

ヒト抗I型インターフェロン受容体1モノクローナル抗体
アニフロルマブ(遺伝子組換え)製剤貯法：2～8℃で保存
有効期間：4年**サフネロー[®]皮下注 120mg オートインジェクター**
Saphnelo for S.C. injection 120mg生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

承認番号	30800AMX00081
販売開始	—

1. 警告

- 1.1 本剤は、肺炎、敗血症、結核等の感染症を含む緊急時に十分に措置できる医療施設において、本剤についての十分な知識と全身性エリテマトーデス治療の十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される症例のみに使用すること。本剤は呼吸器感染や帯状疱疹(播種性帯状疱疹を含む)等の感染症のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある(潜在性結核を含む)。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、本剤の有効性及び危険性を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療を開始すること。[1.2、2.2、2.3、8.3、8.4、8.6、9.1.1、9.1.2、11.1.2、15.1.1参照]
- 1.2 致死的な肺炎を含む感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発現に注意し、本剤投与後に感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。[1.1、2.2、8.3、9.1.1、11.1.2参照]
- 1.3 全身性エリテマトーデス患者では、本剤の治療を行う前に、ステロイド、ヒドロキシクロロキン、免疫抑制薬等の全身性エリテマトーデス治療薬の使用を十分勧奨すること。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 重篤な感染症の患者[症状を悪化させるおそれがある。][1.1、1.2、8.3、9.1.1、11.1.2参照]
- 2.3 活動性結核の患者[症状を悪化させるおそれがある。][1.1、8.4、9.1.2参照]

3. 組成・性状**3.1 組成**

販売名	サフネロー皮下注120mgオートインジェクター
有効成分	1シリンジ(0.8mL)中 アニフロルマブ(遺伝子組換え) ^{注)} 120mg
添加剤	1シリンジ(0.8mL)中 L-ヒスチジン 1mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 3mg L-リシン塩酸塩 7mg トレハロース水和物 39mg ポリソルベート80 0.4mg

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

3.2 製剤の性状

販売名	サフネロー皮下注120mgオートインジェクター
剤形	注射剤(プレフィルドシリンジ)
性状	無色～微黄色の澄明～乳白光を呈する液
pH	5.4～6.4
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)

4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデス

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 過去の治療において、ステロイド、ヒドロキシクロロキン、免疫抑制薬等による全身性エリテマトーデスに対する適切な治療を行っても、疾患活動性を有する場合に、本剤を上乗せして投与すること。
- 5.2 抗核抗体、抗dsDNA抗体等の自己抗体が陽性であることが確認された全身性エリテマトーデス患者に使用すること。
- 5.3 臨床試験において、活動性かつ重症のループス腎炎又は中枢神経ループスを有する全身性エリテマトーデス患者に対する有効性及び安全性は検討されていない。[17.1.1参照]
- 5.4 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 臨床試験において、本剤と他の生物製剤又はシクロホスファミドとの併用に対する有効性及び安全性は検討されていない。[17.1.1参照]
- 7.2 アニフロルマブ(遺伝子組換え)点滴静注製剤から本剤に切り替える場合、点滴静注の最終投与から約2週間後に本剤の投与を開始すること。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性及び対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。自己投与の適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理のもとで慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に副作用の発現が疑われる場合は、医療施設へ連絡するよう患者に指導を行うこと。使用済みの注射器を再使用しないように患者に注意を促し、すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みの注射器を廃棄する容器を提供すること。
- 8.2 本薬に関連したアナフィラキシーを含む過敏症の発現が報告されており、重篤な経過をたどることがある。徴候や症状の発現が認められた場合には、患者に受診するよう説明すること。[11.1.1参照]
- 8.3 本剤は、感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症や帯状疱疹(播種性帯状疱疹を含む)の発症や増悪に注意すること。感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。[1.1、1.2、2.2、9.1.1、11.1.2参照]
- 8.4 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロン- γ 遊離試験を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、本剤投与中も胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合(持続する咳、発熱等)には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。[1.1、2.3、9.1.2参照]

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

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

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症(重篤な感染症を除く)の患者又は感染症が疑われる患者

感染症が悪化するおそれがある。[1.1、1.2、2.2、8.3、11.1.2参照]

9.1.2 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者

(1) 結核の既往歴を有する患者では、結核を活動化させるおそれがある(潜在性結核を含む)。[1.1、2.3、8.4参照]

(2) 結核の既往歴を有する場合又は結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤投与前に適切な抗結核薬を投与すること。[1.1、2.3、8.4参照]

