0	2 (10.5)
非心臓性胸痛	2 (8.3)	0	嘔吐	0	2 (10.5)
咽頭炎	2 (8.3)	1 (5.3)	例数 (%)		

7.2.2 標準治療で効果不十分な SLE 患者を対象とした海外試験（CTD 5.3.5.1.3 : D3461C00005 試験〔2015 年 6 月～2018 年 7 月〕、以下「05 試験」）

標準治療で効果不十分な SLE 患者（表 27、04 試験と同一）（目標例数 450 例〔150 mg 群 90 例、300 mg 群 180 例、プラセボ群 180 例〕¹⁴⁾）を対象に、プラセボに対する本剤の優越性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が、米国、ポーランド、ウクライナ等の 18 の国又は地域で実施された。

用法・用量は、本剤 150 mg、300 mg 又はプラセボを 4 週間隔で 52 週間点滴静注することとされ、ベースライン時に 10 mg/日以上 OCS を使用している被験者は、投与 8 週時以降 40 週時まで、規定された OCS 漸減スケジュールを参考に 7.5 mg/日以下へ OCS の漸減を試行することとされた。

¹⁴⁾ 主要評価項目である投与 52 週時における SRI (4)達成率について、300 mg 群とプラセボ群の期待 SRI (4)達成率をそれぞれ ■%、■%と仮定し、有意水準両側 5%の下、検出力を 99%以上確保するための被験者数として 1 群 180 例（2 群で 360 例）と設定された。なお、主要評価項目の主解析は 300 mg 群とプラセボ群との比較のみとされたため、150 mg 群について仮説に基づく目標例数の設定はなされていない。

無作為化¹¹⁾された 457 例（150 mg 群 93 例、300 mg 群 180 例、プラセボ群 184 例）のうち、治験薬が 1 回以上投与された全例が FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。

中止例は、150 mg 群 18.3% (17/93 例)、300 mg 群 18.9% (34/180 例) 及びプラセボ群 19.0% (35/184 例) に認められ、主な中止理由は、被験者の判断 (150 mg 群 9.7% [9/93 例]、300 mg 群 8.3% [15/180 例]、プラセボ群 8.2% [15/184 例])、有害事象 (150 mg 群 3.2% [3/93 例]、300 mg 群 6.7% [12/180 例]、プラセボ群 2.7% [5/184 例])、及び有効性欠如 (150 mg 群 1.1% [1/93 例]、300 mg 群 2.2% [4/180 例]、プラセボ群 3.8% [7/184 例]) であった。

有効性の主要評価項目である投与 52 週時における SRI (4) 達成率は表 31 のとおりであり、プラセボ群と 300 mg 群の間に統計学的に有意な差は認められなかった。

表 31 投与 52 週時における SRI (4) 達成率 (FAS、NRI)

	150 mg 群	300 mg 群	プラセボ群
SRI (4) 達成率 ^{a)}	37.6 (35/93)	36.2 (65/180)	40.4 (74/184)
プラセボ群との差 [95%CI] ^{a)}	−2.6 [−14.7, 9.6]	−4.2 [−14.2, 5.8]	
p 値 ^{b)}	— ^{c)}	0.4118	

% (例数)、—：該当なし

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

b) 有意水準両側 5%、無作為化時の層別因子を用いた Cochran-Mantel-Haenszel 検定

c) 有効性の主要な解析は 300 mg 群とプラセボ群との比較のみとされた。

有害事象は、150 mg 群 84.9% (79/93 例)、300 mg 群 89.4% (161/180 例)、プラセボ群 78.3% (144/184 例) に認められ、主な事象は表 32 のとおりであった。

死亡は、300 mg 群 1 例（肺炎）及びプラセボ群 1 例（脳炎）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、150 mg 群 10.8% (10/93 例)、300 mg 群 13.9% (25/180 例)、プラセボ群 16.3% (30/184 例) に認められ、このうち、150 mg 群 4 例（アナフィラキシー反応、敗血症、肺炎、浸潤性乳癌各 1 例）、300 mg 群 3 例（血管浮腫、陰部ヘルペス、気管支炎各 1 例）、プラセボ群 6 例（副鼻腔炎、神経精神ループス、感染性大腸炎、SLE、精巣上体炎、敗血症各 1 例）については治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、150 mg 群 5.4% (5/93 例)、300 mg 群 6.1% (11/180 例)、プラセボ群 2.7% (5/184 例) に認められた。

副作用は、150 mg 群 35.5% (33/93 例)、300 mg 群 30.6% (55/180 例)、プラセボ群 22.8% (42/184 例) に認められた。

表 32 いずれかの群で 5%以上認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	150 mg 群 (93 例)	300 mg 群 (180 例)	プラセボ群 (184 例)	事象名	150 mg 群 (93 例)	300 mg 群 (180 例)	プラセボ群 (184 例)
上咽頭炎	14 (15.1)	36 (20.0)	22 (12.0)	背部痛	2 (2.2)	10 (5.6)	13 (7.1)
上気道感染	16 (17.2)	22 (12.2)	18 (9.8)	関節痛	2 (2.2)	10 (5.6)	3 (1.6)
尿路感染	9 (9.7)	22 (12.2)	27 (14.7)	嘔吐	4 (4.3)	9 (5.0)	4 (2.2)
頭痛	6 (6.5)	17 (9.4)	16 (8.7)	悪心	3 (3.2)	9 (5.0)	13 (7.1)
注入に伴う反応	9 (9.7)	16 (8.9)	13 (7.1)	副鼻腔炎	5 (5.4)	8 (4.4)	13 (7.1)
気管支炎	7 (7.5)	16 (8.9)	10 (5.4)	肺炎	5 (5.4)	7 (3.9)	3 (1.6)
咽頭炎	6 (6.5)	12 (6.7)	13 (7.1)	下痢	8 (8.6)	5 (2.8)	13 (7.1)
過敏症	4 (4.3)	11 (6.1)	2 (1.1)	うつ病	7 (7.5)	5 (2.8)	5 (2.7)
咳嗽	2 (2.2)	11 (6.1)	7 (3.8)	胃腸炎	5 (5.4)	5 (2.8)	3 (1.6)
帯状疱疹	5 (5.4)	10 (5.6)	3 (1.6)	消化不良	6 (6.5)	3 (1.7)	5 (2.7)

例数 (%)

7.2.3 継続投与試験（CTD 5.3.5.1.4 : D3461C00009 試験〔2016 年 6 月～継続中（2016 年 12 月データカットオフ）〕、以下「09 試験」）

先行試験（04 試験又は 05 試験）を完了した被験者を対象に、本剤長期投与時の安全性及び有効性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が、日本、米国、ポーランド等の 24 の国又は地域で実施された。

用法・用量は、先行試験で本剤が投与された被験者は本剤 300 mg を、プラセボが投与された被験者は本剤 300 mg 又はプラセボを 4 週間隔で 156 週間点滴静注することとされた。

09 試験において無作為化され、治験薬が 1 回以上投与された 556 例¹⁵⁾（300 mg 継続群 259 例、150→300 mg 群 69 例、プラセボ→300 mg 群 115 例、プラセボ継続群 113 例）が 09 試験 FAS とされ、安全性解析対象集団とされた。

中止例は、300 mg 継続群 16.6%（43/259 例）、150→300 mg 群 24.6%（17/69 例）、プラセボ→300 mg 群 20.9%（24/115 例）及びプラセボ継続群 36.3%（41/113 例）に認められ、主な中止理由は、被験者の判断（300 mg 継続群 8.9%〔23/259 例〕、150→300 mg 群 8.7%〔6/69 例〕、プラセボ→300 mg 群 10.4%〔12/115 例〕、プラセボ継続群 18.6%〔21/113 例〕）、有害事象（300 mg 継続群 3.1%〔8/259 例〕、150→300 mg 群 10.1%〔7/69 例〕、プラセボ→300 mg 群 0.9%〔1/115 例〕、プラセボ継続群 1.8%〔2/113 例〕）及び有効性欠如（300 mg 継続群 3.1%〔8/259 例〕、150→300 mg 群 4.3%〔3/69 例〕、プラセボ→300 mg 群 1.7%〔2/115 例〕、プラセボ継続群 4.4%〔5/113 例〕）であった。

有害事象は、300 mg 継続群 84.9%（220/259 例）、150→300 mg 群 88.4%（61/69 例）、プラセボ→300 mg 群 80.0%（92/115 例）、プラセボ継続群 79.6%（90/113 例）に認められ、主な事象は表 33 のとおりであった。

死亡は ████████ 群 1 例（血小板減少症）、████████ 群 1 例（心筋炎）、████████ 群 2 例（肺高血圧症、心筋梗塞各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、300 mg 継続群 18.1%（47/259 例）、150→300 mg 群 24.6%（17/69 例）、プラセボ→300 mg 群 21.7%（25/115 例）、プラセボ継続群 23.9%（27/113 例）に認められ、このうち、██████ 群 8 例（帯状疱疹 2 例、急性胆嚢炎、播種性帯状疱疹／ヘルペス後神経痛、胸膜炎、デング熱、胃腸炎／皮膚播種性帯状疱疹、レンサ球菌性咽頭炎各 1 例）、████████ 群 5 例（インフルエンザ性肺炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、早産、肺炎、術後膿瘍各 1 例）、████████ 群 6 例（帯状疱疹 2 例、咽頭炎／気管支炎、骨盤内炎症性疾患／帯状疱疹、帯状疱疹性髄膜炎／インフルエンザ、下気道感染／頭痛／呼

¹⁵⁾ データカットオフ時点で 09 試験の完了例は 4.3%（24 例）、継続例は 73.2%（407 例）、中止例は 22.5%（125 例）であった。

吸困難／気管支炎各 1 例)、群 2 例（肺炎、尿路感染各 1 例）については治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、300 mg 継続群 3.9% (10/259 例)、150→300 mg 群 13.0% (9/69 例)、プラセボ→300 mg 群 5.2% (6/115 例)、プラセボ継続群 5.3% (6/113 例) に認められた。

副作用は、300 mg 継続群 32.0% (83/259 例)、150→300 mg 群 23.2% (16/69 例)、プラセボ→300 mg 群 30.4% (35/115 例)、プラセボ継続群 15.0% (17/113 例) に認められた。

表 33 いずれかの群で 10%以上認められた有害事象 (09 試験 FAS)

事象名	300 mg 継続群 (259 例)	150→300 mg 群 (69 例)	プラセボ→300 mg 群 (115 例)	プラセボ継続群 (113 例)
上咽頭炎	61 (23.6)	14 (20.3)	29 (25.2)	13 (11.5)
上気道感染	48 (18.5)	8 (11.6)	23 (20.0)	17 (15.0)
尿路感染	46 (17.8)	6 (8.7)	13 (11.3)	15 (13.3)
気管支炎	38 (14.7)	15 (21.7)	18 (15.7)	8 (7.1)
頭痛	20 (7.7)	10 (14.5)	6 (5.2)	9 (8.0)
帯状疱疹	18 (6.9)	9 (13.0)	12 (10.4)	6 (5.3)
背部痛	16 (6.2)	8 (11.6)	9 (7.8)	9 (8.0)
咽頭炎	14 (5.4)	9 (13.0)	13 (11.3)	4 (3.5)
咳嗽	14 (5.4)	7 (10.1)	4 (3.5)	4 (3.5)
胃腸炎	8 (3.1)	3 (4.3)	13 (11.3)	7 (6.2)

例数 (%)

また、先行試験で 300 mg 群又はプラセボ群に無作為化され、治験薬が 1 回以上投与された 725 例 (300 mg 継続群 360 例、プラセボ群¹⁶⁾365 例) が FAS¹⁷⁾とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。先行試験の期間も含めた SLEDAI-2K 及び PGA スコアのベースラインからの平均変化量の推移は図 6 のとおりであった。

¹⁶⁾ プラセボ継続群及びプラセボ→300 mg 群の併合データ。ただし、プラセボ→300 mg 群については、先行試験のプラセボ投与時のデータのみが用いられた。

