

# 市販直後調査

2019年9月～2020年3月

[調査対象：5歳以上の小児]

—医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。—

## 使用上の注意改訂のお知らせ

2019年10月

グラクソ・スミスクライン株式会社

完全ヒト型抗BlySモノクローナル抗体製剤

**ベンリスタ**点滴静注用120mg

**ベンリスタ**点滴静注用400mg

**ベンリスタ**皮下注200mgオートインジェクター

**ベンリスタ**皮下注200mgシリンジ

謹啓

時下益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素は、弊社医薬品につきまして格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、この度、**ベンリスタ**点滴静注用120mg **ベンリスタ**点滴静注用400mg、**ベンリスタ**皮下注200mgオートインジェクター  
**ベンリスタ**皮下注200mgシリンジ の【使用上の注意】を改訂致しましたのでお知らせ申し上げます。

なお、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには若干の日時を要しますので、今後のご使用に際しましては、本内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

謹白

## 1.主な改訂内容

### 厚生労働省 医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知による改訂

項目	内容
1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること) [一部改訂]	重大な副作用にうつ病、自殺念慮及び自殺企図を追加することで、その他の副作用からうつ病を削除いたしました。 また、重要な基本的注意にうつ病、自殺念慮及び自殺企図に関する注意喚起を追記いたしました。 これらに伴い、その他の注意の記載は削除し、慎重投与の相互参照についても記載整備いたしました。
2. 重要な基本的注意 [一部改訂]	
3. 副作用 [一部改訂]	
8. その他の注意 [削除]	

■ ここでお知らせした内容は弊社ホームページ (<http://jp.gsk.com>) でもご覧になれます。

## 2.改訂内容と改訂理由

ベンリスタ点滴静注用120 mg/同400 mg

慎重投与、重要な基本的注意、副作用及びその他の注意

改訂後（下線部：改訂部分）	改訂前（下線部：改訂部分、取消線：削除部分）																		
<p>1. <b>慎重投与</b>（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1)、(2) &lt;省略&gt;</p> <p>(3) うつ病、うつ状態又はその既往歴を有する患者、自殺念慮又は自殺企図の既往歴を有する患者〔自殺念慮、自殺企図があらわれるおそれがある。〕（「<u>重要な基本的注意</u>」、「<u>重大な副作用</u>」の項参照）</p>	<p>1. <b>慎重投与</b>（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1)、(2) &lt;省略&gt;</p> <p>(3) うつ病、うつ状態又はその既往歴を有する患者、自殺念慮又は自殺企図の既往歴を有する患者〔自殺念慮、自殺企図があらわれるおそれがある。〕（「<u>その他の注意</u>」の項参照）</p>																		
<p>2. <b>重要な基本的注意</b></p> <p>(1)～(6) &lt;省略&gt;</p> <p>(7) <u>うつ病、自殺念慮及び自殺企図があらわれることがあるので、これらの事象が発現する可能性について患者及びその家族等に十分説明し、不眠、不安等の精神状態の変化があらわれた場合には速やかに担当医に連絡するよう指導すること。</u>（「<u>重大な副作用</u>」の項参照）</p>	<p>2. <b>重要な基本的注意</b></p> <p>(1)～(6) &lt;省略&gt;</p>																		
<p>3. <b>副作用</b></p> <p>(1) <b>重大な副作用</b></p> <p>1)～4) &lt;省略&gt;</p> <p>5) <u>うつ病（0.1%）、自殺念慮（頻度不明）、自殺企図（頻度不明）</u></p> <p><u>うつ病、自殺念慮及び自殺企図があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、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（「<u>重要な基本的注意</u>」の項参照）。</u></p> <p>(2) <b>その他の副作用</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1%以上</th> <th>1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>&lt;省略&gt;</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>発熱</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>&lt;省略&gt;</p>		1%以上	1%未満	<省略>			その他	発熱		<p>3. <b>副作用</b></p> <p>(1) <b>重大な副作用</b></p> <p>1)～4) &lt;省略&gt;</p> <p>(2) <b>その他の副作用</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1%以上</th> <th>1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>&lt;省略&gt;</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>発熱</td> <td>うつ病</td> </tr> </tbody> </table> <p>&lt;省略&gt;</p>		1%以上	1%未満	<省略>			その他	発熱	うつ病
	1%以上	1%未満																	
<省略>																			
その他	発熱																		
	1%以上	1%未満																	
<省略>																			
その他	発熱	うつ病																	
	<p>8. <b>その他の注意</b></p> <p><del>BEL113750試験において、自殺念慮が本剤10mg/kg群で1/470例（0.2%）、自殺企図がプラセボ群で1/235例（0.4%）に報告されている。</del></p> <p><del>BEL110752試験において、自殺既遂が本剤10mg/kg群で1/290例（0.3%）に報告されているが、プラセボ群（287例）では報告されていない。なお、BEL110751試験においては、自殺念慮、自殺企図又は自殺既遂は報告されておらず、BEL114055試験においては、プラセボ群のみで自殺念慮が3/40例（7.5%）、自殺企図が1/40例（2.5%）に報告されている。</del></p>																		

