

Efficacy and Safety of Subcutaneous Anifrolumab in Systemic Lupus Erythematosus: the Randomized, Phase 3, TULIP-SC Study

[Arthritis Rheumatol . 2025 Dec 29. doi: 10.1002/art.70041.]

田口 宏和

背景 1: SLEにおけるアニフロルマブ静注 (ガイドライン)

□ TULIP試験で優位性を示し, 各種ガイドラインでは以下のように使用が記載されている.

ACR

- 中等度以上の**CLE**.
- 治療抵抗性関節炎(閾値を低くして).
- 活動性/治療抵抗性の漿膜炎.
- 血管炎の初期治療.

Arthritis Rheumatol. 2025 Nov 4. doi: 10.1002/art.43452.

EULAR

- 標準治療に抵抗性, あるいはグルココルチコイド減量困難の**SLE**(臓器, 重症度によらない).

Ann Rheum Dis. 2024 Jan 2;83(1):15-29.

JCR

- 標準治療に難治性の皮膚病変
- 標準治療で十分コントロールできない**SLE** (ループス腎炎以外, **NPSLE**含む)

背景 2: SLEにおけるアニフロルマブ静注 (有効性, 有害事象)

□ DORIS寛解/LLDASの達成, 臓器障害の進展予防.

□ 有効性が期待される臓器病変

- 皮膚と関節病変への有効性が高く, 倦怠感や重症血球病変の改善効果が示唆.
- ループス腎炎への有効性は明確ではなく, NP-SLEは臨床試験から除外されている.

□ IFNGSが高いと有効性が高い.

Lancet Rheumatol. 2022;4:e282-e292. ARD. 2022;81:496-506.

Lupus. 2024;33:962-73. ARD. 2025;84:777-88.

J Rheumatol. 2026;53:116. ARD. 2025;84:767-76.

□ FDA市販後調査データからの報告

- 約50%が投与後1ヶ月以内, 70%弱が2ヶ月以内に発現する.
- 上気道感染症, 投与時反応, 帯状疱疹, 過敏症反応, 鼻咽頭炎が多い.

□ 帯状疱疹は最も注意すべき有害事象の一つ.

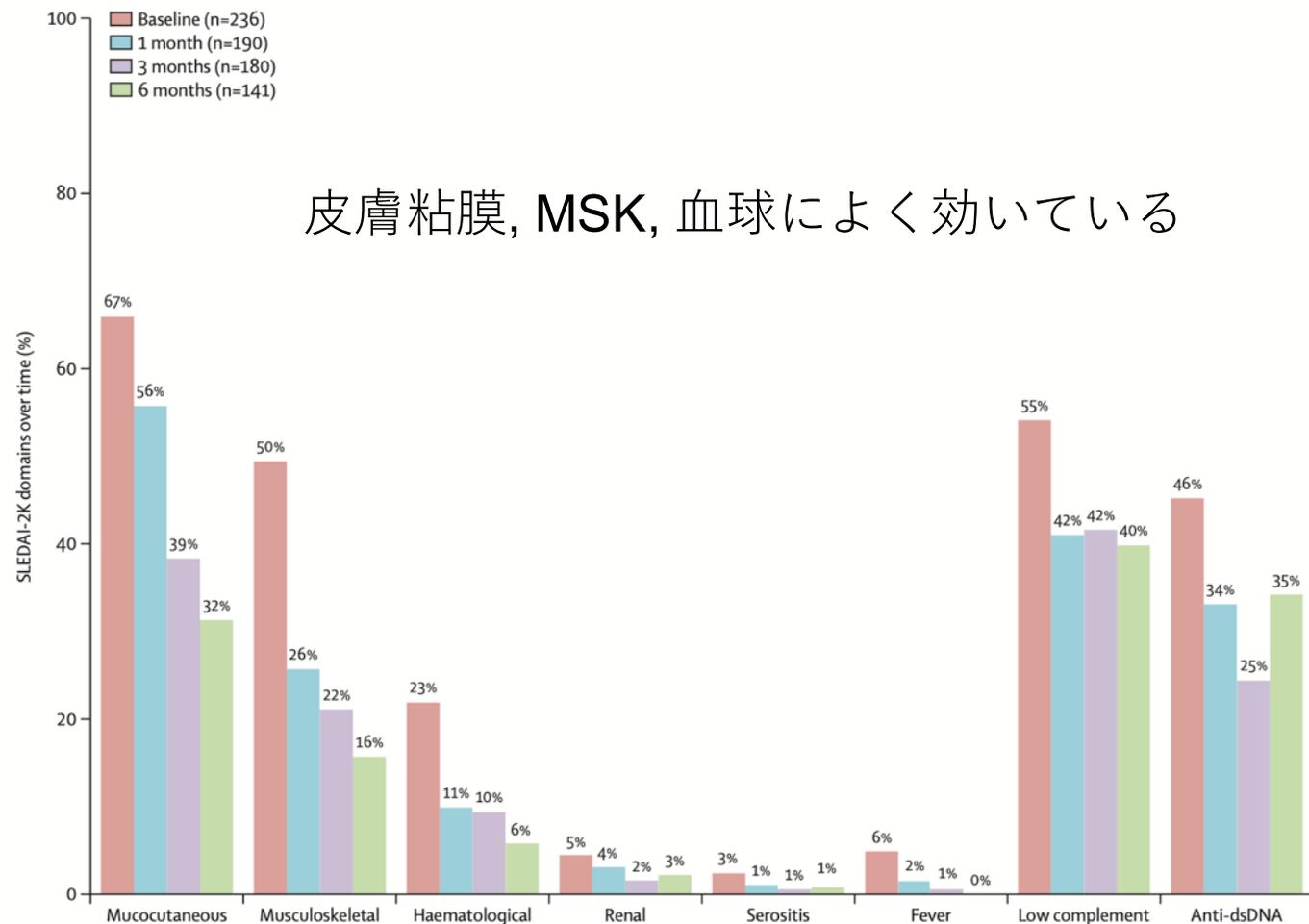
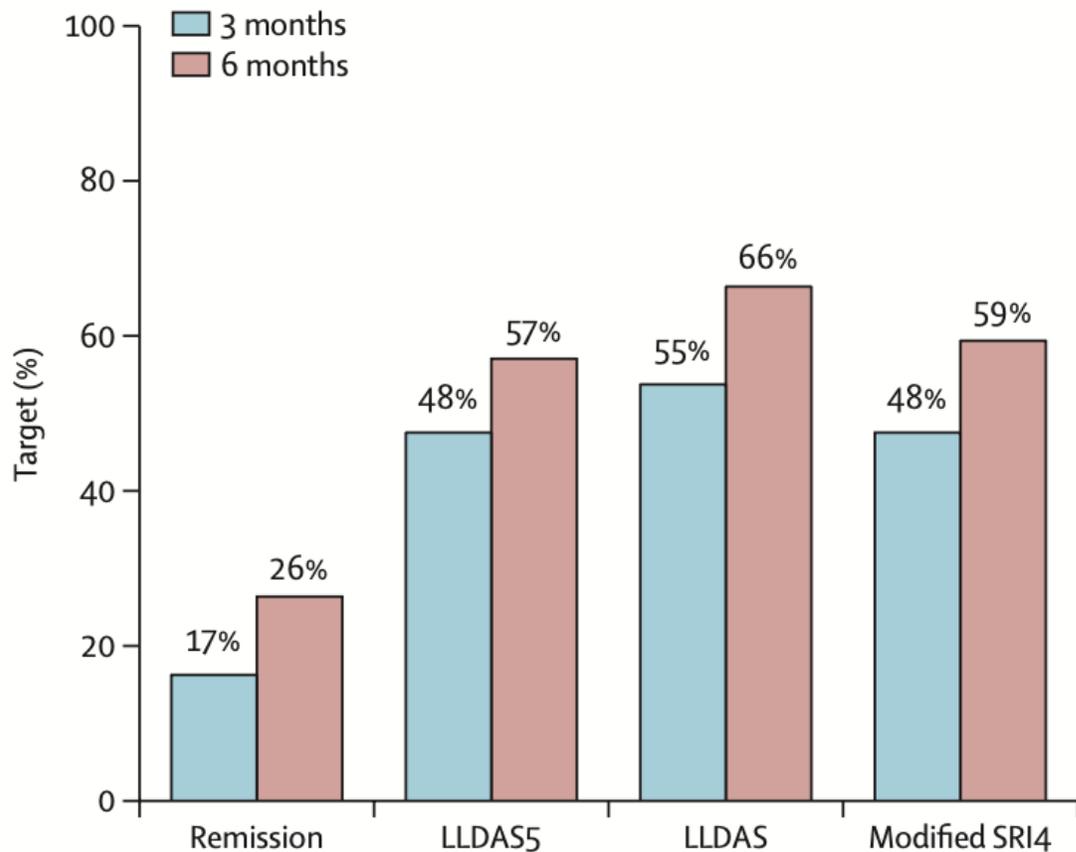
- TULIP+延長試験から 4.4人/100人年 (日和見感染 3.5, flu 2.3)