¹⁷⁾ 先行試験の期間を含み、また、09 試験に参加しなかった被験者のデータを含む。

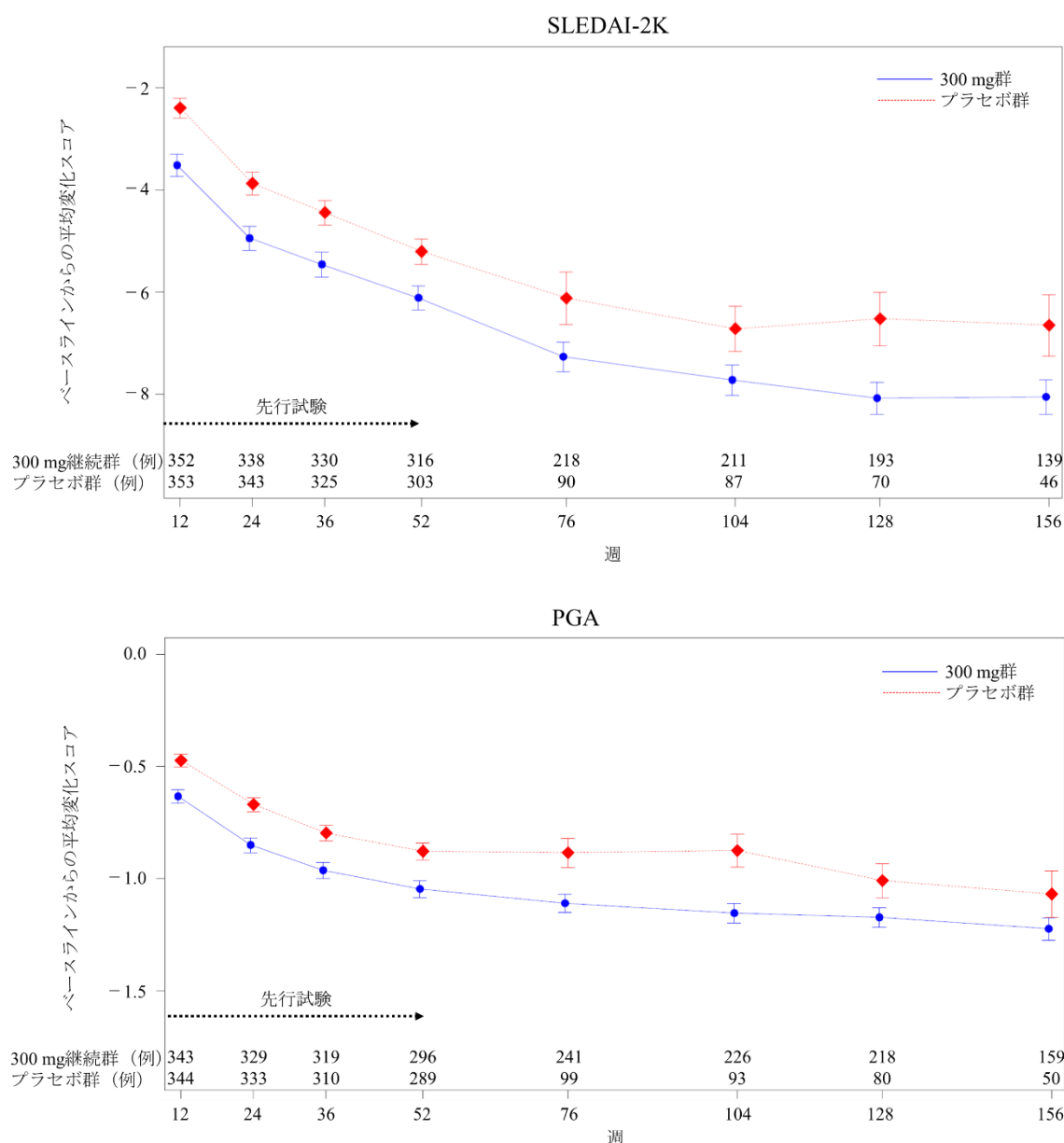


図6 SLEDAI-2K スコア及び PGA スコアのベースラインからの平均変化量±標準誤差の推移 (FAS)

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 開発計画について

申請者は、本剤の開発計画について、以下のように説明している。

2019年に、SLEに対する本邦初のガイドラインとなる「全身性エリテマトーデス診療ガイドライン2019」(南山堂、2019)が公表され、当該ガイドラインに基づき SLE に対する診断及び治療が実施されている。当該ガイドラインでは、アメリカリウマチ学会の分類基準や Systemic Lupus International Collaborating Clinics 分類基準を参考に SLE を診断することとされており、また、ヒドロキシクロロキン、ミコフェノール酸モフェチル及びベリムマブが近年、本邦でも承認され、世界標準の治療を選択できる環境が整ってきた(炎症と免疫 2020; 28: 229-34)とされていることから、SLE の診断及び治療体系に国内外で大きな違いはないと考えられる。これに加え、SLE 患者において、本薬の薬物動態に明らかな民族差は認められていない(6.R.1

項参照) ことを踏まえると、本邦を含めた国際共同試験を実施して臨床データパッケージを構築し、日本人 SLE 患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

<対象患者>

SLE は原因が不明な疾患であるため根本的治療はなく、病態に合わせて OCS や免疫抑制剤を中心とした免疫抑制療法が行われている。SLE の早期診断、早期治療により、SLE の予後は著しく改善したものの、OCS や免疫抑制剤の長期投与により副作用や臓器障害に悩まされるケースも多いとされており（炎症と免疫 2020; 28: 229-34）、死因も従来の腎不全に代わり、近年では日和見感染症による感染死が最多となっている（難病情報センター；<http://www.nanbyou.or.jp/entry/215>）。感染症による死亡は、主に免疫抑制療法による免疫機能低下に起因する（日本臨床 2019; 77: 420-7）ことから、必要最小限の薬剤で有効な治療を行うことが求められている。以上を踏まえ、本剤の第Ⅲ相試験では、ステロイド、免疫抑制剤等の標準治療で効果不十分な SLE 患者を対象とし、疾患活動性の低下、再燃（フレア）率の低下、ステロイドの減量等について評価することとした。

<用法・用量>

以下の理由から、第Ⅲ相試験における用法・用量を、本剤 300 mg の 4 週間隔投与と設定することが適切と考えた。ただし、本剤の用量反応関係を更に明らかにし、ベネフィットーリスク評価を補足できるよう、05 試験では、小規模な本剤 150 mg の 4 週間隔投与群も設定することとした。

- ・ 1013 試験では、本剤（300 mg 又は 1,000 mg）投与により臨床的意義のある改善が認められたが、両投与群における有効性は同程度であったのに対して、帯状疱疹の発現割合に用量依存的な増加（300 mg 群 5.1% [5/99 例]、1,000 mg 群 9.5% [10/105 例]）が認められた（7.1.1 項参照）。
- ・ 国内第Ⅱ相試験（D3461C00002 試験）において、100 mg の 4 週間隔投与では曝露量が低く、Ⅰ型 IFN 誘導遺伝子発現スコアの抑制効果も不十分であった（6.2.2.1 項参照）。

<有効性評価項目及び評価時期>

多様な SLE の病態・症状を評価するため、SLEDAI-2K 及び BILAG-2004 といった疾患活動性評価指標や SRI 及び BICLA といった複合評価指標は存在するが、これらに関する科学的な検討は現在も進行中であり、いずれも絶対的な指標として確立されるには至っていない。現状では SLE 治療薬の有効性評価には、複数の臓器系にわたる疾患活動性を評価するため、複合評価指標である BICLA と SRI のいずれもが広く用いられている。第Ⅲ相試験計画時には、以下に示す理由から投与 52 週時における SRI (4)達成率を主要評価項目、投与 52 週時における BICLA 達成率を副次的評価項目として設定することとした¹⁸⁾。

- ・ 1013 試験において SRI (4)に係る評価項目で良好な成績が得られている
- ・ ベリムマブの臨床試験では投与 52 週時における SRI (4)達成率が主要評価項目とされ、当該評価項目による評価が規制当局に受け入れられている

機構は、以上の説明を了承し、日本人が参加した 04 試験の成績を中心に、提出された臨床データパッケージより標準治療で効果不十分な SLE 患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断

¹⁸⁾ 04 試験では、開鍵直前に盲検下で主要評価項目を投与 52 週時における BICLA 達成率、副次評価項目を投与 52 週時における SRI (4)達成率とする変更が行われた（7.R.2.1 項参照）。

した。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 04 試験実施中の解析計画の変更について

04 試験では、05 試験成績を踏まえ、開鍵直前に盲検下で使用制限薬の規定及び主要評価項目を含む有効性評価項目の変更が行われており、申請者はその理由を以下のように説明している。

<使用制限薬剤の規定の変更について>

04 及び 05 試験ではステロイド、免疫抑制剤等の本剤の有効性評価に影響を及ぼす可能性のある薬剤について使用制限を設け、規定に抵触した被験者は非達成例と取り扱うこととした。しかし、先行していた 05 試験のデータを解析した際、解析プログラムの不備により、一部の使用制限薬剤について、事前に定めた規則とは異なる解析となっていたことが明らかとなった。解析に用いられた規定は、NSAID 使用例を一律に非達成例として取り扱う等、臨床的に不適切な規定であったことから、当該規定を含め使用制限薬剤に関する規定全般について精査し、外部専門家による運営委員会と協議の上、盲検下で 04 試験における使用制限薬剤の規定を変更¹⁹⁾することとし、主な変更点は以下のとおりであった。

- ・ 解析プログラムの不備を踏まえた規定の変更
 - NSAID は事前に定めた規則には含まれていなかったが、NSAID 使用例を一律非達成例とする解析が実施された。NSAID は疾患修飾薬ではなく、症状緩和のための一時的な使用は本剤の有効性評価に大きな影響を及ぼさないと考えられることから、投与 52 週時の評価の前 14 日以内に新たな NSAID の投与を開始し、かつ評価の前日に NSAID の使用が確認された場合のみ、投与 52 週時の有効性評価で非達成例とすることとした。
 - 事前に定めた規則からの変更はないが、投与 40 週時以降の OCS 増量例を非達成例として判定する際、事前に定めた投与 40 週時の OCS 用量との比較ではなく、Day 1 の OCS 用量と比較した解析を実施していたため、事前に定めた規定に従うよう解析プログラムを改めた。
- ・ その他、解析プログラムの不備に依らない規定の追加
 - 05 試験の主解析では、投与 12 週時までに一定のステロイドの増量を行った被験者は以降すべての有効性評価で非達成例と判定していた。しかしながら、試験の比較的早期でのステロイドの増量は、試験後期の疾患活動性評価に影響を及ぼすとは考えにくいため、ステロイドの用量を Day 1 の OCS 用量へ減量した後の 12 週間は非達成例と判定する（すなわち、投与 52 週時の有効性評価にあたっては、投与 40 週時までに Day 1 の OCS 用量まで減量できた場合は一律非達成例とはしない）こととした。また、投与 24 週時以前の短期間の OCS の増量²⁰⁾は、疾患活動性への影響はないと判断し、投与 52 週時の有効性評価では一律非達成とはしないこととした。

¹⁹⁾ 当該変更により、04 試験での投与 52 週時における SRI (4)又は BICLA 達成の判定が変更された例数は以下のとおりであった。【SRI (4) 達成→非達成：300 mg 群 1.1% (2/180 例)、プラセボ群 2.2% (4/182 例) (NSAID に係る規定の変更によるものではない)】、【SRI (4)非達成→達成：300 mg 群 10.6% (19/180 例)、プラセボ群 5.5% (10/182 例) (うち、NSAID に係る規定の変更によるもの：300 mg 群 7.8% [14/180 例]、プラセボ群 4.4% [8/182 例])】、【BICLA 達成→非達成：300 mg 群 0.6% (1/180 例)、プラセボ群 2.2% (4/182 例) (NSAID に係る規定の変更によるものではない)】、【BICLA 非達成→達成：300 mg 群 9.4% (17/180 例)、プラセボ群 7.1% (13/182 例) (うち、NSAID に係る規定の変更によるもの：300 mg 群 6.1% [11/180 例]、プラセボ群 4.9% [9/182 例])】

²⁰⁾ 1 日あたり Day 1 の用量の 25%を超える増量又は 1 日あたり Day 1 の用量を 5 mg/日を超える増量のいずれかを増量の上限とし、期間は最長 3 日とされた。

- 05 試験の主解析では、抗マラリア薬又は免疫抑制剤²¹⁾を新たに使用又は増量した患者は以降のすべての有効性評価で非達成例と判定していた。これらの薬剤の効果発現までの期間を考慮すると、短期間かつ投与 40 週時までの使用又は増量は投与 52 週時の有効性評価に影響しないと考えられることから、投与 40 週時より前の短期間（14 日間以内）の使用又は増量については、投与 52 週時の有効性評価では一律非達成とはしないこととした。

＜主要評価項目を含む有効性評価項目の変更について＞

7.2.2 項のとおり、主要評価項目を投与 52 週時における SRI (4)達成率として実施した 05 試験において、プラセボ群と 300 mg 群の間に統計的に有意な差は認められなかった。しかし、他の有効性評価指標（OCS 減量、フレア発現率等）では臨床的意義のある効果が認められていたこと、SLE 評価の絶対的な評価指標は存在しないこと等を考慮し、1013 及び 05 試験成績を解析し、04 試験におけるより適切な有効性評価項目の検討を、外部専門家による運営委員会と共同で実施した。

