2022年4月改訂（第7版）

日本標準商品分類番号　87399

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

完全ヒト型抗BLySモノクローナル抗体製剤

ベリムマブ（遺伝子組換え）製剤

ベンリスタ点滴静注用120mg

ベンリスタ点滴静注用400mg

***Benlysta* for I.V. infusion**

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

***Benlysta* for S.C. injection**

剤形	注射剤
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	ベンリスタ点滴静注用120mg： 1バイアル中にベリムマブ（遺伝子組換え）136mg含有 ベンリスタ点滴静注用400mg： 1バイアル中にベリムマブ（遺伝子組換え）432mg含有 ベンリスタ皮下注200mgオートインジェクター： 1オートインジェクター中にベリムマブ（遺伝子組換え）200mg含有 ベンリスタ皮下注200mgシリンジ： 1シリンジ中にベリムマブ（遺伝子組換え）200mg含有
一般名	和名：ベリムマブ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Belimumab（Genetical Recombination）（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2017年9月27日 薬価基準収載年月日：2017年11月22日 販売開始年月日：2017年12月13日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：グラクソ・スミスクライン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	グラクソ・スミスクライン株式会社　カスタマー・ケア・センター TEL：0120-561-007（9:00～17:45/土日祝日及び当社休業日を除く） FAX：0120-561-047（24時間受付） 医療関係者向けホームページ https://gskpro.com

本IFは2021年4月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要
－日本病院薬剤師会－

（2020 年 4 月改訂）

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　　次

Ⅰ. 概要に関する項目 …… 1
1. 開発の経緯 …… 1
2. 製品の治療学的特性 …… 1
3. 製品の製剤学的特性 …… 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 …… 3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 … 3
(1) 承認条件 …… 3
(2) 流通・使用上の制限事項 …… 3
6. RMPの概要 …… 4

Ⅱ. 名称に関する項目 …… 5
1. 販売名 …… 5
(1) 和名 …… 5
(2) 洋名 …… 5
(3) 名称の由来 …… 5
2. 一般名 …… 5
(1) 和名（命名法） …… 5
(2) 洋名（命名法） …… 5
(3) ステム（stem） …… 5
3. 構造式又は示性式 …… 6
4. 分子式及び分子量 …… 6
5. 化学名（命名法）又は本質 …… 7
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 …… 7

Ⅲ. 有効成分に関する項目 …… 8
1. 物理化学的性質 …… 8
(1) 外観・性状 …… 8
(2) 溶解性 …… 8
(3) 吸湿性 …… 8
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点 …… 8
(5) 酸塩基解離定数 …… 8
(6) 分配係数 …… 8
(7) その他の主な示性値 …… 8
2. 有効成分の各種条件下における安定性 … 8
3. 有効成分の確認試験法、定量法 …… 8

Ⅳ. 製剤に関する項目 …… 9
1. 剤形 …… 9
(1) 剤形の区別 …… 9
(2) 製剤の外観及び性状 …… 9
(3) 識別コード …… 10
(4) 製剤の物性 …… 10
(5) その他 …… 10
2. 製剤の組成 …… 10
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤 …… 10
(2) 電解質等の濃度 …… 11
(3) 熱量 …… 11
3. 添付溶解液の組成及び容量 …… 11
4. 力価 …… 11
5. 混入する可能性のある夾雑物 …… 11
6. 製剤の各種条件下における安定性 …… 12
7. 調製法及び溶解後の安定性 …… 12
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） … 13
9. 溶出性 …… 13
10. 容器・包装 …… 13
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報 …… 13
(2) 包装 …… 13
(3) 予備容量 …… 13
(4) 容器の材質 …… 13
11. 別途提供される資材類 …… 13
12. その他 …… 14

Ⅴ. 治療に関する項目 …… 15
1. 効能又は効果 …… 15
2. 効能又は効果に関連する注意 …… 15
3. 用法及び用量 …… 16
(1) 用法及び用量の解説 …… 16
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠 …… 16
4. 用法及び用量に関連する注意 …… 17
5. 臨床成績 …… 18
(1) 臨床データパッケージ …… 18
(2) 臨床薬理試験 …… 19
(3) 用量反応探索試験 …… 25
(4) 検証的試験 …… 26
(5) 患者・病態別試験 …… 54
(6) 治療的使用 …… 54
(7) その他 …… 55

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目 …… 56
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 …… 56
2. 薬理作用 …… 56
(1) 作用部位・作用機序 …… 56
(2) 薬効を裏付ける試験成績 …… 56
(3) 作用発現時間・持続時間 …… 59

Ⅶ. 薬物動態に関する項目 …… 60
1. 血中濃度の推移 …… 60
(1) 治療上有効な血中濃度 …… 60
(2) 臨床試験で確認された血中濃度 …… 60
(3) 中毒域 …… 62
(4) 食事・併用薬の影響 …… 62
2. 薬物速度論的パラメータ …… 63
(1) 解析方法 …… 63
(2) 吸収速度定数 …… 63
(3) 消失速度定数 …… 63
(4) クリアランス …… 63
(5) 分布容積 …… 64
(6) その他 …… 64
3. 母集団（ポピュレーション）解析 …… 64
(1) 解析方法 …… 64
(2) パラメータ変動要因 …… 64

4. 吸収 ····· 65
5. 分布 ····· 66
(1) 血液－脳関門通過性 ····· 66
(2) 血液－胎盤関門通過性 ····· 66
(3) 乳汁への移行性 ····· 66
(4) 髄液への移行性 ····· 66
(5) その他の組織への移行性 ····· 66
(6) 血漿蛋白結合率 ····· 66
6. 代謝 ····· 67
(1) 代謝部位及び代謝経路 ····· 67
(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率 ····· 67
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 ·· 67
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 ····· 67
7. 排泄 ····· 67
8. トランスポーターに関する情報 ····· 67
9. 透析等による除去率 ····· 67
10. 特定の背景を有する患者 ····· 67
11. その他 ····· 67

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 ·· 68
1. 警告内容とその理由 ····· 68
2. 禁忌内容とその理由 ····· 70
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 ····· 71
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 ····· 72
5. 重要な基本的注意とその理由 ····· 72
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 · 75
(1) 合併症・既往歴等のある患者 ····· 75
(2) 腎機能障害患者 ····· 77
(3) 肝機能障害患者 ····· 77
(4) 生殖能を有する者 ····· 77
(5) 妊婦 ····· 78
(6) 授乳婦 ····· 78
(7) 小児等 ····· 78
(8) 高齢者 ····· 79
7. 相互作用 ····· 79
(1) 併用禁忌とその理由 ····· 79
(2) 併用注意とその理由 ····· 79
8. 副作用 ····· 79
(1) 重大な副作用と初期症状 ····· 79
(2) その他の副作用 ····· 83
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 ····· 88
10. 過量投与 ····· 88
11. 適用上の注意 ····· 89
12. その他の注意 ····· 91
(1) 臨床使用に基づく情報 ····· 91
(2) 非臨床試験に基づく情報 ····· 92

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 ····· 93
1. 薬理試験 ····· 93
(1) 薬効薬理試験 ····· 93
(2) 安全性薬理試験 ····· 93
(3) その他の薬理試験 ····· 93
2. 毒性試験 ····· 93
(1) 単回投与毒性試験 ····· 93
(2) 反復投与毒性試験 ····· 93
(3) 遺伝毒性試験 ····· 94
(4) がん原性試験 ····· 94
(5) 生殖発生毒性試験 ····· 94
(6) 局所刺激性試験 ····· 94
(7) その他の特殊毒性 ····· 94

Ⅹ. 管理的事項に関する項目 ····· 95
1. 規制区分 ····· 95
2. 有効期間 ····· 95
3. 包装状態での貯法 ····· 95
4. 取扱い上の注意 ····· 95
5. 患者向け資材 ····· 95
6. 同一成分・同効薬 ····· 95
7. 国際誕生年月日 ····· 96
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 ·· 96
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 ····· 96
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 ····· 96
11. 再審査期間 ····· 96
12. 投薬期間制限に関する情報 ····· 96
13. 各種コード ····· 97
14. 保険給付上の注意 ····· 97

ⅩⅠ. 文献 ····· 98
1. 引用文献 ····· 98
2. その他の参考文献 ····· 99

ⅩⅡ. 参考資料 ····· 100
1. 主な外国での発売状況 ····· 100
2. 海外における臨床支援情報 ····· 102
(1) 妊婦に関する海外情報 ····· 102
(2) 小児等に関する記載 ····· 104

ⅩⅢ. 備考 ····· 105
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 ····· 105
(1) 粉砕 ····· 105
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 ····· 105
2. その他の関連資料 ····· 105