BMC Rheumatol. 2025 Jul 21;9(1):90.

A&R. 2023;75:253-65.

背景 3: SLEにおけるアニフロルマブ静注 (最近の報告)

□ アニフロルマブ点滴の多施設前向き観察研究 (n=236).



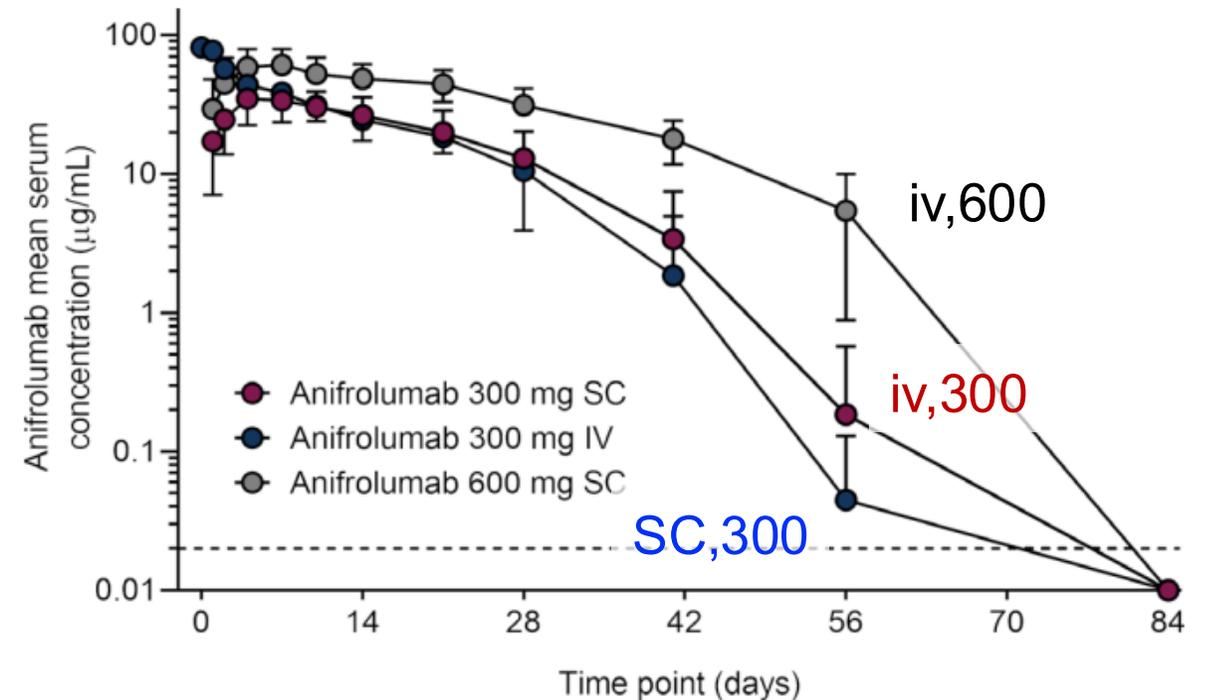
背景 4: アニフロルマブ皮下注 (1)

□ すごく良い薬だが、28日ごとに点滴静注する必要がある (医療者も患者さんも大変)

- PSLを維持するなどやりくりする.
- とりあえずベリムマブにする.