検討の結果、SLE の全体的な疾患活動性を評価する場合に、SRI (4)と比較して BICLA には以下のような利点があり、また、1013 及び 05 試験のいずれの試験でも BICLA により本剤の有効性を示唆する同様の成績が得られていることを踏まえ、04 試験について、副次的評価項目として設定していた投与 52 週時における BICLA 達成率を主要評価項目に、主要評価項目として設定していた投与 52 週時における SRI (4)達成率を副次的評価項目に変更した。これらの有効性評価項目の変更は、04 試験の開鍵前に盲検下で実施したものであり、かつ当該変更の判断には 04 試験成績を用いていないことから、04 試験成績の評価に対する当該変更による影響はないと考える。

- ・ 疾患活動性の改善について、BICLA は BILAG-2004、SRI (4)は SLEDAI-2K を主に用いて評価するが、BILAG-2004 は SLEDAI-2K よりも詳細に臓器病変に関する要素を検出できることから、BICLA を用いることで疾患活動性についてより多くの情報を得ることが可能である。
- ・ SLEDAI-2K は、各臓器病変の項目化された症状について「有り」又は「無し」の 2 段階で評価するのに対し、BILAG-2004 では 5 段階評価（A [重症] ～ E [既往及び症状なし]）であることから、臓器病変の重症度の変化をより詳細に評価できる。また、SRI (4)の達成には SLEDAI-2K で 4 点（スコアの重み付けについては 10 項参照）以上の臓器病変の完全消失が必要であるが、それ以外の臓器病変に対する改善は必要とされないのに対して、BICLA の達成には BILAG-2004 での臓器病変の完全な消失は必須でないが、ベースラインで存在したすべての中等度から重度の臓器病変において改善が認められることが必要とされるため、臓器病変の改善を幅広く評価することができる。
- ・ SLEDAI-2K では臓器病変によってスコアの重み付けが異なる（1～8 点）が、BILAG-2004 は各臓器病変が等しく重み付けされる。

なお、SRI (4)と BICLA を比較した総説では、SLE の臨床試験において両者とも主要評価項目として使用可能な指標であるが、試験対象集団や試験デザインが SRI (4)と BICLA の結果に異なる影響を及ぼす可能性があるとされている（Curr Rheumatol Rep 2012; 14: 324–33、Lupus Sci Med 2014; 1: e000005）。本剤の臨床試験でも、05 試験では²²⁾、投与 52 週時に SRI (4)達成かつ BICLA 非達成の被験者の割合は 300mg 群（6.7% [12/180 例]）と比較してプラセボ群（15.2% [28/184 例]）で多かった。当該集団におけるベースライン

²¹⁾ アザチオプリン、メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチル／ミコフェノール酸及びミゾリピン

²²⁾ 使用制限薬剤の規定の変更後の成績を示す。

時の SLEDAI-2K スコアは、300 mg 群よりもプラセボ群で低かったが、試験期間中の OCS 投与量はプラセボ群の方が多かった。また、プラセボ群における SRI (4)達成理由の大部分（78.6%〔22/28 例〕）は関節炎の消失であった一方、300 mg 群では関節炎（50.0%〔6/12 例〕）、発疹（16.7%〔2/12 例〕）、蛋白尿（16.7%〔2/12 例〕）等の消失であったことから、プラセボ群では関節炎の消失のみで SRI (4)達成基準に合致した被験者が多かったことにより、SRI (4)達成率が高くなった可能性が考えられる。

04 及び 05 試験における、使用制限薬剤の規定の変更前後の主な有効性評価項目の成績は表 34 のとおりであった。

表 34 使用制限薬剤の規定の変更前後別の主な有効性評価項目の成績（FAS、NRI）

試験名 使用制限薬剤の規定 投与群	04 試験				05 試験			
	変更前		変更後		変更前		変更後	
	300 mg	プラセボ	300 mg	プラセボ	300 mg	プラセボ	300 mg	プラセボ
全体集団								
投与 52 週時における BICLA 達成率	38.9 (70/180)	26.5 (48/182)	47.8 (86/180)	31.5 (57/182)	37.1 (67/180)	27.0 (49/184)	47.1 (85/180)	30.2 (55/184)
プラセボ群との差 [95%CI] p 値 ^{a)}	12.4 [2.7, 22.0] —		16.3 [6.3, 26.3] 0.0013		10.1 [0.6, 19.7] —		17.0 [7.2, 26.8] <0.001	
投与 52 週時における SRI (4)達成率	46.0 (83/180)	34.0 (62/182)	55.5 (100/180)	37.3 (68/182)	36.2 (65/180)	40.4 (74/184)	49.0 (88/180)	43.0 (79/184)
プラセボ群との差 [95%CI] p 値 ^{a)}	12.0 [1.9, 22.0] 0.0197		18.2 [8.1, 28.3] —		-4.2 [-14.2, 5.8] 0.4118		6.0 [-4.2, 16.2] —	
投与 52 週時における OCS 減量達成率	43.4 (38/87)	24.1 (20/83)	51.5 (45/87)	30.2 (25/83)	41.0 (42/103)	32.1 (33/102)	49.7 (51/103)	33.1 (34/102)
投与 12 週時における CLASI 達成率	40.8 (20/49)	22.5 (9/40)	49.0 (24/49)	25.0 (10/40)	41.9 (24/58)	24.9 (14/54)	43.6 (25/58)	24.9 (14/54)
日本人部分集団					%（例数）、無作為化時の層別因子を用いた Cochran-Mantel-Haenszel 法による推定値			
投与 52 週時における BICLA 達成率	33.3 (8/24)	5.3 (1/19)	50.0 (12/24)	15.8 (3/19)	a) 有意水準両側 5%、無作為化時の層別因子を用いた Cochran-Mantel-Haenszel 検定。使用制限薬剤の規定変更前は SRI (4)達成率、変更後は BICLA 達成率について名目上の p 値を記載した。			
投与 52 週時における SRI (4)達成率	45.8 (11/24)	26.3 (5/19)	66.7 (16/24)	31.6 (6/19)				
投与 52 週時における OCS 減量達成率	35.7 (5/14)	28.6 (2/7)	42.9 (6/14)	42.9 (3/7)				
投与 12 週時における CLASI 達成率	20.0 (1/5)	0 (0/6)	60.0 (3/5)	16.7 (1/6)				

機構は、以下のように考える。

有効性評価における使用制限薬剤の規定の変更は有効性の結果に大きく影響することを踏まえると、試験開始後の変更は試験結果の信頼性を低下させる可能性があることから避けるべきであり、事前に十分な検討及び準備を行った上で試験を開始すべきであった。しかし、当該規定変更の内容は臨床的には理解可能であることを踏まえると、その変更による結果への影響の可能性を考慮することを前提に変更後の規定に従い本剤の有効性を検討することは可能である。したがって、以降の有効性についての検討は、05 試験も含め、使用制限薬剤の変更後の規定による成績に基づき行った。

また、有効性評価項目の変更について、現時点では、SRI、BICLA のいずれもが SLE の評価指標として有用であることは理解するものの、変更の検討に用いられた 05 試験は 04 試験と 150 mg 群の設定、実施国等を除き類似した試験デザインであったことも踏まえると、たとえ盲検下での変更であったとしても、試験結果の信頼性を低下させるものであり、実施すべきではなかったと考える。しかしながら、04 試験の当初の解析計画（使用制限薬の規定：変更前、主要評価項目：投与 52 週時における SRI (4)達成率）でもプラセボ群と 300 mg 群との対比較において統計学的に有意な差が認められていた（表 34）ことも踏まえると、

BICLA の結果を中心に、SRI 等、その他の有効性評価項目の成績と合わせて、04 試験の有効性を総合的に検討することは可能と判断した。

7.R.2.2 有効性について

申請者は、本剤の有効性について、以下のように説明している。

標準治療で効果不十分な SLE 患者を対象とした 04 試験では、主要評価項目である投与 52 週時における BICLA 達成率について、プラセボ群と 300 mg 群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する 300 mg 群の優越性が検証された（表 28）。主な有効性評価項目の成績は表 35 のとおりであり、04 試験では、いずれの評価項目についても 300 mg 群でプラセボ群を上回る成績が認められた。また、日本人部分集団においても全体集団と概ね同様の傾向が認められた。

04 試験と同様の SLE 患者を対象とした 05 試験では、主要評価項目である投与 52 週時における SRI (4) 達成率について、プラセボ群と 300 mg 群の間に統計学的に有意な差は認められず（表 31）、使用制限薬剤の規定変更後の事後解析においても有意差は認められなかった（表 34）。しかしながら、表 35 のとおり、04 試験、05 試験ともに主な有効性評価項目の成績は、プラセボ群よりも本剤群で上回る傾向が示され、また、SRI (4) よりも達成が困難な SRI (7) や SRI (8) 達成率では、04 試験と 05 試験で同程度の成績が得られている（表 36）ことも踏まえると、05 試験においても本剤の有効性は示唆されていると考える。

表 35 主な有効性評価項目の成績

	04 試験		05 試験	
	300 mg 群	プラセボ群	300 mg 群	プラセボ群
全体集団				
投与 52 週時における BICLA 達成率 ^{a)}	47.8 (86/180)	31.5 (57/182)	47.1 (85/180)	30.2 (55/184)
BILAG-2004 カテゴリー改善	48.9 (88/180)	32.4 (59/182)	47.2 (85/180)	31.5 (58/184)
SLEDAI-2K の悪化なし	67.8 (122/180)	51.6 (94/182)	67.2 (121/180)	56.5 (104/184)
PGA の悪化なし	67.8 (122/180)	52.2 (95/182)	65.0 (117/180)	57.1 (105/184)
治験薬投与中止なし	85.0 (153/180)	71.4 (130/182)	80.6 (145/180)	79.3 (146/184)
使用制限薬剤の使用なし	80.0 (144/180)	67.6 (123/182)	77.8 (140/180)	69.6 (128/184)
投与 52 週時における SRI (4)達成率 ^{a)}	55.5 (100/180)	37.3 (68/182)	49.0 (88/180)	43.0 (79/184)
SLEDAI-2K 4 点以上改善	56.1 (101/180)	39.0 (71/182)	49.4 (89/180)	43.5 (80/184)
BILAG の悪化なし	69.4 (125/180)	51.6 (94/182)	66.1 (119/180)	57.1 (105/184)
PGA の悪化なし	67.8 (122/180)	52.2 (95/182)	65.0 (117/180)	57.1 (105/184)
治験薬投与中止なし	85.0 (153/180)	71.4 (130/182)	80.6 (145/180)	79.3 (146/184)
使用制限薬剤の使用なし	80.0 (144/180)	67.6 (123/182)	77.8 (140/180)	69.6 (128/184)
投与 52 週時における OCS 減量達成率 ^{a)}	51.5 (45/87)	30.2 (25/83)	49.7 (51/103)	33.1 (34/102)
投与 12 週時における CLASI 達成率 ^{a)}	49.0 (24/49)	25.0 (10/40)	43.6 (25/58)	24.9 (14/54)
年間フレア発現率 ^{b)} [合計フレア回数] (総観察期間)	0.43 [86] (170.2 人・年)	0.64 [122] (164.6 人・年)	0.57 [109] (166.7 人・年)	0.68 [133] (170.8 人・年)
1 回以上フレアを発現した被験者の割合	31.1 (56/180)	42.3 (77/182)	36.1 (65/180)	43.5 (80/184)
日本人部分集団				
投与 52 週時における BICLA 達成率 ^{a)}	50.0 (12/24)	15.8 (3/19)	% (例数) 又は回/人・年 a) 無作為化時の層別因子を用いた Cochran-Mantel-Haenszel 法による 推定値 b) 投与群及び無作為化時の層別因子を 共変量とした負の二項回帰モデル	
BILAG-2004 カテゴリー改善	50.0 (12/24)	15.8 (3/19)		
SLEDAI-2K の悪化なし	75.0 (18/24)	42.1 (8/19)		
PGA の悪化なし	75.0 (18/24)	42.1 (8/19)		
治験薬投与中止なし	95.8 (23/24)	73.7 (14/19)		
使用制限薬剤の使用なし	79.2 (19/24)	47.4 (9/19)		
投与 52 週時における SRI (4)達成率 ^{a)}	66.7 (16/24)	31.6 (6/19)		
SLEDAI-2K 4 点以上改善	66.7 (16/24)	31.6 (6/19)		
BILAG の悪化なし	75.0 (18/24)	42.1 (8/19)		
PGA の悪化なし	75.0 (18/24)	42.1 (8/19)		
治験薬投与中止なし	95.8 (23/24)	73.7 (14/19)		
使用制限薬剤の使用なし	79.2 (19/24)	47.4 (9/19)		
投与 52 週時における OCS 減量達成率 ^{a)}	42.9 (6/14)	42.9 (3/7)		
投与 12 週時における CLASI 達成率 ^{a)}	60.0 (3/5)	16.7 (1/6)		
年間フレア発現率 ^{b)} [合計フレア回数] (総観察期間)	0.17 [4] (23.4 人・年)	0.69 [13] (19.0 人・年)		
1 回以上フレアを発現した被験者の割合	16.7 (4/24)	31.6 (6/19)		