略語一覧

略語（略称）	定義・省略されていない名称
aCL 抗体	Anticardiolipin Antibody：抗カルジオリピン抗体
ACR	American College of Rheumatology： 米国リウマチ学会
AI	Autoinjector：オートインジェクター
ANA	Anti-nuclear Antibody：抗核抗体
AUC $_{(0\text{-inf})}$	投与後 0 時間から無限大時間までの血清中濃度－時間曲線下面積
AUC $_{(0\text{-t})}$	投与後 0 時間から最終測定時点までの血清中濃度－時間曲線下面積
AUC $_{(0\text{-}\tau)}$	投与後 0 時間から投与間隔までの血清中濃度－時間曲線下面積
%AUCex	外挿によって得られた $AUC_{(0\text{-inf})}$の百分率
BAFF	B cell Activating Factor belonging to the TNF Family
BCMA	B cell Maturation Antigen
BILAG	British Isles Lupus Assessment Group：英国ループス評価グループ
BLyS	B Lymphocyte Stimulator：B リンパ球刺激因子
BMI	Body Mass Index：体格指数
BR3	BLys Receptor 3
CI	Confidence Interval：信頼区間
CL	Clearance：クリアランス
CL/F	みかけのクリアランス
Cmax	Maximum observed serum drug concentration：最高血清中薬物濃度
Cmin	Minimum observed serum drug concentration：最小血清中薬物濃度
CNS	Central Nervous System：中枢神経系
抗 dsDNA 抗体	Antidouble-stranded DNA Antibody：抗 2 本鎖 DNA 抗体
HBV	Hepatitis B virus：B 型肝炎ウイルス
HMG-CoA	Hydroxymethylglutaryl-CoA：ヒドロキシメチルグルタリル-CoA
IgA	Immunoglobulin A：免疫グロブリン A
IgG	Immunoglobulin G：免疫グロブリン G
IgM	Immunoglobulin M：免疫グロブリン M
IL-1	Interleukin-1：インターロイキン-1
IL-6	Interleukin-6：インターロイキン-6
ITT	Intention-to-treat
iv	Intravenous Injection：静脈内投与
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集
MITT	Modified intention-to-treat：ランダム化後、1 回以上治験薬が投与された全被験者
MRT	Mean Residence Time：平均滞留時間
ParentGA	Parent's Global Assessment： 親による全般的評価
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PFS	Prefilled Syringe：プレフィルドシリンジ
PGA	Physician Global Assessment：医師による全般的評価
PK	Pharmacokinetics：薬物動態
PML	Progressive Multifocal Leukoencephalopathy：進行性多巣性白質脳症
PRINTO	Pediatric Rheumatology International Trials Organization ：小児リウマチ国際研究機関
PT	Preffered Term：基本語
QOL	Quality of Life：生活の質
抗 RNP 抗体	抗 ribonucleoprotein 抗体
sc	Subcutaneous Injection：皮下投与
SD	Standard Deviation：標準偏差
SE	Standard Error：標準誤差
SELENA SLEDAI	Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment-Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
SF-36	36-Item Short Form Health Survey
SFI	SLE Flare Index

SLE	Systemic Lupus Erythematosus：全身性エリテマトーデス
SLEDAI	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
抗 Sm 抗体	抗 Smith 抗体
SOC	System Organ Class：器官別大分類
SRI	SLE Responder Index
抗 SS-A 抗体	抗 Sjögren's syndrome antigen-A 抗体
抗 SS-B 抗体	抗 Sjögren's syndrome antigen-B 抗体
$t_{1/2, \alpha}$	Distribution Phase Half-Life：α 相（分布相）における半減期
$t_{1/2, \beta}$	Terminal Phase Half-Life：β 相（消失相）における半減期
tmax	Time to Reach Maximum Serum Concentration：最高血清中濃度到達時間
TACI	Transmembrane Activator-1 and Calcium-Modulator and Cyclophilin Ligand Interactor
TL1A	TNF-Like Ligand 1A
TNF	Tumor Necrosis Factor：腫瘍壊死因子
V_1	Central Volume of Distribution：中心コンパートメントの分布容積
Vss	Volume of Distribution at Steady State：定常状態時の分布容積
Vz	静脈内投与時の消失相における分布容積
Vz/F	皮下投与時の消失相におけるみかけの分布容積
λz	消失速度定数

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯

ベリムマブ（遺伝子組換え）（以下、ベリムマブ又は本剤）は、可溶型 B リンパ球刺激因子［BLyS、別名：B cell activating factor belonging to the TNF family（BAFF）及び TNFSF13B］に選択的に結合し、その活性を阻害する[1)] ヒト型免疫グロブリン G1λ（IgG1λ）モノクローナル抗体である。BLyS は全身性エリテマトーデス（Systemic Lupus Erythematosus、以下、SLE）及びその他の自己免疫疾患患者で過剰発現しており[2~6)]、BLyS の活性を阻害するベリムマブは SLE の治療薬として期待され、自己免疫疾患における B 細胞活性の抑制を目的としたモノクローナル抗体として開発が進められた。

SLE は、核内の DNA や核蛋白質に対する自己抗体産生、B リンパ球の機能異常等の自己免疫反応を中心とした免疫異常により、免疫複合体の組織沈着に起因する組織障害をはじめとした多彩な全身性炎症性病変を特徴とする自己免疫疾患である[7~9)]。

現在では診断技術の向上（診断基準の普及、自己抗体等特異的バイオマーカーの発見等）と SLE 治療法の進歩（ステロイド使用法の洗練、免疫抑制薬の導入等）に伴い、治療成績は改善しつつある。しかしながら、新たな治療選択肢として、副作用や毒性が少なく、更に疾患活動性の低下、SLE 再燃回数の減少、臓器障害の発生予防、ステロイドの減量又はステロイドが不要な状態をもたらす薬剤が必要とされている。

点滴静注用製剤は、第 III 相海外試験（BEL110751 及び BEL110752 試験）において、ベリムマブ 10mg/kg 静脈内投与時の有効性及び安全性が確認されたことから、成人の SLE 患者に対する適応で、米国（2011 年 3 月）及び欧州（2011 年 7 月）で承認され、現在 70 以上の国又は地域で承認、市販されている（2019 年 7 月時点）。

皮下注製剤については、第 III 相国際共同臨床試験（BEL112341 試験）において、点滴静注用製剤と同等の有効性、安全性を示したことから、米国（2017 年 7 月）及び欧州（2017 年 11 月）で承認され、2019 年 5 月現在、欧米、カナダ、スイス及びイスラエルで承認されている。

日本においては、点滴静注用製剤（ベンリスタ点滴静注用 120mg 及びベンリスタ点滴静注用 400mg）は、海外の静脈内投与による第 III 相試験に加え、主に日本人を含む第 III 相国際共同試験（BEL113750 試験）に基づいて、また、皮下注製剤（ベンリスタ皮下注 200mg オートインジェクター及びベンリスタ皮下注 200mg シリンジ）は第 III 相国際共同試験（BEL112341 試験）に基づき、効能又は効果を「既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデス」として 2017 年 9 月に承認された。

日本人を含む 5～17 歳の小児 SLE 患者を対象とした第 II 相国際共同試験（BEL114055 試験）において、ベリムマブ 10mg/kg 静脈内投与時の有効性及び安全性が確認され、成人の臨床試験成績との一貫性が示されたことから、日本では 2018 年 11 月に、点滴静注用製剤について 5 歳以上の小児 SLE 患者における用量追加に係る製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2019 年 9 月に承認された。なお、欧米においても、BEL114055 試験の成績をもとに、点滴静注用製剤の 5 歳以上の小児 SLE 患者に係る販売承認申請を行い、2019 年 4 月に米国、2019 年 10 月に欧州で承認を取得している。

2. 製品の治療学的特性

（1）全身性エリテマトーデス[a]に対する分子標的治療薬である。

a：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

（「Ⅵ．薬効薬理に関する項目　2．薬理作用」の項参照）

（2）全身性エリテマトーデス患者[b]において、標準治療薬に本剤（ベンリスタ点滴静注用製剤、ベンリスタ皮下注用製剤）を追加投与することにより下記が認められた。

・承認時に評価対象とした各臨床試験[c]で疾患活動性の指標と定義付けた SRI（SLE responder index）4 レスポンダー率[d]が増加した。

（「Ⅴ．治療に関する項目　5．臨床成績」の項参照）

・重度 SLE フレア（SFI で定義）の発現を抑制した[e]。

（「Ⅴ．治療に関する項目　5．臨床成績」の項参照）

b：対象患者は各臨床試験を参照。

（「Ⅴ．治療に関する項目　5．臨床成績」の項参照）

c：第Ⅲ相国際共同試験（BEL113750 試験）、第Ⅲ相海外試験（BEL110751 試験※及び BEL110752 試験※）、第Ⅲ相国際共同試験（BEL112341 試験）

d：SRI4 レスポンダーの定義

ベースライン時と比較し以下の 3 項目をすべて満たす患者

①SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善（減少）

②PGA の悪化なし（スコアの増加が 0.3 点未満）

③BILAG でカテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ない

e：第Ⅲ相国際共同試験（BEL113750 試験）、第Ⅲ相国際共同試験（BEL112341 試験）

※臨床成績には一部、本邦の用法及び用量外で使用された症例が含まれる（BEL110751 試験及び BEL110752 試験が該当）。

（3）副作用

〈点滴静注用製剤〉

重大な副作用として、重篤な過敏症（0.6%）、感染症（19.6%）、進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明[注)]）、間質性肺炎（0.1%）、うつ病（0.1%）、自殺念慮（頻度不明[注)]）、自殺企図（頻度不明[注)]）が報告されている。