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

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

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

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー(頻度不明)[8.2参照]

11.1.2 重篤な感染症(2.3%)

肺炎や播種性帯状疱疹等の重篤な感染症があらわれることがある。[1.1、1.2、2.2、8.3、9.1.1参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	1~10%未満	1%未満	頻度不明
感染症		気管支炎(気管支炎、ウイルス性気管支炎、気管気管支炎)、上気道感染(上気道感染、上咽頭炎、咽頭炎)、帯状疱疹	気道感染(気道感染、ウイルス性気道感染、細菌性気道感染)	
過敏症		過敏症		
筋骨格系				関節痛
その他	注射部位反応			

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 投与60分前に冷蔵庫から取り出し、本剤を外箱に入れたままの状態室温に戻しておくことが望ましい。

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

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 皮下注射は上腕部、大腿部又は腹部に行うこと。腹部へ投与する場合は、へそ回りを外して注射すること。同じ投与部位に注射する場合、前回の注射箇所から少なくとも3cm離すこと。

14.2.2 皮膚が敏感な部位、皮膚に傷、紅斑、硬化がある部位には使用しないこと。

14.2.3 本剤は、1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 悪性腫瘍の発現率は、点滴静注製剤の第III相国際共同試験(D3461C00004試験及びD3461C00005試験)の併合解析では、アニフロルマブ300mg群で1.4/100人・年、プラセボ群では0.9/100人・年であった。本剤の第III相国際共同試験(D3465C00001試験)では悪性腫瘍は報告されなかった。[1.1、8.6参照]

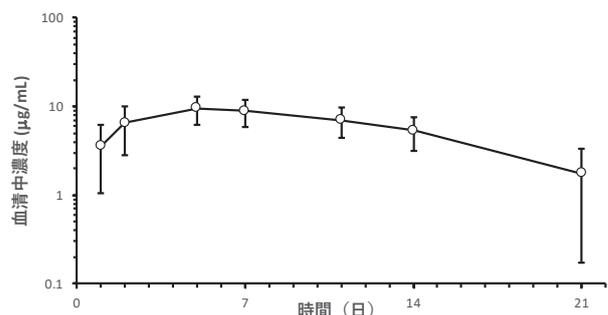
15.1.2 点滴静注製剤の全身性エリテマトーデス(SLE)患者を対象とした第III相試験(D3461C00004試験及びD3461C00005試験)において、承認用法・用量(アニフロルマブ300mg、Q4W)で投与を受けた患者の1.7%(6/359例)で投与後に抗アニフロルマブ抗体が認められ、0.3%(1/359例)で中和抗体が認められた。本剤の第III相国際共同試験(D3465C00001試験)では、本剤の投与を受けた患者の5.6%(6/107例)で投与後に抗アニフロルマブ抗体が認められたが、中和抗体は認められなかった。抗アニフロルマブ抗体陽性となった患者の例数が少なく、抗アニフロルマブ抗体の発現による有効性及び安全性に及ぼす影響は明らかではない。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康被験者に本剤120mgを皮下単回投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりである¹⁾。



投与量(例数)	120mg(90)
C _{max} (µg/mL)	9.971±3.259(90)
AUC _{0-last} (µg·day/mL)	126.1±49.46(90)
AUC _{0-inf} (µg·day/mL)	131.5±50.16(88)
T _{max} (day)	5.00(2.00-14.00)(90)
T _{1/2} (day)	3.144±1.353(88)
CL/F (L/day)	1.068±0.466(88)

平均値±標準偏差、T_{max}は中央値(範囲)

16.1.2 反復投与

D3465C00001試験において、成人SLE患者に本剤120mgを1週間ごとに反復皮下投与したときの母集団薬物動態解析による本剤の薬物動態パラメータの推定値は下記のとおりである²⁾。

薬物動態パラメータ	SLE患者(108)	日本人SLE患者(8)
C _{max,ss} (µg/mL)	70.94(66.16-76.06)	108.3(89.42-131.0)
AUC _{ss,τ} (µg·day/mL)	484.3(450.4-520.8)	746.8(616.5-904.7)
T _{max} (day)	3.0(2.4-3.2)	3.05(3.0-3.1)
C _{min,ss} (µg/mL)	65.53(60.43-71.07)	103.5(85.34-125.5)

幾何平均値(90%信頼区間)、T_{max}は中央値(範囲)