表 36 投与 52 週時における SRI 達成率 (FAS)

	04 試験			05 試験		
	300 mg 群	プラセボ群	プラセボとの差 [95%CI]	300 mg 群	プラセボ群	プラセボとの差 [95%CI]
SRI (4)達成率	55.5 (100/180)	37.3 (68/182)	18.2 [8.1, 28.3]	49.0 (88/180)	43.0 (79/184)	6.0 [-4.2, 16.2]
SRI (5)達成率	44.0 (79/180)	28.1 (51/181)	15.9 [6.1, 25.8]	41.3 (74/180)	31.8 (58/184)	9.5 [-0.3, 19.3]
SRI (6)達成率	44.0 (79/180)	26.4 (48/181)	17.6 [7.8, 27.3]	39.6 (71/180)	31.8 (58/184)	7.9 [-2.0, 17.7]
SRI (7)達成率	33.6 (56/167)	20.0 (34/169)	13.6 [4.0, 23.2]	30.1 (52/173)	17.6 (31/176)	12.6 [3.4, 21.7]
SRI (8)達成率	30.2 (50/166)	19.6 (33/167)	10.7 [1.2, 20.2]	29.6 (51/173)	16.5 (29/174)	13.0 [4.0, 22.1]

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

さらに、04 及び 05 試験におけるフレアの初回発現までの時間は図 7 及び図 8 のとおり、いずれの試験でもフレアの初回発現までの時間は、300 mg 群がプラセボ群より長期化する傾向が認められた。

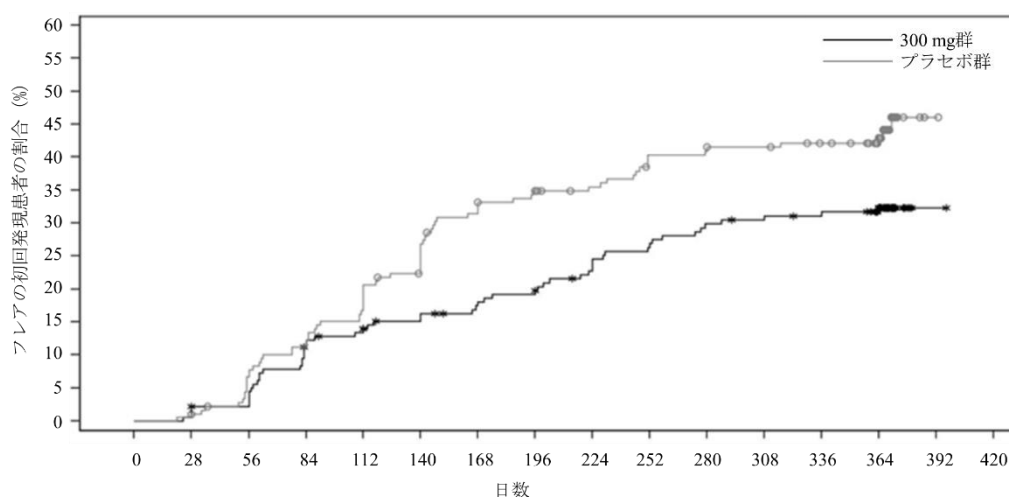


図 7 初回のフレアをイベントとした Kaplan-Meier プロット (04 試験、FAS)

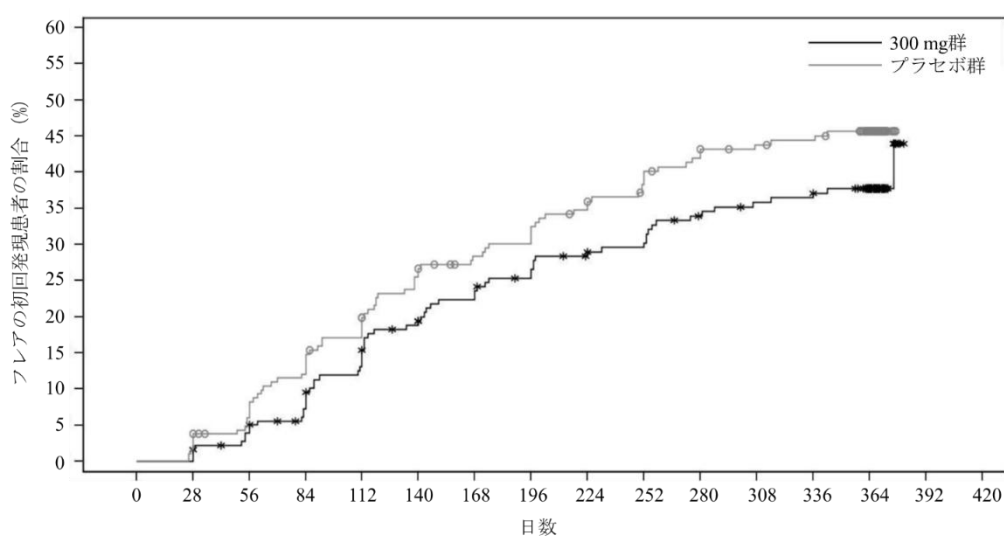


図 8 初回のフレアをイベントとした Kaplan-Meier プロット (05 試験、FAS)

04 及び 05 試験の投与 52 週時における BILAG-2004 及び SLEDAI-2K の臓器系別の改善率は表 37 のとおりであり、04 及び 05 試験では SLE による活動性で重症の腎疾患患者及び活動性の重症又は不安定な SLE 神経精神症状を有する患者を除外していたため、一部の臓器系（BILAG-2004 における精神神経系、消化器系、眼症状及び血液異常、並びに SLEDAI-2K における中枢神経系）では例数が非常に少なく、結論付けることは困難であるが、いずれの試験及び評価指標についても、大部分の臓器系においてプラセボ群と比較して 300 mg 群の改善率が上回る傾向が認められた。

表 37 投与 52 週時における BILAG-2004 及び SLEDAI-2K の臓器系別の改善率 (FAS)

	BILAG-2004					SLEDAI-2K			
試験名	04 試験		05 試験		試験名	04 試験		05 試験	
投与群	300 mg	プラセボ	300 mg	プラセボ	投与群	300 mg	プラセボ	300 mg	プラセボ
例数	180	182	180	184	例数	180	182	180	184
全身症状	66.7 (10/15)	50.0 (3/6)	30.0 (3/10)	36.4 (4/11)	血液系 (発熱を含む)	57.1 (20/35)	34.8 (8/23)	45.0 (9/20)	27.3 (6/22)
皮膚粘膜	51.0 (79/155)	39.6 (61/154)	55.6 (89/160)	36.7 (58/158)	粘膜皮膚系	52.9 (92/174)	41.0 (71/173)	56.3 (98/174)	37.6 (67/178)
神経精神系	100 (1/1)	50.0 (1/2)	0 (0/8)	0 (0/3)	中枢神経系	0 (0/0)	0 (0/1)	50.0 (1/2)	100 (1/1)
筋骨格系	57.6 (91/158)	40.4 (65/161)	53.5 (85/159)	46.7 (78/167)	筋骨格系	50.6 (85/168)	37.4 (64/171)	47.3 (79/167)	43.3 (77/178)
心肺系	64.3 (9/14)	72.2 (13/18)	43.8 (7/16)	11.1 (1/9)	心血管系及び 呼吸器系	64.3 (9/14)	68.4 (13/19)	56.3 (9/16)	20.0 (2/10)
消化器系	100 (1/1)	33.3 (1/3)	0 (0/0)	0 (0/1)	血管系	57.1 (12/21)	45.5 (10/22)	44.4 (8/18)	33.3 (6/18)
眼症状	0 (0/0)	0 (0/1)	100 (1/1)	0 (0/0)	免疫系	17.3 (22/127)	9.8 (11/112)	20.0 (22/110)	12.7 (15/118)
腎症	30.0 (3/10)	23.5 (4/17)	26.7 (4/15)	33.3 (5/15)	腎系	20.0 (2/10)	15.8 (3/19)	40.0 (6/15)	18.8 (3/16)
血液異常	0 (0/1)	0 (0/0)	0 (0/1)	100 (1/1)					

% (例数)

両指標の比較のため、SLEDAI-2K の「漿膜系」は「心血管系及び呼吸器系」、「全身症状」及び「血液系」は「血液系 (発熱を含む)」として記載された。

04 及び 05 試験の投与 52 週時における患者背景別の BICLA 及び SRI (4) 達成率についても、ほぼすべての部分集団においてプラセボ群と比較して 300 mg 群の達成率が上回る傾向が認められた (表 38)。

表 38 患者背景別の投与 52 週時における BICLA 及び SRI (4)達成率 (FAS)

背景因子		投与 52 週時における BICLA 達成率		投与 52 週時における SRI (4)達成率	
		300 mg 群	プラセボ群	300 mg 群	プラセボ群
04 試験					
性別	男性	50.0 (6/12)	50.0 (6/12)	66.7 (8/12)	75.0 (9/12)
	女性	47.7 (80/168)	30.0 (51/170)	54.6 (92/168)	34.6 (59/170)
年齢	18～64 歳	48.0 (84/175)	31.7 (57/181)	55.3 (97/175)	37.4 (68/181)
	65 歳以上	40.0 (2/5)	0 (0/1)	60.0 (3/5)	0 (0/1)
BMI	28 kg/m ² 以下	47.5 (51/107)	33.6 (38/114)	56.8 (61/107)	40.0 (45/114)
	28 kg/m ² 超	48.0 (35/73)	29.3 (19/68)	53.8 (39/73)	34.5 (23/68)
人種	白人	44.6 (49/110)	33.8 (36/107)	54.2 (59/110)	41.7 (45/107)
	黒人／アフリカ系 アメリカ人	52.9 (9/17)	36.0 (9/25)	52.9 (9/17)	28.0 (7/25)
	アジア人	50.0 (15/30)	20.0 (6/30)	63.3 (19/30)	30.0 (9/30)
	その他	53.3 (8/15)	25.0 (3/12)	60.0 (9/15)	25.0 (3/12)
SLEDAI-2K スコア ^{a)}	9 点以下	51.8 (28/54)	36.5 (19/52)	48.1 (26/54)	30.7 (16/52)
	10 点以上	46.2 (58/126)	29.5 (38/130)	58.6 (74/126)	40.0 (52/130)
I 型 IFNGS スコア ^{a)}	高値	48.0 (72/150)	30.7 (46/151)	56.6 (85/150)	36.3 (55/151)
	低値	46.7 (14/30)	35.5 (11/31)	50.0 (15/30)	41.9 (13/31)
抗 dsDNA 抗体、 補体 C3 又は C4 濃度 ^{a)}	陽性／異常値あり	49.2 (60/122)	27.9 (28/101)	59.2 (72/122)	38.7 (39/101)
	すべて陰性／正常値	44.9 (26/58)	35.7 (29/81)	48.6 (28/58)	35.2 (29/81)
ベースライン時の OCS 投与量	10 mg/日未満	49.5 (46/93)	29.4 (29/99)	53.8 (50/93)	37.3 (37/99)
	10 mg/日以上	45.8 (40/87)	33.8 (28/83)	57.2 (50/87)	37.3 (31/83)
05 試験					
性別	男性	40.0 (6/15)	30.8 (4/13)	40.0 (6/15)	30.8 (4/13)
	女性	47.7 (79/165)	30.1 (51/171)	49.7 (82/165)	43.9 (75/171)
年齢	18～64 歳	45.9 (78/169)	30.2 (53/178)	49.2 (83/169)	42.7 (76/178)
	65 歳以上	63.6 (7/11)	33.3 (2/6)	45.5 (5/11)	50.0 (3/6)
BMI	28 kg/m ² 以下	50.2 (49/98)	28.6 (31/109)	50.3 (49/98)	44.8 (49/109)
	28 kg/m ² 超	44.0 (36/82)	32.0 (24/75)	47.8 (39/82)	39.9 (30/75)
人種	白人	49.1 (61/125)	31.0 (43/137)	50.9 (63/125)	45.9 (63/137)
	黒人／アフリカ系 アメリカ人	44.8 (13/29)	30.4 (7/23)	41.4 (12/29)	39.1 (9/23)
	アジア人	45.5 (5/11)	20.0 (1/5)	36.4 (4/11)	40.0 (2/5)
	その他	40.0 (6/15)	21.1 (4/19)	60.0 (9/15)	26.3 (5/19)
SLEDAI-2K スコア ^{a)}	9 点以下	56.5 (31/55)	37.9 (20/54)	51.2 (28/55)	41.2 (22/54)
	10 点以上	43.2 (54/125)	26.9 (35/130)	48.1 (60/125)	43.8 (57/130)
I 型 IFNGS スコア ^{a)}	高値	47.2 (70/148)	28.2 (42/151)	50.8 (75/148)	41.8 (63/151)
	低値	46.9 (15/32)	39.4 (13/33)	40.6 (13/32)	48.5 (16/33)
抗 dsDNA 抗体、 補体 C3 又は C4 濃度 ^{a)}	陽性／異常値あり	51.9 (52/100)	26.9 (30/108)	54.7 (55/100)	40.1 (44/108)
	すべて陰性／正常値	40.2 (33/80)	32.3 (25/76)	41.1 (33/80)	46.4 (35/76)
ベースライン時の OCS 投与量	10 mg/日未満	46.8 (36/77)	30.6 (25/82)	48.4 (37/77)	46.5 (38/82)
	10 mg/日以上	47.5 (49/103)	29.8 (30/102)	49.7 (51/103)	40.4 (41/102)