主な副作用（1%以上）として、発疹、発熱が報告されている。

発現頻度は、BEL113750 試験、BEL110751 試験、BEL110752 試験、BEL114055 試験の本剤 10mg/kg が投与された症例を合わせて算出した。

注）BEL113750 試験、BEL110751 試験、BEL110752 試験、BEL114055 試験の本剤 10mg/kg 投与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。

〈皮下注製剤〉

重大な副作用として、重篤な過敏症（頻度不明[注)]）、感染症（18.7%）、進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明[注)]）、間質性肺炎（頻度不明[注)]）、うつ病（0.4%）、自殺念慮（0.2%）、自殺企図（頻度不明[注)]）が報告されている。

主な副作用（1%以上）として、注射部位反応、発熱が報告されている。

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。

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。

（「Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目　8．副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

点滴静注用製剤と皮下注用製剤（オートインジェクター、シリンジ）がある。

〈皮下注製剤〉

ベリムマブの SC 製剤は、薬液を充填したプレフィルドシリンジをペン型の注入器と組み合わせたオートインジェクター製剤と、同一のプレフィルドシリンジに安全装置を装着したシリンジ製剤の 2 種類がある。両剤とも投与時の調製が不要であり、自己投与が可能な製剤である。

（「Ⅳ．製剤に関する項目　1．剤形」、「Ⅴ．治療に関する項目　3．用法及び用量」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	「Ⅰ．6．RMP の概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	・医療従事者向け資材：「適正使用ガイド」 ・患者向け資材：「ベンリスタの使い方（オートインジェクター用）」、「ベンリスタの使い方（プレフィルドシリンジ用）」、「ベンリスタを安全に使用していただくために」、「ベンリスタを投与される患者さんとご家族の方へ～うつ病の症状について～」 （「Ⅰ．6．RMP の概要」、「ⅩⅢ．備考」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

（1）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。

本剤は、平成 24 年 4 月 11 日付薬食安発 0411 第 1 号・薬食審査発 0411 第 2 号に基づく医薬品リスク管理計画書の策定対象医薬品である。

なお、本剤の「医薬品リスク管理計画」は下記 URL にて公表される。

医薬品医療機器情報提供ホームページ

「医薬品リスク管理計画（RMP：Risk Management Plan）について」

http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html

（2）流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要（令和 4 年 3 月提出）

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】
・重篤な過敏症 ・重篤な感染症（結核、肺炎、ニューモシスティス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む） ・B 型肝炎ウイルスの再活性化 ・進行性多巣性白質脳症（PML） ・うつ病、自殺念慮、自殺企図	・間質性肺炎 ・悪性腫瘍 ・免疫原性 ・予防接種における免疫反応性への影響	該当なし
有効性に関する検討事項		
・使用実態下における有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動 ・副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）
追加の医薬品安全性監視活動 ・特定使用成績調査（成人） ・特定使用成績調査（小児） ・製造販売後臨床試験（BEL114055 試験からの継続試験）
有効性に関する調査・試験の計画の概要
・特定使用成績調査（成人）

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動 ・電子添文による情報提供 ・患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動 ・医療関係者向け資材の作成と配布（「適正使用ガイド」） ・患者向け資材の作成と配布（「ベンリスタを投与される患者さんとご家族の方へ～うつ病の症状について～」） ・患者向け資材の作成と配布（「ベンリスタの使い方」及び「ベンリスタを安全に使用していただくために」） ・適正使用に関する納入前の確実な情報提供

最新の情報は、独立行政法人　医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ．名称に関する項目

1．販売名

（1）和名

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

（2）洋名

Benlysta for I.V. infusion
Benlysta for S.C. injection

（3）名称の由来

特になし

2．一般名

（1）和名（命名法）

ベリムマブ（遺伝子組換え）（JAN）

（2）洋名（命名法）

Belimumab（Genetical Recombination）（JAN）
belimumab（INN）

（3）ステム（stem）

免疫調節薬：-li-
ヒト型モノクローナル抗体：-umab

3. 構造式又は示性式

L 鎖

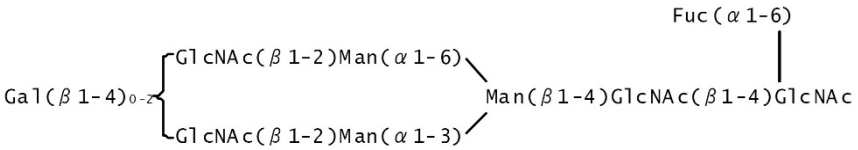
SSELTQDPAV SVALGQTVRV TCQGDSLRSY YASWYQQKPG QAPVLVIYGK
NNRPSGIPDR FSGSSSGNTA SLTITGAQAE DEADYYCSSR DSSGNHWVFG
GGTELTVLGQ PKAAPSVTLF PPSSEELQAN KATLVCLISD FYPGAVTVAW
KADSSPVKAG VETTTPSKQS NNKYAASSYL SLTPEQWKSH RSYSCQVTHE
GSTVEKTVAP TECS

H 鎖

QVQLQQSGAE VKKPGSSVRV SCKASGGTFN NNAINWVRQA PGQGLEWMGG
IIPMFGTAKY SQNFQGRVAI TADESTGTAS MELSSLRSED TAVYYCARSR
DLLLFPHHAL SPWGRGTMVT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC
LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG
TQTYICNVNH KPSNTKVDKK VEPKSCDKTH TCPPCPAPEL LGGPSVFLFP
PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE
QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR
EPQVYTLPPS RDELTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT
PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLS
PGK

H 鎖 Q1：ピログルタミン酸；H 鎖 N303：糖鎖結合；H 鎖 K453：切断されている
L 鎖 C213－H 鎖 C226，H 鎖 C232－H 鎖 C232，H 鎖 C235－H 鎖 C235：ジスルフィド結合

ベリムマブ（遺伝子組換え）のアミノ酸配列



主な糖鎖の推定構造

4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{6358}H_{9868}N_{1728}O_{2008}S_{44}$（糖鎖部分を含まない）
分子量：約 147,000

5. 化学名（命名法）又は本質

本質：

（日本名）

ベリムマブは、可溶型 B リンパ球刺激因子（BLyS）に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である。ベリムマブは、マウスミエローマ（NS0）細胞により産生される。ベリムマブは、453 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 分子及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（λ1 鎖）2 分子で構成される糖タンパク質（分子量：約 147,000）である。

（英名）

Belimumab is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody against the soluble form of human B cell activating factor belonging to the tumor necrosis factor family (BAFF). Belimumab is produced in mouse myeloma (NS0) cells. Belimumab is a glycoprotein (molecular weight: ca.147,000) composed of 2 H-chain (γ1-chain) molecules consisting of 453 amino acid residues each and 2 L-chain (λ1-chain) molecules consisting of 214 amino acid residues each.

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

HGS1006、GSK1550188

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

〈点滴静注用製剤〉

無色～微黄色の乳白光を呈する液

〈皮下注製剤〉

無色～微黄色の澄明又は乳白光を呈する液

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

〈点滴静注用製剤〉

pH：6.3～6.7

〈皮下注製剤〉

pH：5.7～6.3

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当しない

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

〈点滴静注用製剤〉〈皮下注製剤〉

液体クロマトグラフィー、他

定量法

〈点滴静注用製剤〉〈皮下注製剤〉

紫外可視吸光度測定法

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

〈点滴静注用製剤〉

区別：凍結乾燥注射剤

〈皮下注製剤〉

区別：充填済オートインジェクター又はシリンジ剤（コンビネーション製品）

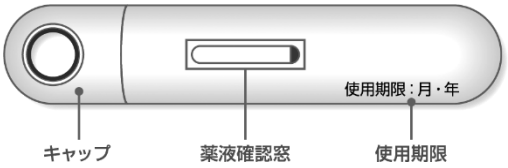
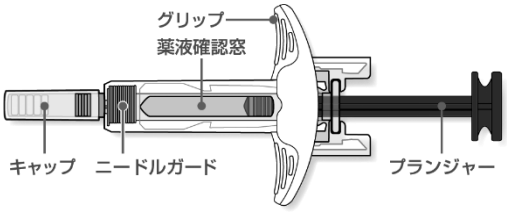
（「(2) 製剤の外観及び性状」の項 〈皮下注製剤〉の外観の図参照）

(2) 製剤の外観及び性状

〈点滴静注用製剤〉

販売名	ベンリスタ点滴静注用 120mg	ベンリスタ点滴静注用 400mg
性状	白色の塊で、溶解後は無色～微黄色の乳白光を呈する液	
外観	バイアル 	バイアル