	また、皮下注製剤の第III相国際共同試験（BEL112341試験）では、自殺念慮が本剤200mg群で2/556例（0.4%）に報告されているが、プラセボ群（280例）では報告されていない。
--	--

ベンリスタ皮下注 200 mg オートインジェクター／同シリンジ

慎重投与、重要な基本的注意、副作用及びその他の注意

改訂後（下線部：改訂部分）	改訂前（下線部：改訂部分、取消線：削除部分）																		
<p>1. <b>慎重投与</b>（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1)、(2) &lt;省略&gt;</p> <p>(3) うつ病、うつ状態又はその既往歴を有する患者、自殺念慮又は自殺企図の既往歴を有する患者〔自殺念慮、自殺企図があらわれるおそれがある。〕（「<u>重要な基本的注意</u>」、「<u>重大な副作用</u>」の項参照）</p>	<p>1. <b>慎重投与</b>（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1)、(2) &lt;省略&gt;</p> <p>(3) うつ病、うつ状態又はその既往歴を有する患者、自殺念慮又は自殺企図の既往歴を有する患者〔自殺念慮、自殺企図があらわれるおそれがある。〕（「<u>その他の注意</u>」の項参照）</p>																		
<p>2. <b>重要な基本的注意</b></p> <p>(1)～(7) &lt;省略&gt;</p> <p><u>(8) うつ病、自殺念慮及び自殺企図があらわれることがあるので、これらの事象が発現する可能性について患者及びその家族等に十分説明し、不眠、不安等の精神状態の変化があらわれた場合には速やかに担当医に連絡するよう指導すること。</u>（「<u>重大な副作用</u>」の項参照）</p>	<p>2. <b>重要な基本的注意</b></p> <p>(1)～(7) &lt;省略&gt;</p>																		
<p>3. <b>副作用</b></p> <p>(1) <b>重大な副作用</b></p> <p>1)～4) &lt;省略&gt;</p> <p><u>5) うつ病（0.4%）、自殺念慮（頻度不明<sup>注</sup>）、自殺企図（頻度不明<sup>注</sup>）</u></p> <p><u>うつ病、自殺念慮及び自殺企図があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、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（「<u>重要な基本的注意</u>」の項参照）。</u></p> <p>(2) <b>その他の副作用</b></p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">1%以上</th> <th style="text-align: center;">1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">&lt;省略&gt;</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>その他</b></td> <td style="text-align: center;">発熱</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>発現頻度は、BEL112341試験の本剤200mgが投与された症例に基づき算出した。</p> <p>注) BEL112341試験の本剤群で認められなかった副作用又は製造販売後に追加した副作用については頻度不明とした。</p>		1%以上	1%未満	<省略>			<b>その他</b>	発熱		<p>3. <b>副作用</b></p> <p>(1) <b>重大な副作用</b></p> <p>1)～4) &lt;省略&gt;</p> <p>(2) <b>その他の副作用</b></p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">1%以上</th> <th style="text-align: center;">1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">&lt;省略&gt;</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>その他</b></td> <td style="text-align: center;">発熱</td> <td style="text-align: center;">うつ病</td> </tr> </tbody> </table> <p>発現頻度は、BEL112341試験の本剤200mgが投与された症例に基づき算出した。</p> <p>注) BEL112341試験の本剤群で認められなかった副作用については頻度不明とした。</p>		1%以上	1%未満	<省略>			<b>その他</b>	発熱	うつ病
	1%以上	1%未満																	
<省略>																			
<b>その他</b>	発熱																		
	1%以上	1%未満																	
<省略>																			
<b>その他</b>	発熱	うつ病																	
	<p>8. <b>その他の注意</b></p> <p><u>BEL112341試験において、自殺念慮が本剤200mg群で2/556例（0.4%）に報告されているが、プラセボ群（280例）では報告されていない。</u></p>																		