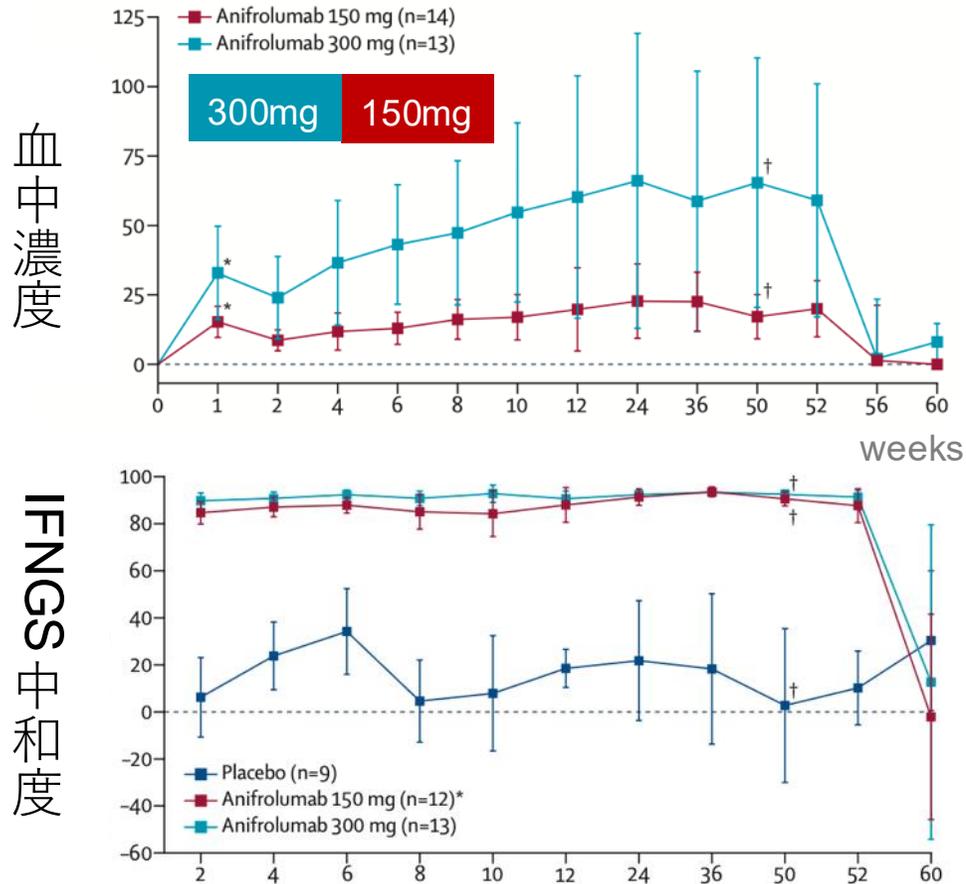
□ アニフロルマブ皮下注 (第1相試験)

- 図: Ani単回投与の血中濃度 (各群n=6)
- 曝露量は300mgの比較でivの87%.
- 有害事象は同程度.



背景 5: アニフロルマブ皮下注 (2)

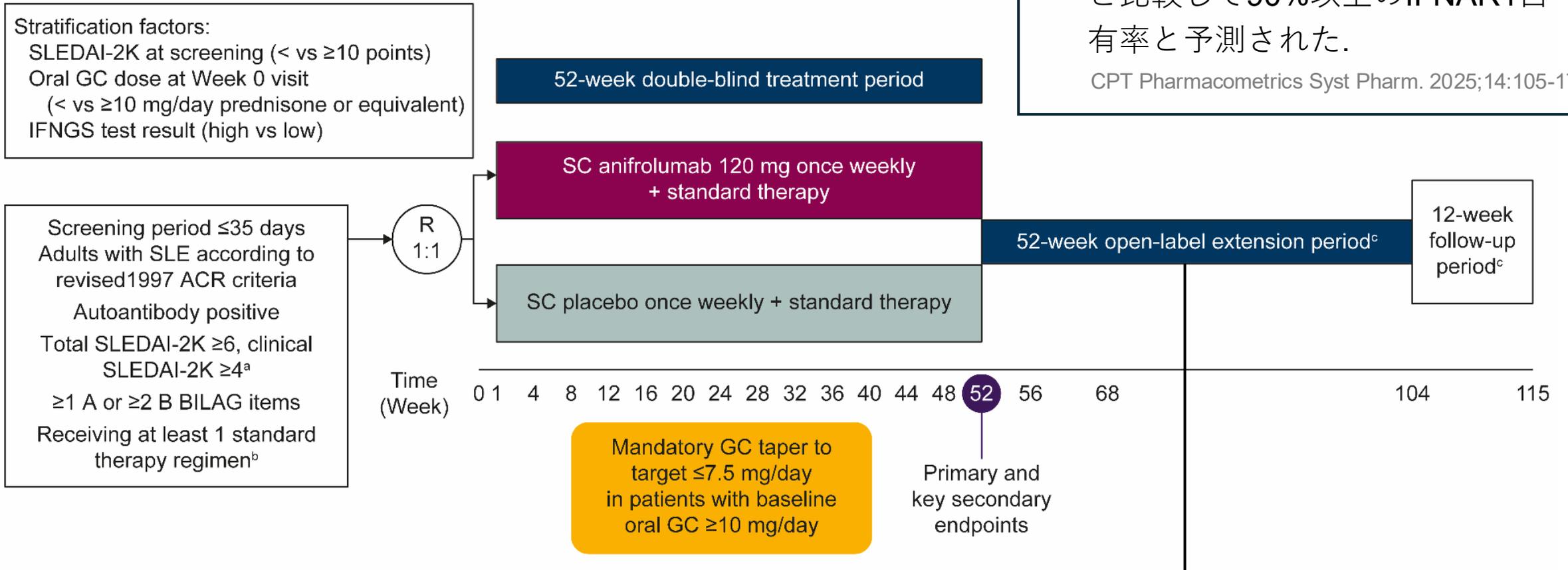
- 第2相試験：アニフロルマブ皮下注150mg/2w(n=14), 300mg(13), プラセボ(9). 50週投与.
- 150mg/2w：第1相試験と点滴の結果から300mg点滴/4wと同様の血中濃度, IFNGSの中和率が得られると予測.
- 300mg/2w：静注と比較してバイオアベイラビリティが低下する可能性を考慮されて設定.