16.4 代謝

本剤は標的部位であるI型インターフェロンα受容体(IFNAR)及び細網内皮系による消失を受け、広く生体に存在するタンパク質分解酵素により小ペプチドあるいはアミノ酸に分解されると推定される。

16.5 排泄

本剤はIFNARを介した消失があるため、用量比以上の曝露量の減少を示す。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 第Ⅲ相国際共同試験(D3465C00001試験)³⁾

安定した用量のSLE標準治療^{注1)}にもかかわらず中等度から重度(SLEDAI-2Kスコアが6点以上、かつBILAG-2004カテゴリーAの臓器系が1つ又はカテゴリーBの臓器系が2つ以上、かつPGAが1以上)の症状を有し、米国リウマチ学会のSLE分類基準を満たす抗核抗体、抗dsDNA抗体、又は抗Sm抗体陽性の成人SLE患者(活動性かつ重症のループス腎炎又は中枢神経ループスを有する患者は除外^{注2)})367例に対して、本剤120mg又はプラセボ(1:1)を1週間ごとに皮下投与した。試験期間中は他の生物製剤又はシクロホスファミド静注剤の使用を禁止した。最初の220例が52週間の二重盲検投与期間を完了(又は早期中止)した段階で中間解析を実施した。中間解析で有効性解析の対象とした220例(うち日本人14例)において主要評価項目である投与52週時のBICLA達成例の割合は、プラセボ群と比較して本剤120mg群で統計学的に有意に高かった。

	本剤120mg群(109例)	プラセボ群(111例)
52週時のBICLA		
達成例(%)	65例(59.4%)	49例(43.9%)
割合の群間差(96.46% CI)	15.5%(1.4~29.6%)	
p値	0.0211	

CI: 信頼区間

割合及び割合の群間差は、スクリーニング時のSLEDAI-2Kスコア及びI型インターフェロンgene signatureテストの結果、並びに投与開始時の経口コルチコステロイド用量による層別Cochran Mantel Haenszel法を用いて算出有意水準はPocock型のLanDeMetsのα消費関数に基づき両側3.54%とした中間解析のデータカットオフまでに治験薬の投与を1回以上受けた346例(うち日本人26例)中52週間の二重盲検投与期間中に有害事象を発生した患者の割合は、本剤120mg群74.4%(131/176例)及びプラセボ群71.2%(121/170例)であった。本剤120mg群でみられた主な有害事象は、上咽頭炎(本剤120mg群10.8%及び

プラセボ群9.4%)、COVID-19(同9.1%及び6.5%)、上気道感染(同8.0%及び5.3%)、気管支炎(同7.4%及び7.6%)、注射部位反応(同6.8%及び4.1%)、尿路感染(同5.7%及び7.6%)、下痢(同5.1%及び0.6%)であった。[5.3、7.1参照]

[BICLA達成例の定義]

以下の3つすべてを満たすこと。

- ベースラインでBILAG-2004カテゴリーAの臓器系がB/C/Dへ、カテゴリーBの臓器系がC/Dへそれぞれ改善し、他の臓器系の悪化(1つ以上のカテゴリーA又は2つ以上のカテゴリーBの発生)が認められない
- SLEDAI-2Kのベースラインからの悪化(0点超のベースラインからのスコア上昇)がない
- 被験者の疾患活動性がベースラインから悪化(PGAが0.30点以上増加)していない

評価時点前に以下のいずれかの中間事象が発現した場合はBICLA非達成例とした。

- 治験薬投与を中止
- 制限されている薬剤を治験実施計画書で許容された範囲を超えて使用

注1) 経口コルチコステロイド、ヒドロキシクロロキン、免疫抑制剤(アザチオプリン、ミコフェノール酸 モフェチル/ミコフェノール酸、メトトレキサート、シクロスポリン、タクロリムス、又はミゾリピン)の単独又は併用。

注2) 活動性かつ重症のループス腎炎として、治験実施計画書に規定された標準治療が効果不十分で、シクロホスファミドの静脈内投与及び/又は高用量コルチコステロイドの静脈内投与によるパルス療法、又は治験実施計画書で許容されていないその他の治療の追加等の積極的な治療の必要性が示唆されるSLEによる活動性の重症腎疾患を有する患者を除外した。