〈皮下注製剤〉

販売名	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
性状	無色～微黄色の澄明又は乳白光を呈する液	
外観	オートインジェクター 	シリンジ 

(3) 識別コード
該当しない

(4) 製剤の物性
〈点滴静注用製剤〉
pH：6.2～6.8（溶解後）
浸透圧：299～353mOsm/kg（溶解後）

〈皮下注製剤〉
pH：5.7～6.3
浸透圧：270～330mOsm/kg

(5) その他
注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類
〈点滴静注用製剤〉
窒素

〈皮下注製剤〉
該当しない

2. 製剤の組成
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤
〈点滴静注用製剤〉
本剤は、1バイアル中に下記成分・分量を含有する凍結乾燥注射剤で、用時、日局注射用水で溶解して用いる。

販売名		ベンリスタ 点滴静注用 120mg	ベンリスタ 点滴静注用 400mg
有効成分	ベリムマブ（遺伝子組換え）[4]	136mg[1, 2]	432mg[1, 3]
添加剤	クエン酸水和物 クエン酸ナトリウム水和物 精製白糖 ポリソルベート 80	0.27mg 4.6mg 136mg 0.7mg	0.86mg 14.6mg 432mg 2.2mg

1. 注射液吸引時の損失を考慮し、1バイアルから 120mg 又は 400mg を注射するに足る量を確保するために過量充てんされている。
2. 本剤の調製方法に基づき、日局注射用水 1.5mL で溶解した溶液全量のうち、1.5mL に含まれる量は 120mg となる。
3. 本剤の調製方法に基づき、日局注射用水 4.8mL で溶解した溶液全量のうち、5.0mL に含まれる量は 400mg となる。
4. 本剤はマウスミエローマ細胞を用いて製造される。本剤の製造工程に使用する培地成分の製造にウシの乳由来のペプトン及びカゼイン加水分解物、並びにブタ膵臓由来パンクレアチンを使用している。

〈皮下注製剤〉

本剤は、1 オートインジェクター（1mL）又は 1 シリンジ（1mL）に下記成分・分量を含有する注射剤である。

販売名		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
有効成分	ベリムマブ（遺伝子組換え）	200mg	
添加剤	L-アルギニン塩酸塩	5.3mg	
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物	1.2mg	
	L-ヒスチジン	0.65mg	
	ポリソルベート 80	0.1mg	
	その他、添加剤として等張化剤を含有する。		

本剤はマウスミエローマ細胞を用いて製造される。本剤の製造工程に使用する培地成分の製造にウシの乳由来のペプトン及びカゼイン加水分解物、並びにブタ膵臓由来パンクレアチンを使用している。

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

〈点滴静注用製剤〉〈皮下注製剤〉

目的物質由来不純物、製造工程由来不純物（検出限界以下あるいは極めて低レベル）

6. 製剤の各種条件下における安定性

〈点滴静注用製剤〉

長期保存試験及び加速試験

製剤	試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
120mg製剤	長期保存試験	5±3℃	60ヵ月	ガラスバイアル/ゴム栓	規格内であった。
	加速試験	25℃/60%RH	6ヵ月		規格内であった。
		40℃/75%RH	6ヵ月		純度の減少傾向が認められ、6ヵ月目に規格外となった。
400mg製剤	長期保存試験	5±3℃	60ヵ月	ガラスバイアル/ゴム栓	規格内であった。
	加速試験	25℃/60%RH	6ヵ月		規格内であった。
		40℃/75%RH	6ヵ月		規格内であった。

測定項目：性状、電荷不均一性、pH、相対力価、たん白質含量、純度等

苛酷試験

試験	保存条件及び保存期間	結果
苛酷試験（光）	曝光[1]	一部規格外であった。

1．ICH ガイドライン Q1B に従った試験条件

〈皮下注製剤〉

長期保存試験、加速試験、苛酷試験

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	5±3℃	48ヵ月	プレフィルドシリンジ	規格内であった。
加速試験	25℃/60%RH	6ヵ月		不純物の増加傾向が認められた。純度の減少傾向が認められ、6ヵ月目に規格外となった。
	40℃/75%RH	6ヵ月		相対力価の減少傾向が認められた。純度の減少傾向及び不純物の増加傾向が認められ、1ヵ月目に規格外となった。
苛酷試験（光）	曝光[1]			一部規格外であった。

測定項目：性状、電荷不均一性、pH、相対力価、たん白質含量、純度等

1．ICH ガイドライン Q1B に従った試験条件。オートインジェクターとプレフィルドシリンジの安定性に容器及び施栓系は影響しなかった。

7. 調製法及び溶解後の安定性

注射剤の調製法

「Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目　11．適用上の注意」の項参照

溶解後の安定性

〈点滴静注用製剤〉

バイアル中で注射用水を用いて溶解後、2～8℃で保存する場合、溶解 8 時間後の結果は規格内であった（測定項目：性状、電荷不均一性、pH、相対力価、たん白質含量、純度等）。

〈皮下注製剤〉

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

〈点滴静注用製剤〉

本剤の溶解には 21～25G の針の使用が推奨される。推奨より径の大きい針はゴム栓のコアリングを起こすリスクがあり、推奨より径の小さい針は溶解後の薬液排出に必要な力が大きくなるため使用を推奨しない。

〈皮下注製剤〉

本剤は 1 回使用のオートインジェクターとシリンジ剤である。使用方法は同梱の「ベンリスタで治療を受けられる患者さんへ」又は「ⅩⅢ．備考　2．その他の関連資料」を参照のこと。

(2) 包装

〈点滴静注用製剤〉

ベンリスタ点滴静注用 120mg：1 バイアル
ベンリスタ点滴静注用 400mg：1 バイアル

〈皮下注製剤〉

ベンリスタ皮下注 200mg オートインジェクター：1mL［1 オートインジェクター］
ベンリスタ皮下注 200mg シリンジ：1mL［1 シリンジ］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

〈点滴静注用製剤〉

無色ガラスバイアル、ゴム栓、アルミニウムシール

〈皮下注製剤〉

注射筒（ガラス）、注射針（ステンレス鋼）、プランジャーストッパー（ブロモブチルゴム製）、ニードルシールド（熱可塑性エラストマー）

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

Ⅴ．治療に関する項目

1. 効能又は効果

〈点滴静注用製剤〉〈皮下注製剤〉

既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデス

2. 効能又は効果に関連する注意

〈点滴静注用製剤〉

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、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、重症のループス腎炎又は重症の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。［17.1.1-17.1.4 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。

〈皮下注製剤〉

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、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、重症のループス腎炎又は重症の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。

（解説）

5.1 本邦においてステロイド等の薬剤が全身性エリテマトーデス（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 の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対して本剤を併用したときの有効性及び安全性が確認されたことから、本剤は、臨床症状がステロイドや免疫抑制薬等を使用しても疾患活動性を有する SLE 患者に対する治療薬の選択肢の一つと位置付けられ、SLE の標準的な治療薬に併用して用いること。

5.2 ベリムマブは、可溶型 B リンパ球刺激因子（BLyS）に選択的に結合し、その生物学的活性を阻害することにより、持続的な B 細胞数の減少作用を示す。そのため、SLE に類似する症状を有するものの、その病態が自己抗体の産生異常を伴わない患者に対しては、臨床的な改善効果の可能性は低いと考えられる。SLE では、抗核抗体、抗 dsDNA 抗体、抗 Ro 抗体、抗 Sm 抗体等の多くの自己抗体が陽性になり、その中でも抗核抗体は SLE 患者の 95%以上が陽性となり、抗 dsDNA 抗体の SLE に対する特異度は 95%以上である。海外の第 II 相試験（LBSL02 試験）の post-hoc 解析では、自己抗体（抗核抗体又は抗 dsDNA 抗体）陽性の患者集団では、ベリムマブによる有効性が自己抗体陰性の患者集団と比較して高いことが確認されたため [10]、本剤の成人 SLE 患者を対象とした第 III 相試験では、自己抗体の検査結果が陽性である、血清学的に陽性な活動性 SLE 患者を組み入れるよう設定した。その結果、疾患活動性を有する SLE 患者を対象に本剤を既存の治療に上乗せ投与した第 III 相試験（BEL113750 試験、BEL110751 試験、

BEL110752 試験及び BEL112341 試験）の有効性の主要評価項目（52 週時の SLE Responder Index（SRI）レスポンダー率）で、ベリムマブのプラセボに対する優越性が検証された。小児 SLE 患者を対象とした第 II 相国際共同試験（BEL114055 試験）でも、成人と同一の自己抗体陽性の患者を対象とし、有効性の主要評価項目（52 週時の SRI レスポンダー率）で成人試験と一貫した結果が得られた（「Ⅴ．治療に関する項目　5．臨床成績」の項参照）。