- 用量による濃度の挙動, IFNGSの中和挙動は点滴と同様.
 - 濃度：300mgが150mgの倍以上の濃度 (antigen sink effect).
 - IFNGS：中和率はともに90%前後.
- 1. 点滴と同様の薬物動態と考えて良さそう.
- 2. 低用量では標的受容体を充足できないが, 十分なIFNGS中和効果がある.

今回の論文

- ❑ 国際共同, プラセボ対照, 並行群間, 二重盲検, 第3相試験
- ❑ 2021年6月6日から2024年7月18日にスクリーニング.



なぜ120mg?

- 薬物動態モデルを用いた解析.
- 皮下注120mg/wが点滴300mg/4wと比較して90%以上のIFNAR1占有率と予測された.

CPT Pharmacometrics Syst Pharm. 2025;14:105-17.

52wの二重盲検治療期間を完遂後OLE
(現在進行中)

方法: 対象者

- 18~70歳で成人あるいは小児発症で, 修正ACR 1997分類基準を満たして24週以上経過している.
- 中等度~重症活動性: 以下のすべてを満たす
 1. SLEDAI-2K \geq 6: 発熱, 頭痛, NP-SLEによる得点を除く.
 2. Clinical SLEDAI \geq 4
 3. BILAG-2004でA \geq 1個またはB \geq 2個
 4. 医師VAS \geq 1: 3点満点
 5. 自己抗体陽性: 抗核抗体(\geq 80倍) or 抗ds-DNA抗体 or 抗Sm抗体
- 標準治療を受けている: 抗マラリア薬, and/or GC, and/or 免疫抑制薬
 - GC: 単剤の場合にはPSL換算 \geq 7.5mg/日で6週以上経過している. 最大 PSL= 40mg/日
 - 免疫抑制薬: AZA, MZB, MMF, MTX, Tac/CyA
 - その他: Wash outがあればベリムマブ, RTX, Obi, JAK阻害薬の使用歴はOK
- 除外基準: NPSLE(重症活動性, または非寛解), 重症活動性ループス腎炎

方法: 評価項目

□ 主要評価項目: 52週でのBICLA反応性達成(以下)

- 全臓器でBILAG改善: A→B/C/D, B→C/D, その他臓器に悪化なし.
- SLEDAI-2Kがベースラインから悪化しない.
- 医師VASが0.3点以上悪化しない.

□ 主要な副次評価項目

1. 52週にBICLA反応性あり, かつGCが40~52週に基準以下に減量可能.
 - ベース \geq 10mgの場合: 40週までに7.5 mg/日以下になり, 40-52週で維持可能.
 - ベース $<$ 10mgの場合: 40週に開始量以下で, 40-52週で維持可能.
2. 投与開始からBICLA反応性を達成するまでの時間.
3. 再燃(BILAG-Ax1 or Bx2)までの時間.

□ その他: サブグループごとのBICLA反応性達成, GC減量, DORIS寛解, LLDAS, SRI-4, CLASI-50

方法: 統計解析(ポイントのみ)

- 修正ITT解析(割り付け投与群にしたがって解析)
- 併用薬違反, 治験薬の中止, 二重盲検期間の死亡が起きた場合には非反応者に分類した.
- 多重性への対応: 事前に規定された中間解析で主要評価項目が達成されたため, 最終解析では検定に含めず, 主要な副次評価項目を重なる解析対象とした.

結果：患者背景 (スクリーニング時)

特性	Ani (n=184)	プラセボ (n=183)	薬剤	Ani	プラセボ
年齢	42.5 ± 12	42.6 ± 12	PSL使用	84.2%	80.3%
女性	89.7%	93.4%	PSL ≥ 10mg	49.5%	43.7%
アジア人	9.2%	8.2%	PSL使用者の用量	10.0 ± 5.4mg	9.5 ± 5.3mg
診断からの期間 (ヶ月)	113.7 ± 105.8	109.0 ± 93.8	抗マラリア薬	81.5%	83.1%
SLEDAI-2K (mean)	11.1 ± 3.7	10.6 ± 2.9	免疫抑制薬	58.7%	50.8%
BILAG					
A ≥ 1	46.2%	38.3%			
A0, B ≥ 2	50.5%	58.5%			
医師VAS	1.9 ± 0.4	1.8 ± 0.4			
CLASI-A (mean)	8.1 ± 6.1	8.0 ± 5.6			
腫脹関節数 (mean)	7.8 ± 4.2	7.4 ± 4.7			
SDI (mean)	0.4 ± 0.7	0.4 ± 0.8			
IFNGS High	76.1%	77.0%			
抗ds-DNA抗体+	41.8%	41.4%			

結果：患者背景 (ベースラインのBILAG BまたはA)

	アニフロルマブ	プラセボ	
筋骨格系	175 (95.1)	173 (94.5)	BILAG \geq Bは実質この2つ
皮膚粘膜症状	169 (91.8)	170 (92.9)	
腎臓	7 (3.8)	6 (3.3)	腎臓はAni 78.8%, プラセボ79.2%でE(既往なし)
全身症状	5 (2.7)	7 (3.8)	
心肺	3 (1.6)	2 (1.1)	
眼	1 (0.5)	0	
消化器系	1 (0.5)	0	
血液	0	1 (0.5)	
神経・精神	0	0	