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

a) スクリーニング時

また、04 試験、05 試験及び継続投与試験である 09 試験における SLEDAI-2K 及び PGA スコアのベースラインからの平均変化量の推移は図 6 のとおりであり、投与 52 週以降もスコアのさらなる減少又は維持が認められた。

以上より、SLE に対する本剤の有効性は示されていると考える。

機構は、申請者の説明を踏まえると、04 試験から本剤の SLE に対する有効性は示され、05 試験でも本剤の有効性を否定する成績は得られていないと判断した。また、04 試験では日本人部分集団においても全体集団と同様の傾向が認められており、日本人 SLE 患者に対する本剤の有効性は期待し得ると考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.3 安全性について

申請者は、本剤の安全性について、04 試験及び 05 試験（150 mg 群を除く）の併合データ²³⁾（以下、「第Ⅲ相試験併合集団」）、04 試験、05 試験（150 mg 群を除く）及び 09 試験の併合データ（以下、「長期投与試験併合集団」）、04 試験、05 試験、09 試験、1013 試験及び 1013 試験の継続投与試験（CD-IA-MEDI-546-1145 試験）の併合データ（以下、「5 試験併合集団」）並びに 5 試験併合集団に国内第Ⅱ相試験（D3461C00002 試験）を加えた併合データ（以下、「6 試験併合集団」）の解析結果等に基づき、以下のよう

に説明している。

各集団における安全性の概要は表 39 及び表 40 のとおりであり、全体集団では有害事象及び副作用はプラセボ群と比較して 300 mg 群で多く認められたが、重篤な有害事象は 300 mg 群よりもプラセボ群で多く認められた。第Ⅲ相試験併合集団、5 試験併合集団及び 6 試験併合集団で認められた主な有害事象は表 41 及び表 42 のとおりであった。

²³⁾ 09 試験の投与開始日以降に発現した有害事象は除外された。

表 39 本剤の安全性の概要（安全性解析対象集団）

併合集団		第Ⅲ相試験併合		長期投与試験併合		5 試験併合
投与群		300 mg 群	プラセボ群	300 mg 群	プラセボ群	本剤投与例
例数		360	365	360	365	837
総曝露期間（人・年）		326.0	318.8	872.8	525.8	2,091.9
有害事象		318 (88.3) 310.9	295 (80.8) 231.7	336 (93.3) 232.6	316 (86.6) 208.8	746 (89.1) 172.6
重篤な有害事象		40 (11.1) 12.9	60 (16.4) 20.2	78 (21.7) 10.1	81 (22.2) 17.2	194 (23.2) 10.6
死亡に至った有害事象		2 (0.6) 0.6	0			5 (0.6) 0.2
中止に至った有害事象		17 (4.7) 5.2	18 (4.9) 5.7	23 (6.4) 2.6	22 (6.0) 4.2	58 (6.9) 2.8
副作用		133 (36.9) 55.5	95 (26.0) 36.6	164 (45.6) 29.3	100 (27.4) 24.7	320 (38.2) 21.5
注目すべき有害事象						
感染症	日和見感染症以外の重篤な感染症	16 (4.4) 5.0	22 (6.0) 7.1	35 (9.7) 4.2	30 (8.2) 6.0	88 (10.5) 4.5
	日和見感染症	1 (0.3) 0.3	0	2 (0.6) 0.2	1 (0.3) 0.2	4 (0.5) 0.2
	ウイルス再活性化	43 (11.9) 14.2	18 (4.9) 5.8	71 (19.7) 9.3	28 (7.7) 5.7	140 (16.7) 7.5
	HSV/VZV	42 (11.7) 13.8	18 (4.9) 5.8	70 (19.4) 9.2	28 (7.7) 5.7	139 (16.6) 7.4
	帯状疱疹	23 (6.4) 7.3	5 (1.4) 1.6	40 (11.1) 4.9	11 (3.0) 2.2	91 (10.9) 4.6
	口腔ヘルペス	15 (4.2) 4.7	10 (2.7) 3.2	26 (7.2) 3.2	14 (3.8) 2.8	40 (4.8) 2.0
	HBV	0	0	0	0	0
	CMV	1 (0.3) 0.3	0			1 (0.1) <0.1
	EBV	0	0	0	0	0
	結核（潜伏結核を含む）	2 (0.6) 0.6	1 (0.3) 0.3	18 (5.0) 2.1	3 (0.8) 0.6	31 (3.7) 1.5
	インフルエンザ	6 (1.7) 1.9	8 (2.2) 2.5	20 (5.6) 2.4	11 (3.0) 2.1	57 (6.8) 2.9
	アナフィラキシー	0	0	0	0	1 (0.1) <0.1
過敏症		12 (3.3) 3.8	3 (0.8) 0.9	13 (3.6) 1.5	3 (0.8) 0.6	19 (2.3) 0.9
注入に伴う反応		41 (11.4) 13.9	27 (7.4) 9.1	52 (14.4) 6.8	30 (8.2) 6.3	79 (9.4) 4.1
悪性腫瘍		3 (0.8) 0.9	3 (0.8) 0.9	4 (1.1) 0.5	4 (1.1) 0.8	8 (1.0) 0.4
うつ病及び自殺／自傷		11 (3.1) 3.4	12 (3.3) 3.9	18 (5.0) 2.1	16 (4.4) 3.2	41 (4.9) 2.0
主要心血管イベント		1 (0.3) 0.3	0			3 (0.4) 0.1
血管炎（非 SLE 性）		0	0			3 (0.4) 0.1
進行性多巣性白質脳症		0	0	0	0	0
間質性肺疾患		1 (0.3) 0.3	1 (0.3) 0.3	1 (0.3) 0.1	1 (0.3) 0.2	3 (0.4) 0.1
肝障害		6 (1.7) 1.9	7 (1.9) 2.2	11 (3.1) 1.3	9 (2.5) 1.8	21 (2.5) 1.0
腎障害		15 (4.2) 4.7	15 (4.1) 4.8	33 (9.2) 4.0	20 (5.5) 3.9	61 (7.3) 3.0

上段：例数（%）、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現件数

事象の定義は 10 項参照、HSV：単純ヘルペスウイルス、VZV：水痘・帯状疱疹ウイルス、HBV：B 型肝炎ウイルス

CMV：サイトメガロウイルス、EBV：エプスタイン-バーウイルス

表 40 本剤の安全性の概要（安全性解析対象集団、日本人部分集団）

併合集団		第Ⅲ相試験併合		長期投与試験併合		5 試験併合	6 試験併合
投与群		300 mg 群	プラセボ群	300 mg 群	プラセボ群	本剤投与例	本剤投与例
例数		24	19	24	19	33	50
総曝露期間（人・年）		23.3	16.1	65.3	20.2	83.8	112.6
有害事象		24 (100) 360.4	19 (100) 468.6	24 (100) 360.4	19 (100) 468.6	33 (100) 356.6	50 (100) 472.0
重篤な有害事象		2 (8.3) 8.9	3 (15.8) 20.4	6 (25.0) 10.9	4 (21.1) 21.5	10 (30.3) 14.2	19 (38.0) 20.6
死亡に至った有害事象		0	0	0	0	0	0
中止に至った有害事象		0	3 (15.8) 18.8			1 (3.0) 1.2	7 (14.0) 6.3
副作用		13 (54.2) 82.0	7 (36.8) 54.8	17 (70.8) 59.2	7 (36.8) 41.5	22 (66.7) 56.4	36 (72.0) 73.7
注目すべき有害事象							
感 染 症	日和見感染症以外の 重篤な感染症	1 (4.2) 4.4	2 (10.5) 13.5	1 (4.2) 1.6	2 (10.5) 10.6	3 (9.1) 3.8	4 (8.0) 3.9
	日和見感染症	0	0	0	0	0	0
	ウイルス再活性化	3 (12.5) 14.2	1 (5.3) 6.3	4 (16.7) 7.2	2 (10.5) 10.3	7 (21.2) 9.9	11 (22.0) 11.2
	HSV/VZV	3 (12.5) 14.2	1 (5.3) 6.3	4 (16.7) 7.2	2 (10.5) 10.3	7 (21.2) 9.9	11 (22.0) 11.2
	帯状疱疹	3 (12.5) 14.1	0	4 (16.7) 7.2	1 (5.3) 5.1	6 (18.2) 8.4	9 (18.0) 9.2
	口腔ヘルペス	0	1 (5.3) 6.3	2 (8.3) 3.2	1 (5.3) 5.0	3 (9.1) 3.7	3 (6.0) 2.7
	HBV	0	0	0	0	0	0
	CMV	0	0	0	0	0	0
	EBV	0	0	0	0	0	0
	結核 （潜伏結核を含む）	0	0			1 (3.0) 1.2	1 (2.0) 0.9
	インフルエンザ	0	0			7 (21.2) 9.0	9 (18.0) 9.1
	アナフィラキシー	0	0	0	0	0	0
	過敏症	0	1 (5.3) 6.2	1 (4.2) 1.6	1 (5.3) 5.0	1 (3.0) 1.2	1 (2.0) 0.9
	注入に伴う反応	1 (4.2) 4.4	2 (10.5) 13.7	3 (12.5) 5.0	2 (10.5) 10.7	4 (12.1) 5.2	5 (10.0) 4.7
悪性腫瘍		0	0	0	0	0	1 (2.0) 0.9
うつ病及び自殺／自傷		0	1 (5.3) 6.6	1 (4.2) 1.6	1 (5.3) 5.2	1 (3.0) 1.2	1 (2.0) 0.9
主要心血管イベント		0	0	0	0	0	0
血管炎（非 SLE 性）		0	0	0	0	0	0
進行性多巣性白質脳症		0	0	0	0	0	0
間質性肺疾患		0	1 (5.3) 6.3			0	1 (2.0) 0.9
肝障害		1 (4.2) 4.3	0			2 (6.1) 2.4	2 (4.0) 1.8
腎障害		0	1 (5.3) 6.2	1 (4.2) 1.5	2 (10.5) 10.0	2 (6.1) 2.4	2 (4.0) 1.8

上段：例数（％）、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現件数

事象の定義は 10 項参照、HSV：単純ヘルペスウイルス、VZV：水痘・帯状疱疹ウイルス、HBV：B 型肝炎ウイルス

CMV：サイトメガロウイルス、EBV：エプスタイン・バーウイルス

表 41 第Ⅲ相試験併合集団において認められた主な有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	全体集団		日本人部分集団	
	300 mg 群 (360 例)	プラセボ群 (365 例)	300 mg 群 (24 例)	プラセボ群 (19 例)
上咽頭炎	64 (17.8)	41 (11.2)	17 (70.8)	7 (36.8)
上気道感染	61 (16.9)	36 (9.9)	6 (25.0)	1 (5.3)
尿路感染	42 (11.7)	52 (14.2)	1 (4.2)	0
注入に伴う反応	41 (11.4)	27 (7.4)	1 (4.2)	2 (10.5)
気管支炎	38 (10.6)	17 (4.7)	0	1 (5.3)
頭痛	26 (7.2)	32 (8.8)	2 (8.3)	2 (10.5)
帯状疱疹	23 (6.4)	5 (1.4)	3 (12.5)	0
咳嗽	21 (5.8)	13 (3.6)	2 (8.3)	2 (10.5)
背部痛	21 (5.8)	16 (4.4)	1 (4.2)	1 (5.3)
関節痛	20 (5.6)	8 (2.2)	2 (8.3)	0
副鼻腔炎	20 (5.6)	21 (5.8)	1 (4.2)	0
口腔ヘルペス	15 (4.2)	10 (2.7)	0	1 (5.3)
咽頭炎	14 (3.9)	16 (4.4)	2 (8.3)	1 (5.3)
過敏症	13 (3.6)	3 (0.8)	0	1 (5.3)
肺炎	13 (3.6)	12 (3.3)	0	0
気道感染	13 (3.6)	2 (0.5)	0	0
下痢	11 (3.1)	21 (5.8)	1 (4.2)	1 (5.3)
ウイルス性胃腸炎	11 (3.1)	5 (1.4)	0	0
嘔吐	18 (5.0)	10 (2.7)	0	2 (10.5)
悪心	16 (4.4)	22 (6.0)	0	2 (10.5)
胃腸炎	9 (2.5)	10 (2.7)	2 (8.3)	1 (5.3)
鉄欠乏性貧血	8 (2.2)	6 (1.6)	3 (12.5)	2 (10.5)
便秘	7 (1.9)	6 (1.6)	1 (4.2)	3 (15.8)