なお、第 II 相試験（LBSL02 試験）では、52 週時の SRI レスポンダー率について、本剤を投与した全ての患者をベースライン時の自己抗体のサブタイプ別（抗 dsDNA 抗体、抗 RNP 抗体、抗 Ro 抗体、aCL 抗体、抗 Sm 抗体）に解析した結果、52 週時の SRI レスポンダー率は 5 つのサブタイプ間で類似しており、自己抗体陽性例と同程度であった[11)]。

5.3～5.4 本剤の静脈内投与における第 II 相国際共同試験（BEL114055 試験）、第 III 相国際共同試験（BEL113750 試験）及び海外の第 III 相試験（BEL110751 試験及び BEL110752 試験）、皮下投与における第 III 相国際共同試験（BEL112341 試験）では重症のループス腎炎又は重症の中枢神経ループスを有する SLE 患者は除外していた。そのため、これに関して本剤の治療における影響は検討されていない。

効能又は効果に関連する注意 5.1～5.4 及び添付文書の 17. 臨床成績を熟読の上、本剤の治療効果が期待できる対象患者を適切に選択すること。

3. 用法及び用量

（1）用法及び用量の解説

〈点滴静注用製剤〉

通常、成人及び 5 歳以上の小児にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 10mg/kg を初回、2 週後、4 週後に点滴静注し、以後 4 週間の間隔で投与する。

〈皮下注製剤〉

通常、成人にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 1 週間の間隔で皮下注射する。

（2）用法及び用量の設定経緯・根拠

〈点滴静注用製剤〉

SLE 患者を対象とした第 I 相試験（LBSL01 試験）で得られた血清中本薬濃度より、点滴静注製剤 1～10mg/kg の 4 週間隔投与により循環血中 BLyS（2～10ng/mL）を上回る本薬濃度が得られると推定された。また、初回から 2 週間隔で 3 回投与することにより、早期に定常状態時の血清中濃度に達すると考えられた。海外第 II 相試験（LBSL02 試験）では、本剤 1mg/kg、4mg/kg 又は 10mg/kg を 0、2、4 週、以後 4 週間隔で投与したとき、有効性の主要評価項目である投与 24 週時の SELENA SLEDAI スコアのベースラインからの変化率及び最初の SLE flare までの期間で明確な用量反応性は認められなかったものの、事後解析の結果等から、自己抗体陽性の患者では、SELENA SLEDAI スコアのベースラインからの減少率で 1mg/kg 群と比べて 10mg/kg 群ではより早期から効果が得られる傾向が示された。以上より、海外第 III 相試験（BEL110751 及び BEL110752 試験）では、有効性が得られる可能性がある低用量として 1mg/kg を、高用量として 10mg/kg を設定した。海外第 III 相試験（BEL110751 及び BEL110752 試験）では、いずれの用量も有効性が示され、1mg/kg と比較して 10mg/kg で効果がより高い傾向が認められ、忍容性が問題となるような懸念は示唆されなかった。また、日本人 SLE 患者を対象とした第 I 相試験（BEL114243 試験）で本剤 1mg/kg 及び 10mg/kg を静脈内投与したときの薬物動態は外国人 SLE 患者と大きな違いは認められず、忍容性も確認されたことを踏まえ、BEL113750 試験では、海外第 III 相試験（BEL110751 及び BEL110752 試験）より選択された本剤 10mg/kg を設定した。本試験の結果、本剤 10mg/kg4 週間隔投与の有効性が示され、忍容性が問題となるような懸念は示唆されなかった。以上より、点滴静注用製剤の申請用法及び用量を 1 回 10mg/kg を初回、2 週後、4 週後、以後 4 週間隔投与と設定した。（「5．臨床成績」の項参照）

〈皮下注製剤〉

BEL112341 試験の用法及び用量は、以下の点から皮下注製剤 200mg を 1 週間隔で皮下投与を設定し、本試験において、皮下注製剤 200mg1 週間隔投与の有効性が示され、忍容性が問題となるような懸念は示唆されなかった。

・本剤 200mg を 1 週間隔で皮下投与した時のバイオアベイラビリティから（BEL114448 試験）、海外の点滴静注用製剤の承認用法及び用量（本剤 1 回 10mg/kg を初回、2 週後、4 週後、それ以降は 4 週間毎に静脈内投与）を投与した時の曝露量と同程度となることがシミュレーションで予測された。
・BEL116119 試験で日本人健康成人に本剤 200mg を単回皮下投与した時の薬物動態は、外国人と大きな違いは認められなかった。

以上より、皮下注製剤の申請用法及び用量を 1 回 200mg を 1 週間隔投与と設定した。（「5. 臨床成績」の項参照）

4. 用法及び用量に関連する注意

〈点滴静注用製剤〉

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤による治療反応は、通常投与開始から 6 ヵ月以内に得られる。6 ヵ月以内に治療反応が得られない場合は、本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。

7.2 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静注剤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。［17.1.1-17.1.4 参照］

〈皮下注製剤〉

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤による治療反応は、通常投与開始から 6 ヵ月以内に得られる。6 ヵ月以内に治療反応が得られない場合は、本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。

7.2 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静注剤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］

（解説）

7.1 成人 SLE 患者を対象とした第 III 相試験における、52 週時まで持続する SRI レスポンスが初めて発現するまでの時間の解析では、52 週時まで持続する SRI レスポンスは試験期間を通して増加し続け、ノンレスポンダーが将来にわたってレスポンスを示さないと判断できる時点を特定できなかった。しかし、成人の第 III 相試験及び小児の第 II 相試験において SRI レスポンダー率の推移はベリムマブの投与約 6 ヵ月前後より一定のレベルを維持する傾向がみられた。ベリムマブの投与を受けた小児及び成人の SLE 患者に対するベネフィットの指標は、SRI レスポンスのみでなく、重度 SLE flare（SRI レスポンスを示していない場合でも起こり得る）のリスク低減、ステロイドの減量、血清学的活性の改善や B 細胞サブセットの減少といった生物学的活性の改善、QOL や疲労の改善も指標となり得ると考えられ、本剤の臨床試験ではこれらの改善効果も認められた。

したがって、投与開始からおおよそ 6 ヵ月後を目安とし、これらの指標のうち、一つもしくは複数で改善効果がみられているかどうかも考慮して、本剤の投与継続を慎重に判断すること。

7.2 本剤の静脈内投与における第 II 相国際共同試験（BEL114055 試験）、第 III 相国際共同試験（BEL113750 試験）及び海外の第 III 相試験（BEL110751 試験及び BEL110752 試験）、皮下投与における第 III 相国際共同試験（BEL112341 試験）では投与期間中、他の生物製剤又はシクロホスファミド静注剤の使用は禁止していた。そのため、これに関して本剤の治療における影響は検討されていない。

効能又は効果に関連する注意 5.1～5.4 及び添付文書の 17. 臨床成績を熟読の上、本剤の治療効果が期待できる対象患者を適切に選択すること。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

〈点滴静注用製剤〉

〔成人〕

Phase	試験番号	対象	症例数	治験デザイン、評価項目	評価/参考
I	BEL116119［日本］	健康成人	16 例	日本人健康成人男性にベリムマブを静脈内又は皮下投与したときの安全性及び薬物動態の評価 非盲検、無作為化、並行群間比較、単回投与	評価
I	BEL114243［日本］	SLE 患者	12 例	日本人 SLE 患者にベリムマブを投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学の評価 多施設共同、無作為化、単盲検、プラセボ対照、用量漸増	評価
I	LBSL01［海外］	SLE 患者	70 例	SLE 患者にベリムマブを投与したときの安全性、忍容性、免疫原性、薬物動態及び薬力学の評価 多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増	評価
II	LBSL02［海外］	SLE 患者	449 例	SLE 患者にベリムマブを投与したときの安全性、忍容性、薬物動態、バイオマーカー及び有効性の評価 多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	評価
II	BEL112626［海外］	SLE 患者	296 例	SLE 患者にベリムマブを長期投与したときの安全性及び忍容性の評価 多施設共同、非無作為化、非対照、非盲検、継続	参考
III	BEL110751［海外］	SLE 患者	819 例	SLE 患者にベリムマブを投与したときの有効性、安全性、忍容性、薬物動態、バイオマーカー及び QOL の評価 多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	評価
III	BEL110752［海外］	SLE 患者	865 例	SLE 患者にベリムマブを投与したときの有効性、安全性、忍容性、薬物動態、バイオマーカー及び QOL の評価 多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	評価
III	BEL113750［日本、中国、韓国］	SLE 患者	705 例、うち日本人 60 例*	北東アジア在住の SLE 患者にベリムマブを投与したときの有効性、安全性、薬物動態及びバイオマーカーの評価 多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	評価
III	BEL114333［日本、韓国］	SLE 患者	143 例、うち日本人 72 例*	北東アジア在住の SLE 患者にベリムマブを長期投与したときの安全性及び忍容性の評価 多施設共同、非無作為化、非対照、非盲検、継続	評価
III	BEL112233［米国］	SLE 患者	268 例	SLE 患者にベリムマブを長期投与したときの安全性及び忍容性の評価 多施設共同、非無作為化、非対照、非盲検、継続	参考
III	BEL112234［米国以外］	SLE 患者	735 例	SLE 患者にベリムマブを長期投与したときの安全性及び忍容性の評価 多施設共同、非無作為化、非対照、非盲検、継続	参考