対象患者層のイメージ

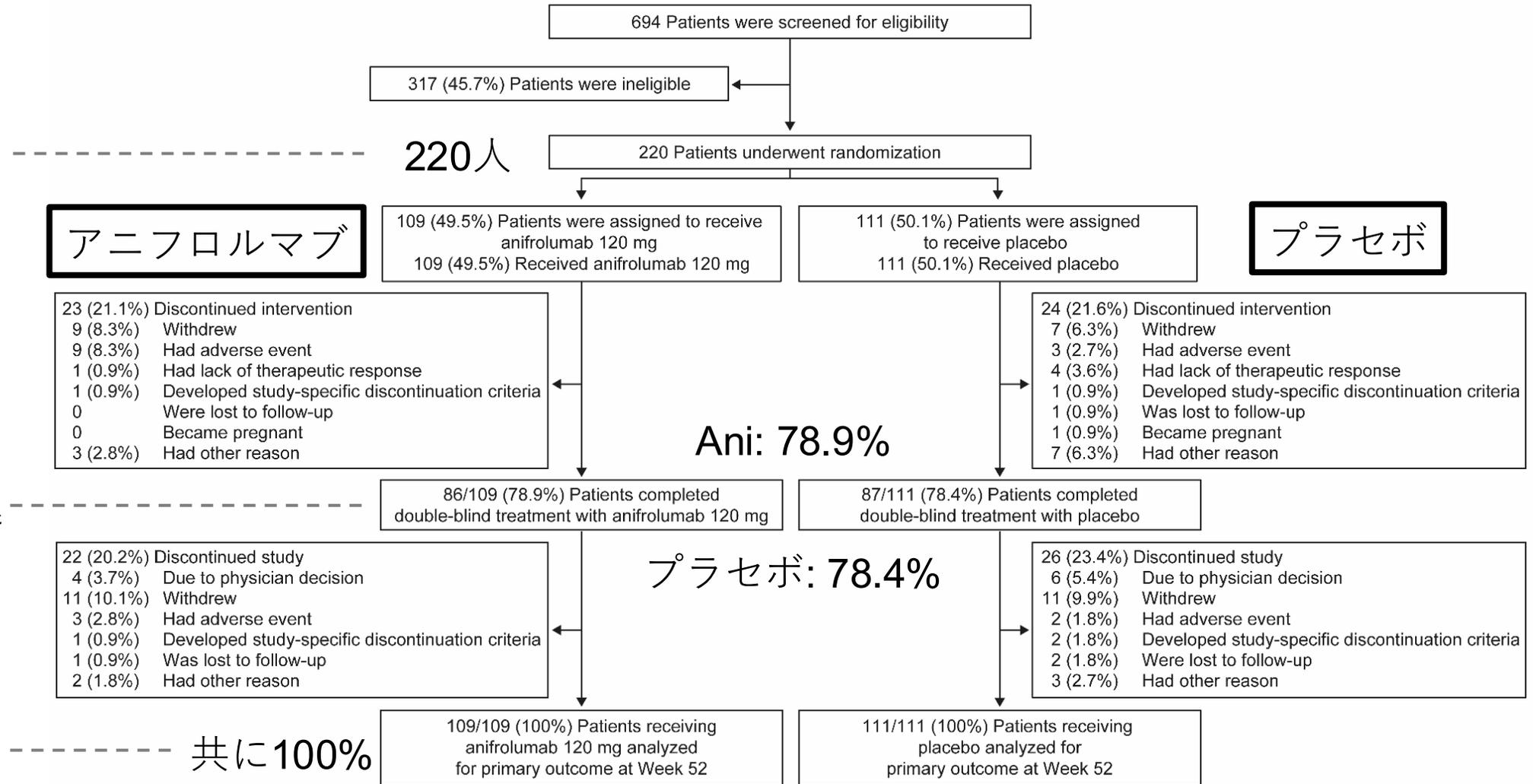
維持期の, 主に関節/皮膚に活動性があるSLE患者

結果：中間解析 (2024/7/23)