例数（％）、300 mg 群のうち全体集団で 3%以上又は日本人部分集団で 3 例以上認められた事象

表 42 5 試験併合集団及び 6 試験併合集団において認められた主な有害事象（安全性解析対象集団）

併合集団 部分集団	5 試験併合		6 試験併合	併合集団 部分集団	5 試験併合		6 試験併合
	全体	日本人	日本人		全体	日本人	日本人
事象名	本剤投与例 (837 例)	本剤投与例 (33 例)	本剤投与例 (50 例)	事象名	本剤投与例 (837 例)	本剤投与例 (33 例)	本剤投与例 (50 例)
上咽頭炎	189 (22.6)	26 (78.8)	36 (72.0)	口腔ヘルペス	40 (4.8)	3 (9.1)	3 (6.0)
上気道感染	169 (20.2)	12 (36.4)	17 (34.0)	挫傷	36 (4.3)	5 (15.2)	8 (16.0)
気管支炎	146 (17.4)	7 (21.2)	9 (18.0)	嘔吐	35 (4.2)	0	1 (2.0)
尿路感染	131 (15.7)	1 (3.0)	1 (2.0)	うつ病	34 (4.1)	1 (3.0)	1 (2.0)
頭痛	97 (11.6)	6 (18.2)	10 (20.0)	全身性エリテマトーデス	34 (4.1)	0	4 (8.0)
帯状疱疹	91 (10.9)	6 (18.2)	9 (18.0)	不眠症	33 (3.9)	1 (3.0)	1 (2.0)
注入に伴う反応	79 (9.4)	4 (12.1)	5 (10.0)	浮動性めまい	31 (3.7)	1 (3.0)	1 (2.0)
副鼻腔炎	70 (8.4)	2 (6.1)	2 (4.0)	高血圧	30 (3.6)	0	0
背部痛	68 (8.1)	5 (15.2)	5 (10.0)	潜伏結核	30 (3.6)	1 (3.0)	1 (2.0)
咽頭炎	66 (7.9)	7 (21.2)	9 (18.0)	上腹部痛	28 (3.3)	4 (12.1)	8 (16.0)
咳嗽	61 (7.3)	3 (9.1)	3 (6.0)	末梢性浮腫	27 (3.2)	1 (3.0)	1 (2.0)
下痢	61 (7.3)	4 (12.1)	6 (12.0)	四肢痛	27 (3.2)	2 (6.1)	2 (4.0)
インフルエンザ	57 (6.8)	7 (21.2)	9 (18.0)	ウイルス性上気道感染	27 (3.2)	0	0
関節痛	54 (6.5)	3 (9.1)	3 (6.0)	結膜炎	26 (3.1)	1 (3.0)	2 (4.0)
悪心	52 (6.2)	2 (6.1)	4 (8.0)	鉄欠乏性貧血	18 (2.2)	5 (15.2)	7 (14.0)
胃腸炎	48 (5.7)	6 (18.2)	8 (16.0)	ヘルペス後神経痛	12 (1.4)	4 (12.1)	5 (10.0)
肺炎	46 (5.5)	0	0	上気道の炎症	4 (0.5)	4 (12.1)	6 (12.0)

例数（％）、5 試験併合集団の全体集団で 3%以上又は 6 試験併合集団の日本人部分集団で 5 例以上認められた事象

死亡に至った有害事象は、5 試験併合集団の本剤投与例 6 例²⁴⁾（ 群 1 例〔心筋炎〕、 群 3 例〔肺炎 2 例、血小板減少症〕、1,000→300 mg 群 1 例〔肺炎〕、1,000 mg 群 1 例〔大腸炎〕）に認められ、このうち 群 1 例（肺炎）及び 1,000→300 mg 群 1 例（肺炎）については、治験薬との因果関

²⁴⁾ 治験薬投与 29 日以降の事象も含むため、表 39 に記載した数値と異なる。

係は否定されなかった。個々の死亡例を精査した結果、ほとんどの死亡例において、その原因は SLE、SLE の合併症及びその他の基礎疾患に関連している可能性が考えられた。

重篤な有害事象は、5 試験併合集団の本剤投与例 23.2% (194/837 例) に認められ、5 例以上に認められた事象は、肺炎 (2.7% [23/837 例])、全身性エリテマトーデス (2.2% [18/837 例])、帯状疱疹 (1.6% [13/837 例])、胃腸炎 (0.8% [7/837 例])、インフルエンザ (0.7% [6/837 例])、気管支炎及び尿路感染 (各 0.6% [5/837 例]) であった。6 試験併合集団の日本人部分集団における重篤な有害事象は、全身性エリテマトーデス 3 例、子宮頸部上皮異形成 2 例、帯状疱疹、胃腸炎、気管支炎、腎機能障害、蜂巣炎、回転性めまい、感情不安定、関節炎、胆石症、便秘、腸炎、咽頭炎、胸膜炎、滑液嚢腫、埋伏歯、流産、急性腹症、急性骨髄性白血病、脳梗塞、リンパ節症各 1 例に認められ、このうち、全身性エリテマトーデス、帯状疱疹、気管支炎、蜂巣炎、子宮頸部上皮異形成、咽頭炎、胸膜炎、流産、急性腹症、急性骨髄性白血病、脳梗塞、リンパ節症各 1 例については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

機構は、臨床試験における有害事象の発現状況、本剤の薬理作用、SLE 患者における疾患特性等を踏まえた注目すべき有害事象の発現状況 (表 39 及び表 40) を確認した上で、特に以下に示す事象について重点的に検討を行った。以下の各項では、特段の記載がない限り、表 39 及び表 40 に記載した安全性の成績に基づき記載する。なお、悪性腫瘍及び血管炎に関する検討は 5.R 項に記載した。

7.R.3.1 感染症について

申請者は、本剤投与時の感染症の発現について、以下のように説明している。

第Ⅲ相試験併合集団において、感染症および寄生虫症 (SOC) は 300 mg 群 71.7% (258/360 例)、プラセボ群 57.8% (211/365 例) に認められたが、大部分の事象の重症度は、軽度又は中等度であった。300 mg 群とプラセボ群の発現割合の差は、肺炎を除く呼吸器感染症 (上気道感染、気管支炎等) と帯状疱疹の発現割合の差によるものであった。

日和見感染症、日和見感染症以外の重篤な感染症及びインフルエンザの発現は、300 mg 群とプラセボ群で同程度であった。日和見感染症以外の重篤な感染症の主な事象は肺炎であり、その発現割合は 300 mg 群とプラセボ群で同程度であった (第Ⅲ相試験併合集団: 300 mg 群 1.7% [6/360 例]、プラセボ群 2.2% [8/365 例]、長期投与試験併合集団: 300 mg 群 2.5% [9/360 例]、プラセボ群 2.7% [10/365 例])。

ウイルス再活性化については、プラセボ群と比較して 300 mg 群で帯状疱疹の発現割合が高かったが、単純ヘルペスウイルス、B 型肝炎ウイルス、サイトメガロウイルス及び EB ウイルス再活性化関連の有害事象の発現割合に投与群間で明らかな差は認められなかった。本剤投与例に発現した帯状疱疹のほとんどは皮膚に局限し、重症度は軽度又は中等度で、本剤の投与を中止することなく回復したが、04 試験の日本人被験者 1 例 (300 mg 群) では皮膚播種性帯状疱疹が認められ、患者の入院により重篤な事象とされた。SLE 患者では細胞性免疫の調節異常が生じており、本剤の作用機序を考慮すると、水痘・帯状疱疹ウイルスに対する自然免疫応答において重要な役割を果たしている IFN- α を阻害することで、帯状疱疹の発症に関与する可能性が考えられることから、播種性帯状疱疹を含めた帯状疱疹の発現について、添付文書等で注意喚起を行う予定である。また、スクリーニング時に HBc 抗体陽性であった 4 例に本剤が投与されたが、B 型肝炎ウイルスの再活性化は認められなかった。

結核について、SLE 患者では一般的に結核の発症リスクが高い (Lupus 2019; 28: 1699-704、Curr Opin Rheumatol 2018; 30: 395-402) が、臨床試験では活動性結核の既往歴がない、若しくは潜在性結核の既往歴

がない又は潜在性結核に対する適切な治療を終了した記録があることを選択基準とした（表 24 及び表 27）ことから、いずれの試験でも活動性結核は認められなかった。潜伏結核はプラセボ群と比較して 300 mg 群で多く認められ、また、投与期間が長期となるに従い発現が増加する傾向が認められた²⁵⁾。

機構は、以下のように考える。

本剤の作用機序を踏まえると、免疫調節作用により感染症、結核及びウイルス再活性化に関連した有害事象が発生する可能性がある。臨床試験において、呼吸器感染症、带状疱疹等が本剤群に多く発現し、本剤との因果関係の否定できない肺炎による死亡も認められていることから、本剤投与により感染症のリスクが増大する可能性があること、重篤な感染症、播種性带状疱疹を含む带状疱疹の発現について添付文書等で注意喚起することが必要である。また、臨床試験における選択・除外基準及び B 型肝炎治療ガイドライン（日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会編）等を踏まえ、重篤な感染症を合併している患者や活動性の結核患者には本剤を投与しないこと、本剤の投与開始にあたっては、結核や B 型肝炎ウイルス感染に対する適切なスクリーニングを実施すること、感染症の発症や増悪に注意することについても注意喚起する必要がある。臨床試験における検討例数は限られていることから、製造販売後の調査等において長期投与時を含めた感染症の発現状況について引き続き検討し、得られた情報を臨床現場へ適切に情報提供する必要がある。

7.R.3.2 過敏症について

申請者は、蛋白質成分を含む医薬品の点滴静注療法に伴う懸念として過敏症、アナフィラキシー、注入に伴う反応があげられることから、本剤投与時におけるこれらの事象の発現について以下の検討を行った旨を説明している。

アナフィラキシーは 05 試験の 150 mg 群 1 例、重篤な過敏症は 04 試験の 300 mg 群 1 例に認められた。注入に伴う反応は、概ね投与開始後 24 週間以内に認められ、プラセボ群と比較して 300 mg 群で多く発現したが、重篤な事象は認められなかった。第Ⅲ相試験併合集団において認められた主な事象は、頭痛（300 mg 群 10.0% [36/360 例]、プラセボ群 7.4% [27/365 例]）、悪心（300 mg 群 5.0% [18/360 例]、プラセボ群 1.9% [7/365 例]）、嘔吐（300 mg 群 1.7% [6/360 例]、プラセボ群 1.1% [4/365 例]）であった。

以上より、本剤に関連したアナフィラキシーを含む過敏症の発現が認められていることから、アナフィラキシーを含む過敏症及び注入に伴う反応の発現について、添付文書等において注意喚起する予定である。

機構は、本剤は抗体製剤であり、過敏症及び注入に伴う反応はプラセボ群と比較して本剤群で多く認められていること、本剤投与例においてアナフィラキシーの発現も認められていることから、これらの事象の発現について添付文書等で注意喚起するとともに、製造販売後の調査等において引き続き検討し、得られた情報を臨床現場へ適切に情報提供する必要があると考える。

7.R.3.3 うつ病および自殺／自傷について

申請者は、うつ病及び自殺／自傷の発現リスクについて、以下のように説明している。

²⁵⁾ 長期投与試験併合集団における潜伏結核の曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数は、300 mg 群で 1 年目：1.2、2 年目：2.1、3 年目：2.9、4 年以上：3.4、プラセボ群で 1 年目：0.3、2 年目：1.0、3 年目：1.4、4 年以上：0 であった。

04 及び 05 試験では、関連する有害事象による検討の他に、うつ病については PHQ-8²⁶⁾、自殺念慮及び自殺行為については C-SSRS²⁷⁾により評価した。

04 及び 05 試験における PHQ-8 スコアは表 43 のとおり、すべての投与群間で同程度であり、投与 52 週目での臨床的に意義のあるベースラインからの変化は、いずれの投与群でも認められなかった。