SLE：全身性エリテマトーデス、QOL：Quality Of Life

*BEL113750 試験のオープンラベル期及び BEL114333 試験としては 564 例を登録

国内の承認用法及び用量と異なる用法及び用量で実施された試験の成績が含まれる。

〔小児〕

Phase	試験番号	対象	症例数	治験デザイン、評価項目	評価/参考
II	BEL114055［海外、日本］	小児 SLE 患者	93 例、うち日本人 6 例	小児 SLE 患者にベリムマブを投与したときの有効性、安全性、忍容性、薬物動態、バイオマーカー及び QOL の評価 多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	評価

SLE：全身性エリテマトーデス、QOL：Quality Of Life

〈皮下注製剤〉

Phase	試験番号	対象	症例数	治験デザイン、評価項目	評価/参考
I	BEL116119** ［日本］	健 康 成人	16 例	日本人健康成人男性にベリムマブを静脈内又は皮下投与したときの安全性及び薬物動態の評価 非盲検、無作為化、並行群間比較、単回投与	評価
I	BEL114448 ［海外］	健 康 成人	118 例	健康被験者にベリムマブを単回又は反復皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ、薬物動態、安全性及び忍容性の評価 無作為化、非盲検、単回投与及び反復投与（週 1 回投与を 4 回）、並行群間比較	参考
I	BEL117100 ［海外］	健 康 成人	81 例	PFS 又は AI を用いてベリムマブを皮下に自己投与したときの相対的バイオアベイラビリティ、忍容性及び安全性の評価 非盲検、無作為化、並行群間比較、単回投与	評価
II	200339［海外］	SLE 患者	95 例	SLE 患者に AI を用いてベリムマブを皮下に自己投与したときの AI の適切性/操作性/信頼性、安全性、忍容性及び静脈内投与から皮下投与に切り替えた時の薬物動態の評価 多施設共同、非無作為化、非対照、非盲検、単群	評価
III	BEL112341 ［海外、日本］	SLE 患者	836 例、うち日本人 29 例	SLE 患者に PFS を用いてベリムマブを皮下に自己投与したときの有効性、安全性、薬物動態及びバイオマーカーの評価 多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	評価

SLE：全身性エリテマトーデス、PFS：プレフィルドシリンジ、AI：オートインジェクター
**点滴静注用製剤による静脈内投与と PFS による皮下投与
国内の承認用法及び用量と異なる用法及び用量で実施された試験の成績が含まれる。

(2) 臨床薬理試験

〈点滴静注用製剤〉〈皮下注製剤〉

国内第 I 相試験（BEL116119 試験）[12)]

目的：日本人健康成人男性にベリムマブ 200mg を単回静脈内投与及び単回皮下投与したときの安全性、忍容性、薬物動態を評価する。

試験デザイン	非盲検、無作為化、並行群間比較試験
対象	日本人健康成人男性 16 例
主な選択基準	年齢 20～55 歳、BMI 18.5 以上 25.0kg/m^2 未満
主な除外基準	・スクリーニング検査時に免疫グロブリン（M、A、G）値が基準値下限未満の被験者 ・B 細胞標的治療（リツキシマブ、他の抗 CD20 薬、抗 CD22（epratuzumab）、抗 CD52（アレムツズマブ）、BLyS 受容体融合蛋白質（BR3）、TACI-Fc、LY2127399（抗 BAFF）あるいは GSK1550188）の投与歴がある被験者
試験方法	各被験者に以下のいずれかの単回投与を実施した。 ・ベリムマブ 200mg 単回静脈内投与（約 1 時間（溶解後の希釈した薬液：総量 250mL）をかけて投与） ・ベリムマブ 200mg 単回皮下投与（大腿部に 10～15 秒かけて投与）

ベンリスタ点滴静注用製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び 5 歳以上の小児にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 10mg/kg を初回、2 週後、4 週後に点滴静注し、以後 4 週間の間隔で投与する。」である。ベンリスタ皮下注製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 1 週間の間隔で皮下注射する。」である。
epratuzumab は本邦未承認（2022 年 3 月現在）。

主要評価項目	薬物動態 単回静脈内及び皮下投与後のベリムマブの薬物動態パラメータ［$AUC_{(0\text{-}t)}$、$AUC_{(0\text{-}inf)}$、Cmax、tmax、$t_{1/2}$］ 安全性 バイタルサイン、心電図、臨床検査、局所（注射部位）の評価、バイオマーカー、免疫原性、有害事象
副次的評価項目	単回静脈内投与後の薬物動態パラメータ %AUCex、t_{last}、CL、Vz、Vss、λz、$MRT_{(0\text{-}inf)}$ 単回皮下投与後の薬物動態パラメータ バイオアベイラビリティ（F）、$AUC_{(0\text{-}7days)}$、$AUC_{(0\text{-}28days)}$、%AUCex、t_{last}、CL/F、Vz/F、λz、$MRT_{(0\text{-}inf)}$
結果	安全性 有害事象は、5 例 7 件に報告された（静脈内投与群 4 例 6 件、皮下投与群 1 例 1 件）。注射部位反応は報告されなかった。全有害事象は軽度又は中等度であり、全ての有害事象は発現後、消失した。7 件の有害事象のうち、1 件（蜂巣炎、静脈内投与群）が治験薬との関連ありと判断され、その程度は中等度であった。本事象は併用薬を投与後、消失した。 重篤な有害事象、死亡及び中止例は報告されなかった。 有害事象として報告されたものを除き、臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図の結果に、臨床的に意義のある変化は認められなかった。 薬物動態の結果 静脈内及び皮下に単回投与した結果、ベリムマブは投与後それぞれ 0.045 日（静脈内投与の完了時点）及び 6.50 日（中央値）で最高血清中濃度に達した。半減期（幾何平均値）は静脈内投与時で 17.71 日、皮下投与時で 15.94 日であった。単回皮下投与したときのバイオアベイラビリティは 77.46%であった。 薬力学/バイオマーカーの結果 ・血清免疫グロブリン：単回静脈内及び皮下投与後、IgG はベースライン（投与前日）から第 71 日にかけてわずかに減少したものの、その減少率（平均値）は 10%を超えなかった。IgG の個体間変動及び測定時点間の変動は大きかった。 ・末梢血 B リンパ球（CD20+）：単回静脈内及び皮下投与後、臨床的に関連のある末梢血 B リンパ球の変化は試験期間を通じて認められなかった。 ・免疫原性：抗ベリムマブ抗体が認められた被験者はいなかった。

12）社内資料：第 I 相試験（BEL116119 試験）

参考文献：Shida Y, et al.：J Clin Pharm Ther. 2014；39（1）：97-101.

ベンリスタ点滴静注用製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び 5 歳以上の小児にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 10mg/kg を初回、2 週後、4 週後に点滴静注し、以後 4 週間の間隔で投与する。」である。ベンリスタ皮下注製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 1 週間の間隔で皮下注射する。」である。

〈点滴静注用製剤〉

国内第 I 相試験（BEL114243 試験）[13)]

目的：日本人全身性エリテマトーデス（SLE）患者にベリムマブ 1mg/kg 又は 10mg/kg を単回静脈内投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、単盲検、プラセボ対照、用量漸増試験
対象	日本人成人 SLE 患者 12 例（第 1 期及び第 2 期にそれぞれ 6 例）
主な登録基準	・20 歳以上の男性又は女性 ・米国リウマチ学会の SLE 分類基準に従い、SLE と臨床診断された患者 ・SLE 治療薬を使用又は未使用の状態で、少なくともスクリーニング検査前 2 ヵ月以上の間、症状が安定している患者 ・ANA 又は抗 ds-DNA 抗体検査が陽性の患者
主な除外基準	・スクリーニング検査前 6 ヵ月以内に血液透析、シクロホスファミドの静脈内投与又は大量ステロイド（60mg/日超のプレドニゾロン*又は同等薬剤）を必要とする活動期腎炎を有した患者 *：本邦で承認されているプレドニゾロン錠の用量は 1 日 5～60mg である。 ・スクリーニング検査前 6 ヵ月以内に重度のループス腎炎（蛋白尿>6g/日）を有した患者 ・スクリーニング検査前 6 ヵ月以内に静注免疫グロブリン（IVIG）又は血漿交換療法の治療を受けた患者 ・スクリーニング検査前 6 ヵ月以内に治療介入が必要な急性期中枢神経系（CNS）ループス（痙攣発作、精神病、器質的脳症候群、脳血管発作［CVA］、脳炎又は CNS 血管炎）を有した患者 ・低γグロブリン血症又は IgA 欠損症（IgA＜10mg/dL）を有する患者 ・腎臓移植の既往がある患者
試験方法	ベリムマブ又はプラセボに 2：1 の比で無作為に割り付け、第 1 期ではベリムマブ 1mg/kg 又はプラセボを静脈内単回投与した。第 1 期完了後、第 2 期ではベリムマブ 10mg/kg 又はプラセボを静脈内単回投与した。
主要評価項目	有害事象、バイタルサイン、臨床検査、12 誘導心電図
副次的評価項目	薬物動態 ベリムマブの血清中濃度及び薬物動態パラメータ［Cmax、Cmax/dose、$AUC_{(0\text{-}inf)}$、$AUC_{(0\text{-}inf)}$/dose、$t_{1/2,\alpha}$、$t_{1/2,\beta}$、CL、V_1、Vss、MRT］ 薬力学/バイオマーカー ・血清免疫グロブリン（IgG、IgM 及び IgA）、補体（C3 及び C4）、血清補体価（CH50）、ANA、抗 ds-DNA 抗体、B 細胞サブセット、抗ベリムマブ抗体及び BLyS 蛋白 ・SELENA SLEDAI スコア
結果	安全性の結果 ベリムマブ 10mg/kg 群の 50%以上、ベリムマブ 1mg/kg 群 4 例の患者のうち 1 例で少なくとも 1 件の治験薬と関連のある有害事象が報告されたが、全て軽度であった。用量の増加に伴う有害事象の頻度の増加は認められなかった。報告の頻度が多く、治験薬と関連ありと判断された有害事象は咽頭炎、口腔ヘルペス、爪囲炎、便秘、紅斑及び発疹であった。 死亡例、重篤な有害事象及び治験中止に至る有害事象は報告されなかった。 臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図の結果から、臨床的に意義のある変化は認められなかった。