対象患者

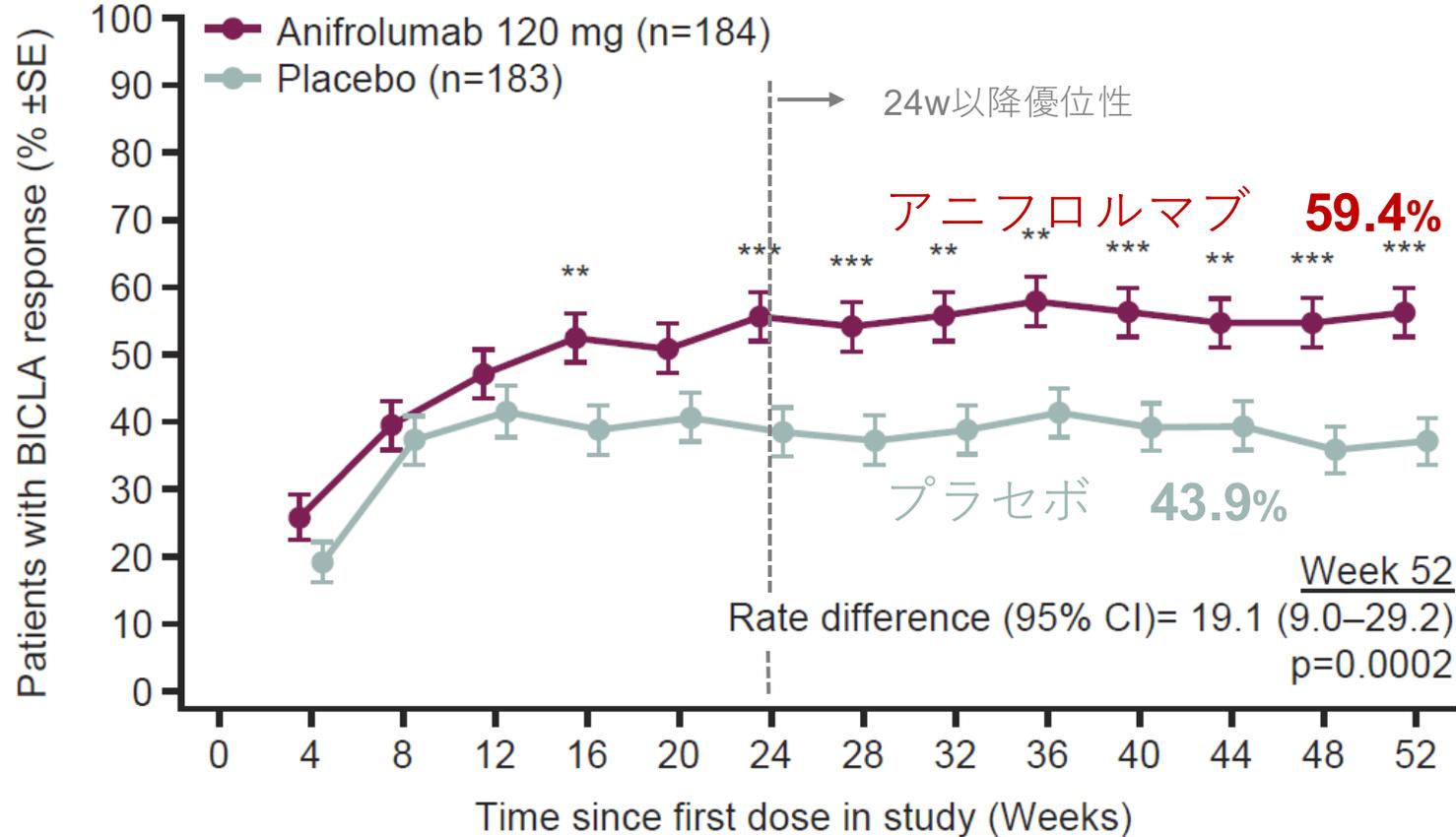
二重盲検治療完遂

解析対象



結果: 主要評価項目(BICLA response)

- 220人(A: 109人, P: 111人)が52週の二重盲検治療を完遂した時点.
- 最終解析(367人)でも優位性を認めた(A: 56.2%, P: 37.1%, 差異: 19.1%).



参考: TULIP試験

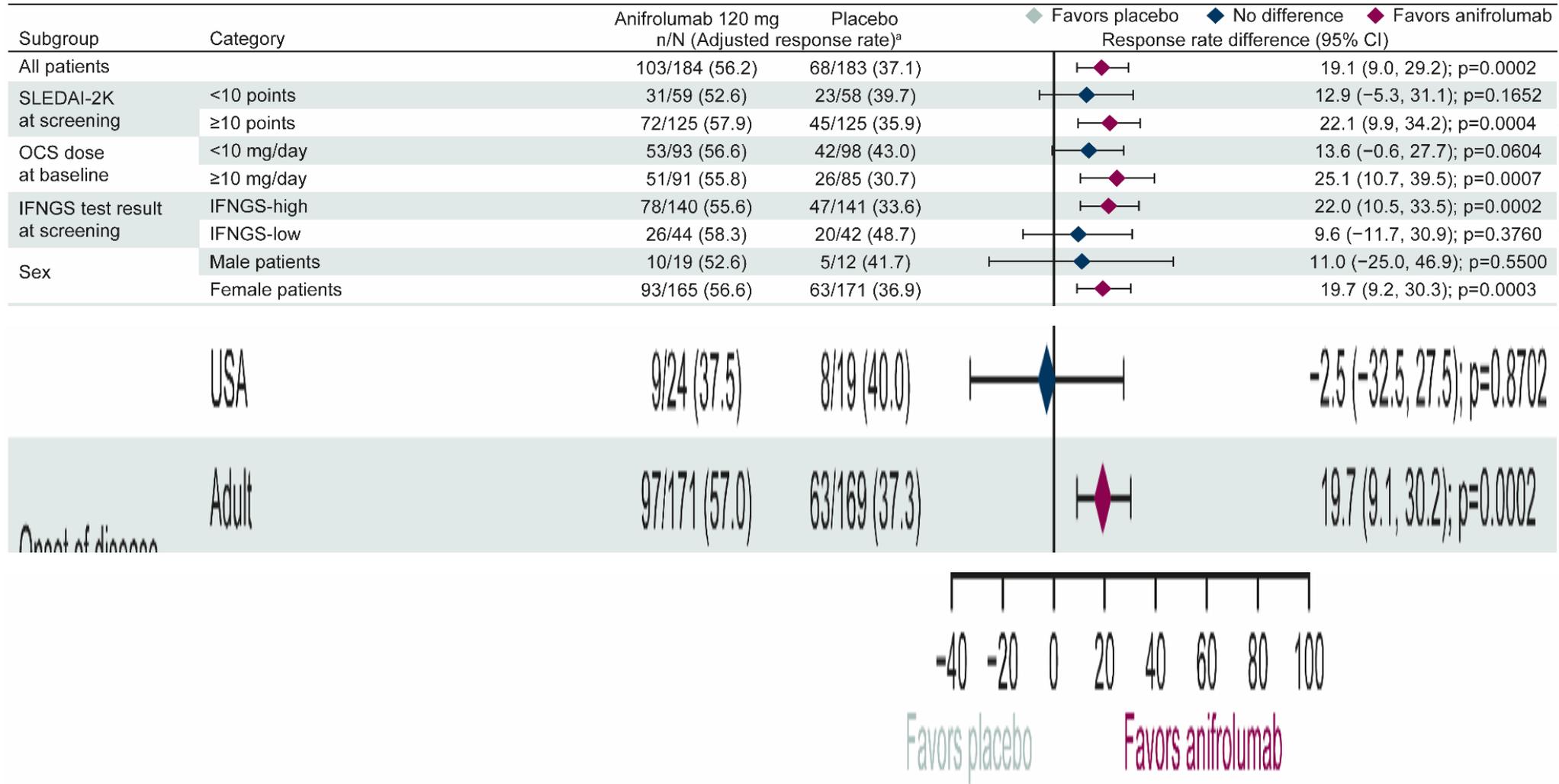
- SLEDAI-2K, BILAGは同程度.
- 主要評価項目: 52週BICLA
- Ani (iv) : 47.8%
- プラセボ: 31.5%
- 差異: 16.3 (95%CI: 6.3-26.3)

NEJM. 2020;382:211-21.