表 43 ベースライン及び投与 52 週時における PHQ-8 スコア

			300 mg 群	プラセボ群
04 試験	全体集団	ベースライン	9.2±6.3 (170)	9.9±6.2 (175)
		投与 52 週時	7.9±6.0 (136)	8.4±5.7 (124)
	日本人 部分集団	ベースライン	5.0±4.7 (23)	5.4±4.2 (19)
		投与 52 週時	5.5±6.1 (22)	8.1±4.7 (18)
05 試験	全体集団	ベースライン	10.1±6.2 (171)	9.4±6.1 (174)
		投与 52 週時	7.6±6.1 (130)	7.4±6.3 (138)

平均値±標準偏差 (例数)

04 及び 05 試験における C-SSRS に基づく自殺念慮又は自殺行為のリスクの推移は表 44 のとおりであり、プラセボ群と比較して 300 mg 群で自殺念慮又は自殺行為のリスク上昇を示す結果は認められなかった。

²⁶⁾ 過去 2 週間のうつ症状について、患者が以下の 8 つの質問 (1. 物事に対してほとんど興味が無い、または楽しめない、2. 気分が落ち込む、憂うつになる、または絶望的な気持ちになる、3. 寝付きが悪い、途中で目がさめる、または逆に眠り過ぎる、4. 疲れた感じがする、または気力がない、5. あまり食欲がない、または食べ過ぎる、6. 自分はダメな人間だ、人生の敗北者だと気に病む、または自分自身あるいは家族に申し訳がないと感じる、7. 新聞を読む、またはテレビを見ることなどに集中することが難しい、8. 他人が気づくぐらいに動きや話し方が遅くなる、あるいはこれと反対に、そわそわしたり、落ちつかず、普段よりも動き回ることがある) についてスコア化 (0: 全くない、1: 数日、2: 半分以上、3: ほとんど毎日) し、合計したスコア (合計値: 0~24)

²⁷⁾ 自殺念慮の深刻度について、1: 死んでしまいたいという願望、2: 積極的な自殺念慮 (具体性なし)、3: 積極的な自殺念慮 (自殺方法の考えがあるが計画はない)、4: 積極的な自殺念慮 (実行する意思があるが計画はない)、5: 積極的な自殺念慮 (具体的な計画及び実行する意思がある) の 5 段階についてそれぞれ「はい/いいえ」で回答し、最も深刻な自殺念慮について自殺行為の有無を回答する。

表 44 C-SSRS に基づく自殺念慮及び自殺行為のリスク評価

				300 mg 群	プラセボ群
04 試験	全体集団 300 mg 群 : 180 例 プラセボ群 : 182 例	スクリーニング	自殺念慮	6 (3.3)	5 (2.7)
			自殺行為	0	0
			該当なし	173 (96.1)	175 (96.2)
			データなし	1 (0.6)	2 (1.1)
		投与期間	自殺念慮	3 (1.7)	8 (4.4)
			自殺行為	0	0
			該当なし	176 (97.8)	170 (93.4)
			データなし	1 (0.6)	4 (2.2)
		フォローアップ	自殺念慮	0	0
			自殺行為	0	0
			該当なし	90 (50.0)	97 (53.3)
			データなし	90 (50.0)	85 (46.7)
	日本人 部分集団 300 mg 群 : 24 例 プラセボ群 : 19 例	スクリーニング	自殺念慮	0	1 (5.3)
			自殺行為	0	0
			該当なし	24 (100)	18 (94.7)
			データなし	0	0
		投与期間	自殺念慮	0	2 (10.5)
			自殺行為	0	0
			該当なし	24 (100)	17 (89.5)
			データなし	0	0
		フォローアップ	自殺念慮	0	0
			自殺行為	0	0
			該当なし	10 (41.7)	9 (47.4)
			データなし	14 (58.3)	10 (52.6)
05 試験	全体集団 300 mg 群 : 180 例 プラセボ群 : 184 例	スクリーニング	自殺念慮	0	3 (1.6)
			自殺行為	1 (0.6)	1 (0.5)
			該当なし	178 (98.9)	175 (95.1)
			データなし	1 (0.6)	5 (2.7)
		投与期間	自殺念慮	2 (1.1)	2 (1.1)
			自殺行為	0	1 (0.5)
			該当なし	174 (96.7)	175 (95.1)
			データなし	4 (2.2)	6 (3.3)
		フォローアップ	自殺念慮	0	1 (0.5)
			自殺行為	0	0
			該当なし	81 (45.0)	82 (44.6)
			データなし	99 (55.0)	101 (54.9)

例数 (%)

また、うつ病及び自殺／自傷に関連する有害事象の発現は、300 mg 群とプラセボ群で同程度であった。

機構は、以下のように考える。

SLE 患者ではうつ病及び自殺の発生率が高いことから、04 及び 05 試験では自殺行為のリスクを有する患者は除外された（表 27）。そのため、臨床試験成績からは本剤投与によるうつ病及び自殺／自傷関連事象の発現リスクの上昇は示唆されていないが、現時点で本剤投与とうつ病及び自殺／自傷との因果関係について明確に結論付けることは困難である。日常診療では、臨床試験で除外された高リスク患者にも本剤が投与されうることから、製造販売後の調査等において、うつ病及び自殺／自傷関連事象の発現について引き続き検討し、得られた情報を臨床現場へ適切に情報提供する必要がある。

以上の検討を踏まえ、機構は、本剤の安全性は許容可能であるものの、本剤投与時には、感染症や投与後の全身性反応等の発現に注意する必要がある、重篤な事象が発現する可能性もあることから、本剤についての十分な知識と、SLE 治療に関して十分な知識・経験をもつ医師のもとで、緊急時に十分に対応できる医療施設において使用する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

1013、04 及び 05 試験では、欧州リウマチ学会及び米国リウマチ学会の SLE 患者に対する診療ガイドライン（Ann Rheum Dis 2008; 67: 195-205、Arthritis Rheum 1999; 42: 1785-96）に従い、標準治療（OCS、免疫抑制剤及び抗マラリア薬）に本剤を追加して投与するデザインとした。いずれの試験でも、ベースライン時に最も使用頻度が高かった治療薬は、OCS（80.7～84.6%）であり、次いで抗マラリア薬（69.6～73.1%）、免疫抑制剤（41.8～49.2%）が使用されていた。日本人部分集団では、OCS（88.4%）が最も多く使用され、次いで免疫抑制剤（55.8%）、抗マラリア薬（34.9%）が使用されていた。これらの臨床試験において本剤の有効性及び安全性が確認されていることから、本剤の対象となる SLE 患者は、ステロイド、免疫抑制剤及び抗マラリア薬を中心とした SLE の標準治療を受けている患者を想定しており、本剤は SLE の標準治療と併用することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

本邦においても OCS 等の薬剤が SLE の標準治療薬として使用されており、本剤の臨床試験では、SLE に対する標準治療が施行されているにもかかわらず疾患活動性を有する患者に、本剤が上乗せして投与されたことを踏まえ、本剤は、既存の SLE 治療薬で十分な効果が得られない患者に対して、当該治療薬と併用して用いるものとする。ただし、臨床試験では他の生物製剤、タクロリムス及びシクロホスファミドの使用は禁止されていたことから、本剤と他の生物製剤、タクロリムス又はシクロホスファミドと併用した際の有効性及び安全性は検討されていない旨を注意喚起することが適切である。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.5 効能・効果について

機構は、提出された資料、7.R.2、7.R.3 及び 7.R.4 項における検討を踏まえ、本剤の効能・効果を申請のとおりに「既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデス」と設定することが適切であり、臨床試験のデザイン及び選択・除外基準から、以下の注意喚起を行う必要があると考える。

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

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

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.6 用法・用量について

機構は、提出された資料、7.R.2 及び 7.R.3 における検討から、04 及び 05 試験で設定された用法・用量により本剤の SLE 患者に対する有効性及び安全性が確認されたことから、本剤の用法・用量を申請のとおり「通常、成人にはアニフロルマブ（遺伝子組換え）として、300 mg を 4 週間ごとに 30 分以上かけて点滴静注する。」と設定することは可能と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤を使用したすべての SLE 患者を対象に、製造販売後の使用実態下における本剤の長期使用時も含めた安全性及び有効性を確認することを目的とした特定使用成績調査を実施することを予定している。

機構は、以下のように考える。

7.R.3 項における検討のとおり、臨床試験成績を踏まえると、本剤の安全性は許容可能である。ただし、日常診療では臨床試験よりも多様な SLE 患者に本剤が使用される可能性があること、結核、播種性帯状疱疹等を含む重篤な感染症や悪性腫瘍が発現する可能性も否定できないこと、臨床試験における併用薬の使用経験は限られていること等から、本剤を使用したすべての患者を対象とする製造販売後の調査を実施し、未知の有害事象の発現も含め本剤の安全性プロファイルを早期に把握するとともに、本剤投与時の安全性及び有効性について、引き続き慎重に検討する必要がある。

また、7.R.3 項に記載したとおり、本剤の使用にあたっては、緊急時に十分に措置できる医療施設において、本剤についての十分な知識と、SLE 治療に関して十分な知識・経験をもつ医師により使用されることが重要であり、こうした本剤の適正使用が推進されるよう、医師等の医療関係者に対して適切に情報提供を行う必要がある。

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

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.2、CTD 5.3.5.1.4）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデスに対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は SLE 治療における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。また、製造販売後の調査等において、日本人 SLE 患者における使用実態下での安全性等について、さらに検討する必要があると考える。

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

10. その他

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

項目	定義
BICLA	以下の基準を全て満たしている場合、達成とした。 - ベースラインの BILAG-2004 カテゴリーA の臓器病変すべてが B/C/D に、ベースラインのカテゴリーB の臓器病変が C/D に改善し、他の臓器系でカテゴリーA に悪化した 1 つ以上の新規臓器病変又はカテゴリーB に悪化した 2 つ以上の新規臓器病変が認められない - ベースラインからの SLEDAI-2K スコアの上昇がない - PGA がベースラインから 0.30 点以上増加していない - 治験薬の投与を中止していない - 評価前に、制限されている薬剤を治験実施計画書で許容された範囲を超えて使用していない
BICLA 達成率	BICLA を達成した被験者の割合
BILAG-2004	9 種類の臓器系（全身症状、皮膚粘膜、精神神経系、筋骨格系、心肺系、消化器系、眼症状、腎症及び血液異常）に関する 97 項目について、医師が過去 4 週間に発生した疾患活動性をその前の 4 週間と比較して、臓器病変が「存在しない」、「改善傾向」、「同様」、「悪化」、「新規発現」のいずれかを判定し、9 種類の臓器系の疾患活動性を 5 つのカテゴリーA～E へ分類する。 - カテゴリーA（重症）：免疫抑制剤及び/又は 20 mg/日を超えるプレドニゾロン（又はこれに相当するコルチコステロイド）を必要とする高度な疾患活動性を示す。 - カテゴリーB（中等度）：低用量のコルチコステロイド、外用ステロイド、外用免疫抑制剤、抗マラリア薬、又は NSAIDs を必要とする中等度の疾患活動性を示す。 - カテゴリーC（軽症）：軽度の安定した疾患活動性を示す。 - カテゴリーD：疾患活動性は認められないが、器官が影響を受けたことがあることを示す。 - カテゴリーE：現在及び過去にも疾患活動性がないことを示す。 ベースラインにおける BILAG-2004 カテゴリーA 又はカテゴリーB の臓器病変がより重症度の低いカテゴリーへ変化した場合、BILAG-2004 の改善と定義。
CLASI	全身を 13 に分けた解剖学的部位において活動性スコアと慢性スコアを個別に評価する。ベースラインの CLASI 活動性スコアが 10 点以上の患者で、投与 12 週目の CLASI 活動性スコアが 50%以上低下した場合、達成とした。 - 活動性スコア：紅斑と鱗屑／肥大、粘膜症状、最近の脱毛、非瘢痕性脱毛について評価する。スコアの合計点数は 0～70 点で、10 点以上が中等度から重度の SLE 皮膚病変の患者とされる（Arch Dermatol. 2011 ;147 :203-8）。 - 慢性スコア：色素異常、瘢痕形成／萎縮／脂肪織炎、頭部瘢痕性脱毛について評価する。