ベンリスタ点滴静注用製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び 5 歳以上の小児にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 10mg/kg を初回、2 週後、4 週後に点滴静注し、以後 4 週間の間隔で投与する。」である。ベンリスタ皮下注製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 1 週間の間隔で皮下注射する。」である。

結果（つづき）	薬物動態の結果 ベリムマブ単回静脈内投与後、血清中ベリムマブ濃度は二相性の推移を示しながら消失し、1mg/kg 及び 10mg/kg 投与群における $t_{1/2,\beta}$（幾何平均値）はそれぞれ 12.4 及び 15.7 日であった。10mg/kg 投与群における CL（幾何平均値）は 3.55mL/day/kg であり、1mg/kg 投与群（4.65mL/day/kg）より低かった。MRT は 1mg/kg 投与群と比較して、10mg/kg 投与群で長かった。$t_{1/2,\beta}$、CL 及び MRT を除き、ベリムマブ 1 及び 10mg/kg の用量間でベリムマブの薬物動態パラメータに差は認められなかった。 薬力学 CD20+、CD20+/CD138+、CD20+/CD69+細胞の減少が認められた。また、抗ベリムマブ抗体検査の結果は全ての患者で陰性であった。

13）社内資料：第 I 相試験（BEL114243 試験）

参考文献：Yamada M，et al. ：J Drug Assess．2013；2：40‐48.

海外第 I 相試験（LBSL01 試験）[14)]

目的：全身性エリテマトーデス（SLE）患者にベリムマブ 1、4、10 及び 20mg/kg を単回及び 2 回静脈内投与したときの安全性、忍容性、免疫原性、薬物動態及び薬力学を評価する。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増試験
対象	成人 SLE 患者 70 例
主な登録基準	・米国リウマチ学会の SLE 分類基準に従い、SLE と臨床診断されている患者 ・年齢 18 歳以上 ・スクリーニング検査前少なくとも 2 ヵ月間、SLE の症状が安定していると責任医師により判断された患者 ・スクリーニング検査時の 2 ヵ月以上前から治験薬投与時（第 0 日）まで、SLE 治療のための投薬を受けていない、又は以下に示すいずれかの SLE の安定維持療法を受けている患者：低用量プレドニゾロン（≦15mg）、抗マラリア剤、非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）、メトトレキサート、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル ・抗 dsDNA、抗 Sm、抗 RNP、aCL、抗-SS-A/Ro 又は抗 SS-B/La 自己抗体陽性の既往がある患者
主な除外基準	・スクリーニング検査前 6 ヵ月以内に血液透析、シクロホスファミドの静脈内投与又は高用量プレドニゾロン（＞60mg）*を必要とする活動期ループス腎炎を有する患者 *：本邦で承認されているプレドニゾロン錠の用量は 1 日 5～60mg である。 ・スクリーニング検査前 6 ヵ月以内にレフルノミド、シクロスポリン、静注免疫グロブリン（IVIG）、血漿交換療法の治療を受けた患者 ・スクリーニング検査前 6 ヵ月以内に治療介入を要する活動性 CNS ループス（痙攣発作、精神病、器質性脳症候群、脳血管発作、運動神経障害又は血管炎を含む）を有する患者 ・低γグロブリン血症又は IgA 欠損症の既往を有する患者
試験方法	ベリムマブの 1、4、10 及び 20mg/kg を静脈内に単回投与（コホート 1～4）及び 2 回投与した（21 日間隔、コホート 5～8）。

ベンリスタ点滴静注用製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び 5 歳以上の小児にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 10mg/kg を初回、2 週後、4 週後に点滴静注し、以後 4 週間の間隔で投与する。」である。ベンリスタ皮下注製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 1 週間の間隔で皮下注射する。」である。

主要評価項目	安全性 有害事象の種類、頻度、重症度及び発現期間、臨床検査値及びバイタルサインの変化、腹部 CT 検査及び免疫原性 薬力学/バイオマーカー ・SELENA SLEDAI スコア、PGA スコアを臨床疾患活動性の評価に用いた。 ・主要なバイオマーカーの評価項目：抗 dsDNA 抗体、末梢成熟 B リンパ球（CD20+）、形質球様細胞（CD138+）、血清免疫グロブリン（IgG） 薬物動態 ベリムマブの血清中濃度及び薬物動態パラメータ［Cmax、$AUC_{(0\text{-}inf)}$、V_1、Vss、CL、$t_{1/2,\alpha}$、$t_{1/2,\beta}$、MRT］
	安全性 SLE 患者 70 例にベリムマブを 1～20 mg/kg を単回又は 2 回投与後、最も頻度の高かった有害事象（10%超）は関節痛（26.3%）、頭痛（21.1%）、発疹（21.1%）、下痢（17.5%）、悪心（17.5%）、疲労（12.3%）、上気道感染（12.3%）、関節炎（10.5%）及び背部痛（10.5%）であった。関節痛（30.8%）、悪心（30.8%）、上気道感染（15.4%）はプラセボ群においても頻度の高い有害事象であり、ベリムマブ投与群と同程度の割合であった。 ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であり、治験薬と関連なし又はおそらく治験薬と関連なしと判断された。2 例以上で報告された Grade 3 又は 4 の有害事象は好中球減少症（2 例、10mg/kg の 2 回投与群）で、いずれの患者も初回投与後のみに発現した。局所注射部位反応として Grade 3 の蕁麻疹及び軽度の胸痛が 20mg/kg の単回投与群の 1 例に発現し、治験薬約 7mg/kg が注入された時点で投与を中止した。ベリムマブ投与群で 5 例（9%）、プラセボ群で 1 例（8%）、計 8 件の重篤な有害事象が報告されたものの、これらの事象は全て治験薬との関連なしと判断された。感染症に関連した有害事象の発現率はベリムマブ投与群で37%、プラセボ群で62%であった。2 件の感染症に関連する有害事象［ブドウ球菌性蜂巣炎（10mg/kg 単回投与群）及び敗血症（プラセボ群）］が、重篤な有害事象として報告された。低 γ グロブリン血症は有害事象として報告されなかったものの、Grade 1～2 の IgG 低下がベリムマブ投与群で 4 例に報告された。Grade 4 の臨床検査値異常がベリムマブ投与群で 2 例（血小板減少症及び蛋白尿）に認められ、血小板減少症が有害事象として報告された。プラセボ群で 2 例に Grade 4 の臨床検査値異常（ともにプロトロンビン時間）が報告された。ベリムマブの投与を受けた 57 例中 2 例（4%）で抗ベリムマブ抗体反応が陽性だった。うち 1 例は中和抗体であった（1mg/kg 単回投与群）。 薬物動態 ベリムマブ静脈内投与後、血清中ベリムマブ濃度推移は二相性を示しながら減少し、$t_{1/2,\alpha}$（平均値）は 1.0～2.2 日、$t_{1/2,\beta}$（平均値）は 8.5～14.1 日であった。ベリムマブは組織中にも分布し、Vss（平均値）は 69～112mL/kg であり、V_1（平均値）の値（40～57mL/kg）の約 2 倍であった。単回及び 2 回投与群間において、薬物動態パラメータに統計学的に有意な差は認められなかった。ベリムマブの薬物動態は 1～20mg/kg の用量間で概ね線形性を示した。