Number of patients with data and without intercurrent events

Anifrolumab	160	155	147	151	146	154	146	140	142	135	134	128	128
Placebo	160	160	152	146	146	138	128	128	126	124	123	118	116

結果: 最終時点でのサブグループごととBICLA response (抜粋)



SLEDAI-2K

IFNGS

□ 高活動性やIFNGS高値のサブグループへの有効性が特に高い (Ani ivと同様).

結果: 主要な副次評価項目

1. 52週にBICLA反応性あり, かつGCが40~52週に基準以下に減量可能.

アニフロルマブ: 56.2% (103/184), プラセボ 34.0% (62/183)

2. 投与開始からBICLA反応性を達成するまでの時間.

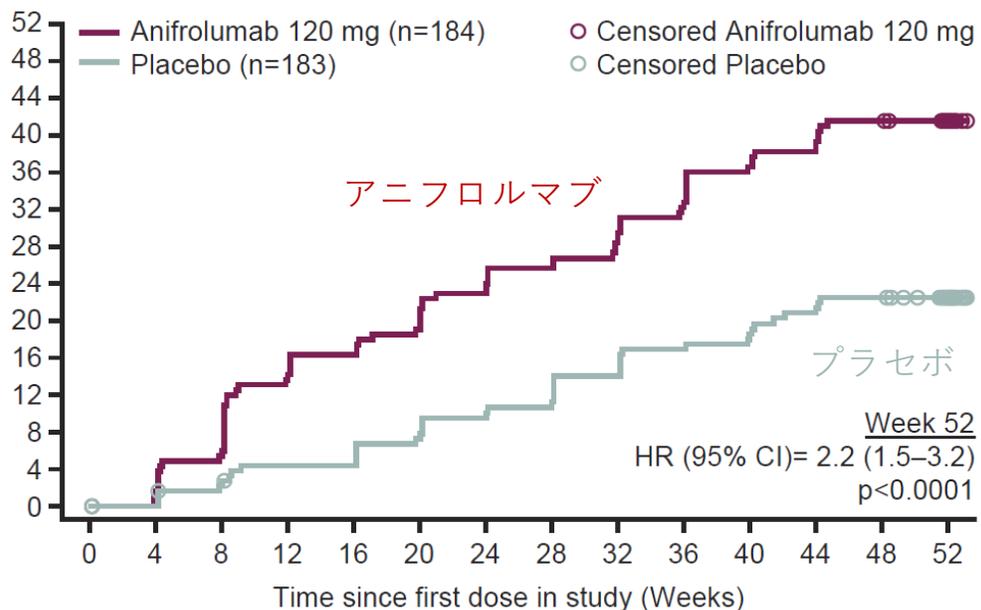
(timeとして記載なし)

3. 再燃(BILAG-Ax1 or Bx2)までの時間.

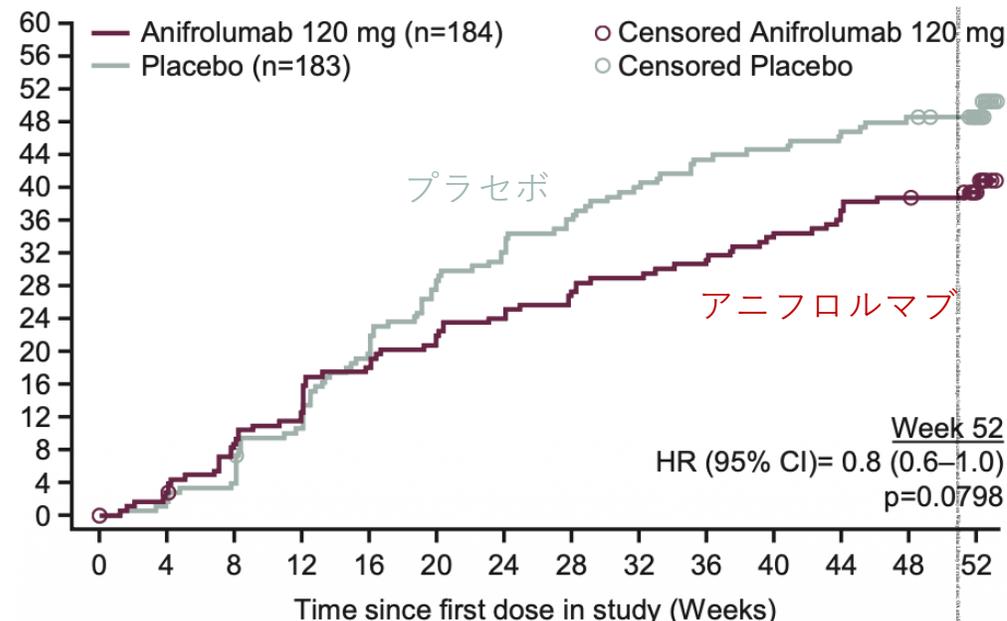
有意差なし(再燃までの時間が長い傾向はある) ※アニフロルマブIVも有意差なしだった.

NEJM. 2020;382:211-21.