活動性かつ重症の中中枢神経ループスとして、活動性の重症又は不安定なSLE神経精神症状(無菌性髄膜炎、脳血管炎、ミエロパシー、脱髄症候群[上行性、横断性、急性炎症性脱髄性多発神経炎]、急性錯乱状態、意識レベル低下、精神病、急性脳卒中又は卒中症候群、脳神経障害、てんかん重積状態、小脳性運動失調及び多発単神経炎を含む)を呈する患者を除外した。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、I型インターフェロンα受容体のサブユニット1(IFNAR1)に結合するヒト免疫グロブリンG1κモノクローナル抗体である。I型IFNはSLEの発症機序に重要な役割を果たす。I型IFN誘導性遺伝子発現の上昇は、成人SLE患者の大部分(約60~80%)に認められ、SLEの疾患活動性及び重症度と相関している⁴⁾。

18.2 効能又は効果を裏付ける薬理作用

18.2.1 IFNAR1への結合

*In vitro*において、ヒト及びカニクイザルの末梢血単核細胞に発現するIFNAR1へのアニフロルマブの結合を検討したところ、IFNAR1に対するアニフロルマブのK_Dはヒト及びカニクイザルでそれぞれ0.29±0.29nM及び0.65±0.74nMであった⁴⁾。

18.2.2 IFNAR1発現細胞に対するIFN-α2aの結合の阻害

*In vitro*において、アニフロルマブはIFNARを発現しているDaudi細胞への¹²⁵I標識IFN-α2aの結合を競合的に阻害し、EC₅₀値は0.14nMであった⁵⁾。

18.2.3 リガンド誘導性のIFNAR1/2によるシグナル伝達の阻害

*In vitro*の単球において、アニフロルマブは形質細胞様樹状細胞由来I型IFN刺激によるSTAT1リン酸化を完全に阻害した⁶⁾。

18.2.4 I型IFN誘導性のISRE活性の阻害

*In vitro*において、アニフロルマブは、試験した全14種の組換えヒトI型IFNに誘導されるIFN-stimulated response element (ISRE)の活性化を強力に阻害し、IC₅₀値は0.004~0.3nMの範囲であった。アニフロルマブは、SLE患者の血清中に存在するI型IFN

によるISRE活性化を阻害した⁶⁾。

18.2.5 *In vivo* 試験

ループ腎炎の加速発症モデルであるNZB/W F1マウスにおいて、サロゲート抗体である抗マウスIFNAR抗体5A3の投与によりI型IFN誘導性遺伝子発現の誘導が抑制され、腎障害の発症が低減され、重症度が低下した⁴⁾。移植片対宿主誘発強皮症(GVH-SSc)モデルにおいて、抗マウスIFNAR抗体の投与によりIFNシグナル伝達が阻害され、それにより皮膚の炎症、血管損傷及び皮膚の線維化が抑制された⁷⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

アニフロルマブ(遺伝子組換え)(JAN)
Anifrolumab (Genetical Recombination)

本質

アニフロルマブは、I型インターフェロン受容体1(インターフェロン アルファ、ベータ及びオメガ受容体1)に対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体であり、H鎖234、235と331番目のアミノ酸残基はそれぞれPhe、GluとSerに置換されている。アニフロルマブは、マウスミエローマ(NS0)細胞により産生される。アニフロルマブは、447個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ1鎖)2本及び215個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ鎖)2本で構成される糖タンパク質(分子量：約148,000)である。

20. 取扱い上の注意

- 20.1 本剤は激しく振とうしないこと。
- 20.2 本剤は凍結を避け、凍結した場合は使用しないこと。
- 20.3 光曝露を避けるため、本剤は外箱に入れて保存すること。
- 20.4 本剤を冷蔵庫から取り出した後は室温(25℃以下)で保存し、7日以内に使用すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

0.8mL[1キット(注射針(27G)付きオートインジェクター×1)]

23. 主要文献

- 1)社内資料：D3465C00002試験(APFS/AI PK比較試験)(2026年2月19日承認、CTD2.7.2.2)
- 2)社内資料：D3465C00001試験(TULIP SC試験)：母集団薬物動態解析(2026年2月19日承認、CTD2.7.2.3)
- 3)社内資料：D3465C00001試験(TULIP SC試験)(2026年2月19日承認、CTD2.7.6.2.3)
- 4)上羽岳志他：日薬理誌,2022;157(4):271-279.
- 5)Peng L, et al. MAbs. 2015;7(2):428-39.
- 6)Riggs JM, et al. Lupus Science & Medicine 2018;5:1-11.
- 7)Delaney TA, et al. J Immunol. 2016;197(1):42-50.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号
TEL 0120-189-115
<https://www.astrazeneca.co.jp>

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

AstraZeneca 