また、点滴静注用製剤の第III相国際共同試験（BEL113750 試験）では、自殺念慮が本剤10mg/kg 群で1/470 例（0.2%）、自殺企図がプラセボ群で1/235 例（0.4%）に報告されている。第III相海外試験（BEL110752 試験）では、自殺既遂が本剤10mg/kg 群で1/290 例（0.3%）に報告されているが、プラセボ群（287 例）では報告されていない。なお、第III相海外試験（BEL110751 試験）では、自殺念慮、自殺企図又は自殺既遂は報告されていない。

### <改訂理由>

本剤投与による原因を問わない死亡率及び特定の有害事象の発現を評価するため、海外で市販後臨床試験（BEL115467 試験）が行われ、その結果、両群における死亡率に差は認められないものの、プラセボ群と比較して本剤投与群で**重篤なうつ病又は自殺関連事象**の発現割合に高い傾向が認められました。

#### BEL115467 試験の概要：

（目的）本試験の主な目的は、原因を問わない死亡率及び特定の重篤な精神神経系事象等の予め設定した注目すべき有害事象を評価することです。本試験では、精神障害又は気分障害の既往歴がある被験者を除外していません。

（結果）全身性エリテマトーデス（SLE）患者4,003名（1：1で無作為化）を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照製造販売後臨床試験（BEL115467）の直近1年間の試験結果にて、以下の知見が示されました。

- ✓ 自殺念慮、自殺行動又は自傷行為に関する重篤な有害事象（SAE）が、ベリムマブ10 mg/kg を静脈内（IV）投与された被験者の0.7%（n=15）に、プラセボ（IV）を投与された被験者の0.2%（n=5）にそれぞれ認められました。
- ✓ 自殺に関連した死亡例は認められませんでした。
- ✓ 重篤なうつ病に関する有害事象が、ベリムマブ10 mg/kg（IV）を投与された被験者の0.3%（n=7）に、プラセボを投与された被験者の0.1%未満（n=1）にそれぞれ認められました。
- ✓ コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）\*において、ベリムマブ10 mg/kg（IV）を投与された被験者の2.4%（n=48）に、プラセボを投与された被験者の2.0%（n=39）にそれぞれ自殺念慮又は自殺行動が認められました。

\*コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）とは：コロンビア大学で開発された自殺の危険性の評価尺度であり、「自殺念慮」及び「自殺行動」を評価する手法です。C-SSRSでは、自殺念慮の深刻度及び度合い、自殺意図のない自傷行為を含む自殺行動の有無について調査します。

BEL115467試験の結果により、企業中核データシート（CCDS：Company Core Data Sheet）を改訂し、副作用の項に「うつ病」、「自殺念慮」及び「自殺行動」を追加しました。本邦においても2019年3月に「ベンリスタ点滴静注用120mg/400mg、皮下注200mgオートインジェクター/シリンジと重篤なうつ病及び/又は自殺念慮、自殺行動若しくは自傷行為のリスクについて」の医療従事者向けレター（DHCPL）を発出し、使用上の注意の改訂の要否に関して規制当局と協議を継続しておりました。

この度、2019年10月、本剤の添付文書改訂に関する厚生労働省・医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知が発出されることになりました。具体的な改訂内容としては、「重大な副作用」の項へのうつ病、自殺念慮及び自殺企図の追加、「重要な基本的注意」へのうつ病、自殺念慮及び自殺企図に関する注意喚起の追記となります。これらに伴い、「その他の注意」の記載は削除し、「慎重投与」の相互参照についても記載整備いたしました。

<参考資料>

重篤副作用疾患別対応マニュアル：薬剤惹起性うつ病

<http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/file/jfm0806001.pdf>

**グラクソ・スミスクライン株式会社**

〒107-0052 東京都港区赤坂1-8-1

<http://jp.gsk.com>

BLPI3921-D1910N

作成年月2019年10月