52週までBICLA responseを維持した割合



再燃割合



結果: その他の副次評価項目 1

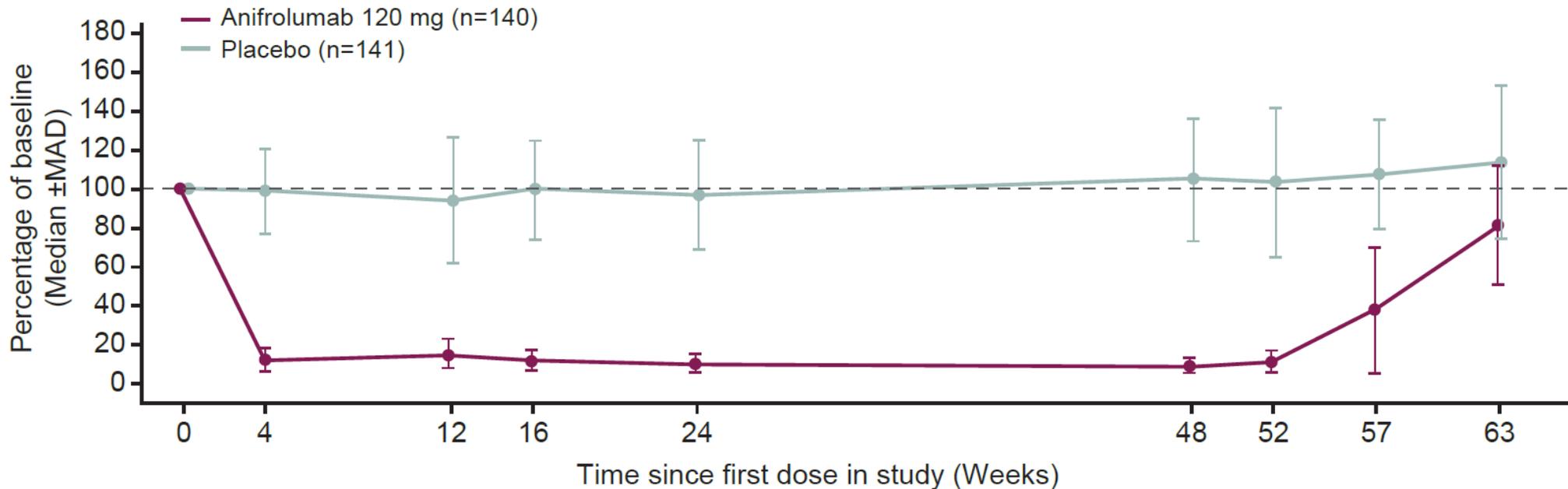
52週	アニフロルマブ	プラセボ	有意差(nominal)
GC減量	71.4%	50.4%	+
SRI-4	65.5%	49.8%	+
DORIS寛解	29%	14.7%	+
LLDAS	40.1%	26%	+
CLASI-50	76.9%	61.2%	+
累積再燃率	0.6%	0.5%	-
SLEDAI-2K 変化量	-6.66	-4.71	+
PGA変化量	-1.41	-1.08	+

結果: その他の副次評価項目 2

BILAG BまたはA	Baseline		Week 52	
	アニフロルマブ	プラセボ	アニフロルマブ	プラセボ
Musculoskeletal	175 (95.1)	173 (94.5)	18 (9.8)	31 (16.9)
Mucocutaneous	169 (91.8)	170 (92.9)	48 (26.1)	70 (38.3)
Renal	7 (3.8)	6 (3.3)	6 (3.3)	5 (2.7)
Constitutional	5 (2.7)	7 (3.8)	1 (0.5)	3 (1.6)
Cardiorespiratory	3 (1.6)	2 (1.1)	1 (0.5)	1 (0.5)
Ophthalmic	1 (0.5)	0	0	0
Gastrointestinal	1 (0.5)	0	0	0
Hematologic	0	1 (0.5)	0	2 (1.1)
Neuropsychiatric	0	0	0	1 (0.5)

結果: その他の副次評価項目 3

IFNGS変化



抗体, 補体

	Ani	プラセボ
Anti-dsDNA (IU/mL)	-39.68 ± 125.31	-35.05 ± 97.22
C3 (g/L)	0.136 ± 0.159	0.074 ± 0.215
C4 (g/L)	0.027 ± 0.043	0.033 ± 0.046
抗薬物抗体	5.1%	6.3%

結果: 安全性

□ アニフロルマブで多いAE

- 薬剤中止に至るAE : 7.6% vs 4.4%
- 上気道感染症 : 10.3% vs 5.5%
- 下痢 : 5.4% vs 0.5%

□ 両群で概ね同等

- COVID-19感染症(全例中等症以下)
- Severe AE

□ 特記すべきAE

- 注射部位反応 : Ani 15.7%, プラセボ 15.4%.
- HZ : Ani 3.8%, プラセボ 1.1%

参考: TULIP試験

- HZ 7.2% (プラセボ1.1%)

NEJM. 2020;382:211-21.

n (%)	Anifrolumab 120 mg (n=185)	Placebo (n=182)
Any AE	159 (85.9)	143 (78.6)
Any SAE (including with an outcome of death)	22 (11.9)	19 (10.4)
Any SAE with an outcome of death ^a	1 (0.5)	0
Any AE leading to discontinuation of IP	14 (7.6)	8 (4.4)
Any AESI	45 (24.3)	37 (20.3)
Non-opportunistic serious infections	13 (7.0)	6 (3.3)
Opportunistic infections	0	0
Major acute cardiovascular events (adjudicated)	3 (1.6)	1 (0.5)
Malignancy	0	1 (0.5)
Herpes zoster	7 (3.8)	2 (1.1)
Tuberculosis (including latent)	0	1 (0.5)
Injection site reaction ^b	29 (15.7)	28 (15.4)

考察

- アニフロルマブ皮下注の有効性が示された: BICLA response, PSL減量, DORIS/LLDAS, CLASI50 response
- 有害事象は軽度のものが多かった. HZ感染症の頻度は予想通りプラセボより多かった.

- アニフロルマブ点滴と同様の効果を示した.
 - 患者の出身地域の相違はあるものの, TULIP-1/2と同様の患者層が登録され, 同様に効果を示した.
 - 皮下注射の有効性により, アニフロルマブの投与経路に選択肢が生まれ, アドヒアランス, 通院頻度の減少によるコスト/時間の削減などを期待できる.

- 試験の限界
 - 主要評価項目は中間地点に報告された(ただし, 事前に規定しており, 最終解析でも結果は同様であった).
 - 重症活動性/非安定NPSLE, 重度活動性ループス腎炎を除外している.

- すでにヨーロッパでアニフロルマブ皮下注(120mg/w, プレフィルドペン)が承認となっている.