項目	定義
CLASI 達成率	ベースラインの CLASI 活動性スコアが 10 点以上の患者で CLASI 活動性スコアが 50%以上低下した被験者の割合
OCS 減量	ベースラインの OCS 使用量がプレドニゾロン換算で 10 mg/日以上以上の患者で、投与 40 週目までに OCS を 7.5 mg/日以下に減量かつ投与 52 週まで維持できた場合、達成とした。
PGA	医師が過去 4 週間にわたる SLE の重症度を 0（無症状）から 3（重度）の VAS スケールを用いて判定する。
SLEDAI-2K	9 種類の臓器系（中枢神経系、血管系、腎系、筋骨格系、漿膜系、粘膜皮膚系、免疫系、全身症状、血液系）に関する 24 項目について、医師が過去 4 週間の症状を「有り」又は「無し」で評価する。臓器病変によってスコアの重み付け（中枢神経系：合計 48、血管系：合計 16、腎系：合計 16、筋骨格系：合計 8、粘膜皮膚系：合計 6、免疫系：合計 4、漿膜系：合計 4、血液系：合計 2、全身症状：1）がされており、最終スコアの合計は 0～105 点である。 SLEDAI-2K の改善は、ベースラインにおける臓器系スコアの改善（減少）と定義。
Clinical SLEDAI-2K	SLEDAI-2K スコアから臨床検査や尿検査に基づくポイントを除外したスコア
SRI (4)、(5)、(6)、(7) 又は(8)	以下の基準を全て満たしている場合、達成とした。 ・ SLEDAI-2K スコアがベースラインから 4、5、6、7 又は 8 点以上改善（減少） ・ ベースラインと比較して BILAG-2004 カテゴリー A の新規臓器病変が 1 つ以上又はカテゴリー B の新規臓器病変が 2 つ以上と定義される新たな臓器病変がない ・ PGA がベースラインから 0.30 点以上増加していない ・ 治験薬の投与を中止していない ・ 評価前に、制限されている薬剤を治験実施計画書で許容された範囲を超えて使用していない
SRI (4)、(5)、(6)、(7) 又は(8) 達成率	SRI (4)、(5)、(6)、(7)又は(8)を達成した被験者の割合
フレア	前回の来院と比較して、BILAG-2004 のカテゴリー E、D、又は C からカテゴリー B へ悪化した臓器系が 2 つ以上、又は前回の来院と比較してカテゴリー E、D、C、又は B からカテゴリー A へ悪化した臓器系が 1 つ以上

表 39 及び表 40 の各事象の定義について

事象	定義
日和見感染症以外の重篤な感染症	感染症および寄生虫症（SOC）に含まれるすべての重篤な有害事象（日和見感染と定義される有害事象を除く）
日和見感染症	Winthrop らの報告（Ann Rheum Dis.2015 ; 74 : 2107-16）及び NIH Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents を参考に申請者が設定した PT
ウイルス再活性化	単純ヘルペスウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルス、B 型肝炎ウイルス、エプスタイン・バーウイルス及びサイトメガロウイルスの再活性化と関連のある PT
帯状疱疹	陰部帯状疱疹（PT）、帯状疱疹（PT）、皮膚播種性帯状疱疹（PT）、播種性帯状疱疹（PT）、神経合併症を伴う帯状疱疹感染（PT）、帯状疱疹性髄膜炎（PT）、帯状疱疹性髄膜脳炎（PT）、帯状疱疹性髄膜脊髄炎（PT）、帯状疱疹性髄膜神経根炎（PT）、帯状疱疹性壊死性網膜炎（PT）、耳帯状疱疹（PT）、帯状疱疹性咽頭炎（PT）、眼帯状疱疹（PT）
結核（潜伏結核を含む）	潜在結核（PT）、結核（PT）、結核菌群検査陽性（PT）
インフルエンザ	インフルエンザ（PT）
アナフィラキシー	アナフィラキシー反応（PT）、アナフィラキシーショック（PT）、アナフィラキシー様反応（PT）、アナフィラキシー様ショック（PT）
過敏症	過敏症反応（LLT）、過敏症（PT）
注入に伴う反応	注入に伴う反応（PT）
悪性腫瘍	血液学的悪性腫瘍（SMQ）、非血液学的悪性腫瘍（SMQ）、悪性リンパ腫（SMQ、狭義のみ）、悪性皮膚腫瘍（SMQ、狭義のみ）

事象	定義
うつ病及び自殺／自傷	うつ病（自殺／自傷を除く）（SMQ）、介助自殺（PT）、自殺既遂（PT）、故意の自傷行為（PT）、自傷念慮（PT）、自殺行為（PT）、自殺念慮（PT）、自殺企図（PT）、自殺恐怖（PT）
主要心血管イベント	04 及び 05 試験：独立した心血管イベント判定委員会により判定された事象 1013 試験：心筋梗塞（PT）、虚血性脳卒中（PT）、脳梗塞（PT）、大脳基底核卒中（PT）、脳幹卒中（PT）、小脳卒中（PT）、塞栓性脳卒中（PT）、出血性卒中（PT）、卒中の出血性変化（PT）、ラクナ脳卒中（PT）、周産期脳卒中（PT）、処置後脳卒中（PT）、脊髄卒中（PT）、血栓性脳卒中（PT）、椎骨脳底動脈卒中（PT）、脳血管発作（PT）
血管炎（非 SLE 性）	過敏性血管炎（PT）、血管炎（PT） （04 試験、05 試験及び 09 試験では、非 SLE 性の血管炎を注目すべき有害事象として報告するよう治験実施計画書で規定し、SLE 性の血管炎は重篤な有害事象に該当する場合のみ SLE 性の有害事象として報告し、重篤な有害事象に該当しない場合は SLE の悪化として有効性評価に含めた。一方、1013 試験及び 1145 試験では SLE 性、非 SLE 性にかかわらず血管炎は注目すべき有害事象として報告されたため、1145 試験で報告された SLE に関連すると医師に判断された血管炎が 1 例含まれる。）
進行性多巣性白質脳症	進行性多巣性白質脳症（PT）
間質性肺疾患	間質性肺疾患（SMQ）
肝障害	肝胆道系障害（SOC）
腎障害	腎および尿路障害（SOC）

以上

審査報告（2）

令和 3 年 8 月 25 日

申請品目

[販 売 名] サフネロー点滴静注 300 mg
[一 般 名] アニフロルマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 令和 2 年 12 月 22 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性、臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量について

専門協議において、審査報告（1）に記載した本剤の有効性、臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.2 安全性及び医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）に記載した本剤の安全性及び製造販売後の安全対策に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、以下の意見が出された。

- ・ 本剤の適正使用のため、本剤と併用される可能性があるが、臨床試験では併用が禁止されていた薬剤について、適切に注意喚起を行う必要がある。
- ・ 本剤の作用機序を踏まえると、I 型インターフェロン製剤との併用については注意喚起が必要である。

機構は、添付文書等において、本剤と他の生物製剤との併用は避けることが望ましい旨、臨床試験において、本剤とタクロリムス又はシクロホスファミドとの併用に対する有効性及び安全性は検討されていない旨、及び相互の薬剤の効果が減弱する可能性があることから、I 型インターフェロン製剤との併用に注意する旨を注意喚起することが適切と判断し、これらの注意喚起を行うよう申請者に指示し、申請者は適切に対応する旨を回答した。

また、機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議での議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 45 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 46 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断し、これらの事項を

検討可能な製造販売後の調査等の実施を申請者に指示した。

表 45 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ 帯状疱疹 ・ 重篤な感染症 ・ アナフィラキシー	・ 悪性腫瘍 ・ B 型肝炎ウイルスの再活性化 ・ 免疫原性	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 46 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・ 市販直後調査 ・ 特定使用成績調査（長期）	該当なし	・ 市販直後調査による情報提供 ・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布 ・ 患者向け資材の作成、配布 ・ 適正使用に関する納入前の確実な情報提供

申請者は、表 47 のとおり、本剤が投与された症例のデータが一定数（目標症例数：600 例）集積されるまでの間は、投与症例全例を対象とした特定使用成績調査を実施し、使用実態下における本剤長期投与時の安全性及び有効性を検討する旨を説明した。

表 47 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における本剤長期投与時の安全性及び有効性の確認
調査方法	全例調査方式
対象患者	既存治療で効果不十分な SLE 患者
観察期間	52 週間（悪性腫瘍については、観察期間終了後 2 年間の追跡調査を実施）
予定症例数	600 例（安全性解析対象症例として）
主な調査項目	・ 安全性検討事項：帯状疱疹、重篤な感染症、アナフィラキシー、悪性腫瘍、B 型肝炎ウイルスの再活性化 ・ 患者背景（年齢、性別、罹病期間、疾患活動性、合併症・既往歴、喫煙習慣、飲酒習慣等） ・ SLE に対する前治療薬 ・ 本剤の投与状況 ・ 併用薬剤の投与状況／併用療法の実施状況 ・ OCS 投与量 ・ ワクチン接種状況 ・ 有害事象 ・ 有効性評価（SLEDAI-2K、PGA）

機構は、これらの対応を了承し、収集された情報については、医療関係者等に対して適切かつ速やかに情報提供する必要があると考える。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデス

[用法・用量]

通常、成人にはアニフロルマブ（遺伝子組換え）として、300 mg を 4 週間ごとに 30 分以上かけて点滴静注する。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACR	American College of Rheumatology	米国リウマチ学会
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
ADCC	Antibody-dependent Cellular Cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
ALT	Alanin aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma/serum concentration-time curve	血漿中（血清中）濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-7days}	—	投与 0 時間後から 7 日後までの AUC
AUC _{inf}	AUC up to infinity	投与開始時から投与後無限大時間までの AUC
AUC _{last}	AUC up to the last time point with a measurable concentration after dosing	投与開始時から最終測定可能時点までの AUC
AUC _τ	AUC over a dosing interval	投与間隔ごとの AUC
BMI	Body mass index	体格指数
BICLA	British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment	—
BILAG	British Isles Lupus Assessment Group	—
C1q	Complement Component 1, q sub component	—
CAL	Cells at the Limit of in vitro Cell Age	In vitro 細胞齢の上限にまで培養された細胞
CD	Cluster of differentiation	表面抗原分類
CDC	Complement-dependent Cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CE-SDS	Capillary SDS gel Electrophoresis	SDS キャピラリーゲル電気泳動
CI	Confidence interval	信頼区間
cIEF	Capillary Isoelectric Focusing	キャピラリー等電点電気泳動
CL	Clearance	クリアランス
CLASI	Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index	—
CL/F	Total body clearance for extravascular administration	静脈内以外の投与経路での見かけの全身クリアランス
CL _{ss}	clearance at steady state	定常状態のクリアランス
C _{max}	Maximum serum concentration	最高血清中濃度
CQA	Critical Quality Attribute	重要品質特性
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺重症度評価尺度
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FcRn	Neonatal Fc Receptor	胎児性 Fc 受容体
Fcγ	Fc γ Receptor	Fcγ 受容体
HCP	Host Cell Protein	宿主細胞由来タンパク質
HPSEC	High Performance Size Exclusion Chromatography	高速サイズ排除クロマトグラフィー
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH Q5A (R1) ガイドライン	—	「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について（平成 12 年 2 月 22 日付け医薬審第 329 号）

略語	英語	日本語
ICH Q5B ガイドライン	—	組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について（平成 10 年 1 月 6 日付け医薬審第 3 号）
ICH Q5D ガイドライン	—	「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」について（平成 12 年 7 月 14 日付け医薬審第 873 号）
IFN	Interferon	インターフェロン
IFNGS	IFN gene signature	インターフェロン誘導遺伝子発現
IFNAR1	Interferon Alpha Receptor Subunit 1	I 型インターフェロン α 受容体のサブユニット 1
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IL	Interleukin	インターロイキン
IP-10	Interferon-inducible protein 10	インターフェロン誘導タンパク質
IU	International unit	国際単位
LLT	Lowest Level Term	下層語
MCB	Master Cell Bank	マスター・セル・バンク
MCP-1	Monocyte chemotactic protein 1	—
MCP-2	Monocyte chemotactic protein 2	—
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mITT	Modified intent-to-treat	無作為割付けされ、治験薬の投与を 1 回以上受け、ベースラインで主要有効性評価に関連する項目の評価を受けた患者
OCS	Oral corticosteroid	経口コルチコステロイド
PBMC	Peripheral blood mononuclear cells	末梢血単核細胞
PGA	Physician's global assessment	医師による全般的評価
PHQ-8	Personal Health Questionnaire Depression Scale-8	—
PT	Preferred term	基本語
QbD	Quality by Design	クオリティ・バイ・デザイン
Q4W	Once every 4weeks	4 週間隔
SLE	Systemic lupus erythematosus	全身性エリテマトーデス
SLEDAI	Systemic lupus erythematosus disease activity index	—
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
■	■	■
TE	Treatment emergent	治験薬投与下で発現
TE-ADA	Treatment emergent anti-drug antibodies	治験薬投与下で発現した抗薬物抗体
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
t_{max}	Time to reach maximum concentration	最高血清中濃度到達時間
WCB	Working Cell Bank	ワーキング・セル・バンク
ベリムマブ	ベリムマブ（遺伝子組換え）	ベンリスタ点滴静注用 120 mg、同点滴静注用 400 mg、同皮下注 200 mg オートインジェクター、同皮下注 200 mg シリンジ
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	サフネロー点滴静注 300 mg
本薬	—	アニフロルマブ（遺伝子組換え）