ベンリスタ点滴静注用製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び 5 歳以上の小児にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 10mg/kg を初回、2 週後、4 週後に点滴静注し、以後 4 週間の間隔で投与する。」である。ベンリスタ皮下注製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 1 週間の間隔で皮下注射する。」である。

結果（つづき）	薬力学/バイオマーカー SLE の疾患活動性（SELENA SLEDAI 又は PGA スコア）について、本剤は影響を及ぼさなかった。 抗 dsDNA 抗体値及び CD20+B リンパ球数の減少が認められた。抗 dsDNA 抗体のベースライン値が 10IU/mL 以上の患者において、ベリムマブ投与群はプラセボ群と比較して、最終投与後 28、42 及び 56 日における抗 dsDNA 抗体の減少率と、全般的な治療効果が関連していた。 ベリムマブ投与群ではプラセボ群と比較して、投与終了後の CD20+細胞数に対する全般的な治療効果が認められ、ベリムマブ投与群の CD20+細胞数は、最終投与後 42、56 及び 84 日の評価時点で統計学的に有意に減少した（いずれの時点も $p<0.01$、Wilcoxon 検定）。CD138+細胞についても、ベリムマブ単回投与群で統計学的に有意な減少が認められた（$p=0.0226$、Wilcoxon 検定）。血清中免疫グロブリン G について、ベリムマブ投与群の減少率はプラセボ群と比較して、最大減少率の中央値で 9%減少したが統計学的に有意な差はなかった。

14）社内資料：第 I 相試験（LBSL01 試験）

参考文献：Furie RA，et al. ：Arthritis Res Ther．2008；10：R109.

<皮下注製剤>

海外第 I 相試験（BEL117100 試験）[15)]

健康被験者 81 例を対象に、非盲検、無作為化、並行群間比較試験でベリムマブ 200mg をプレフィルドシリンジ製剤（PFS 製剤）及びオートインジェクター製剤（AI 製剤）を用いて単回皮下投与したときのバイオアベイラビリティを検討した。本試験では、PFS 製剤（腹部及び大腿部）、AI 製剤（腹部及び大腿部）の 4 群（各群 20～21 例）にベリムマブ 200mg を皮下投与した。

・薬物動態

PFS 製剤及び AI 製剤における全身曝露量（$AUC_{(0-t)}$ 及び $AUC_{(0-inf)}$）、最高血清中濃度（Cmax）、Cmax の到達時間（tmax）、消失半減期（$t_{1/2}$）

PK パラメータ	PFS 製剤（38 例）	AI 製剤（38 例）
$AUC_{(0-t)}$（day・μg/mL）	675.5（34.1）	652.1（32.6）
$AUC_{(0-inf)}$（day・μg/mL）	735.2（39.9）	701.0（35.7）
Cmax（μg/mL）	25.32（33.21）	26.98（31.16）
tmax（hr）	141.158（47.52，337.37）	96.842（47.38，238.43）
$t_{1/2}$（hr）	389.70（42.80）	356.15（35.94）

tmax：中央値（最小値，最大値）、その他のパラメータ：幾何平均値（変動係数%）

PFS 製剤に対する AI 製剤の相対的バイオアベイラビリティの推定値（幾何最小二乗平均値と 90%CI）は $AUC_{(0-inf)}$ で 93.6%（83.2，105.4）、Cmax で 105.2%（94.0，117.7）と、幾何最小二乗平均値の比とその 90%信頼区間が生物学的同等性の基準である 0.80～1.25 の範囲内であり、PFS 製剤と AI 製剤は生物学的に同等であった。

・安全性

本試験において、死亡例、重篤な有害事象及び試験中止に至る有害事象は認められなかった。81 例中 41 例から 81 件の有害事象が報告された。投与群の被験者の 5%超（1 例超）で報告された、治験薬に関連した有害事象は注射部位そう痒感であり、PFS 製剤/大腿部投与群では 2 例（10%）に報告された。計 3 例（PFS 製剤/大腿部投与群：2 例、AI 製剤/大腿部投与群：1 例）で 3 件の投与部位に関連する有害事象（注射部位紅斑、注射部位そう痒及び注射部位蕁麻疹）が報告された。

15）社内資料：第 I 相試験（BEL117100 試験）

参考文献：Struemper H，et al. ：Clin Pharmacol Drug Dev．2016；5（3）：208-215.

ベンリスタ点滴静注用製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び 5 歳以上の小児にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 10mg/kg を初回、2 週後、4 週後に点滴静注し、以後 4 週間の間隔で投与する。」である。ベンリスタ皮下注製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 1 週間の間隔で皮下注射する。」である。

〈点滴静注用製剤から皮下注製剤への切り替え〉

海外第 II 相試験（200339 試験）[16)]

SLE 患者 95 例を対象に、非盲検、単群、反復投与試験でベリムマブ 200mg をオートインジェクター製剤（AI 製剤）を用いて皮下投与したときの自己注射が成功した患者の割合を評価した。また、静脈内投与（10mg/kg を 4 週に 1 回）から皮下投与（200mg を週 1 回）に切り替えたときのベリムマブのトラフ濃度の変化を評価した。静脈内投与から皮下投与への切り替えの間隔を静脈内投与最終投与後 1～4 週間と規定した。患者はオートインジェクターにより週 1 回、8 週間、ベリムマブ 200mg を大腿部又は腹部に皮下投与した。8 回のうち 4 回は実施医療機関における観察下で投与し、他の 4 回は実施医療機関外において非観察下で投与した。

ベリムマブ 200mg の皮下への自己注射が成功した患者の割合は、1 及び 2 週時に実施医療機関内における観察下で 99%（89/90 例）であった。また、4 及び 8 週時における実施医療機関内での観察下の投与で 98%（85/87 例）、3、5、6 及び 7 週時における実施医療機関外での投与で 93%（81/87 例）であった。投与に失敗した患者は実施医療機関内 3 例、実施医療機関外 6 例であった。

8 週時における血清中ベリムマブ濃度の中央値は 113μg/mL であり、週 1 回のベリムマブ 200mg 皮下投与の定常状態の平均値は、ベリムマブ 10mg/kg を 4 週間ごとに静脈内投与した平均濃度（Cavg）の 110μg/mL であった。

95 例中 39 例の有害事象が報告された。治験薬との因果関係がある有害事象は 15 例に認められた。2%以上に発現した治験薬との因果関係がある有害事象は、気管支炎（3%）、悪心（3%）、注射部位紅斑（2%）及び帯状疱疹（2%）であった。治験薬との因果関係があると判断された重篤な有害事象はなかった。

16）社内資料：第 II 相試験（200339 試験）

参考文献：Sheikh SZ，et al. ：Int J Clin Pharmacol Ther．2016；54（11）：914-922.

（3）用量反応探索試験

該当資料なし

ベンリスタ点滴静注用製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び 5 歳以上の小児にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 10mg/kg を初回、2 週後、4 週後に点滴静注し、以後 4 週間の間隔で投与する。」である。ベンリスタ皮下注製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 1 週間の間隔で皮下注射する。」である。

（4）検証的試験

1）有効性検証試験

①無作為化並行用量反応試験

〈点滴静注用製剤〉

海外第 II 相試験（LBSL02 試験）[17)]

目的：全身性エリテマトーデス（SLE）患者にベリムマブ 1mg/kg、4mg/kg 又は 10mg/kg を 52 週間静脈内投与したときの安全性、忍容性及び有効性を評価する。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、用量設定試験（52 週間）
対象	疾患活動性を有する成人 SLE 患者 449 例
主な登録基準	・米国リウマチ学会の基準に基づき SLE と臨床診断され、疾患活動性を有する SLE 患者 疾患活動性の定義：スクリーニング時の SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上で、かつ自己抗体［以下の 1 項目以上：ANA、抗 dsDNA 抗体、抗 Sm 抗体、抗 RNP 抗体、抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体、aCL 抗体］の陽性歴があることとし、スクリーニング時に自己抗体が陽性である必要はない。 ・Day 0 の 60 日以上前から以下の SLE の治療（単独又は併用）を安定的に受けている患者：ステロイド（併用：プレドニゾロン換算で 40mg/日以下、単独投与：5～40mg/日）、抗マラリア薬、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、メトトレキサート、アザチオプリン、レフルノミド、ミコフェノール酸モフェチル
主な除外基準	疾患活動性を有するループス腎炎又は中枢神経系ループス、妊娠、並びにシクロスポリン、免疫グロブリン静脈内投与、生物学的製剤、シクロホスファミド、初回投与前 6 ヵ月以内の 100mg/日を超えるステロイドの投与等
試験方法	スクリーニング時の SELENA SLEDAI スコア（4～7 点 vs. 8 点以上）で層別化し、3 用量（1、4 又は 10mg/kg）又はプラセボに無作為に割り付けた。ベリムマブ又はプラセボを Day 0（初回投与日）、14 及び 28、それ以降は 28 日ごとに 52 週間静脈内投与した（治療期）。治療期完了後、24 週間の継続投与期で引き続き試験を継続することが可能であった。継続投与期では、全患者に対し、治療期の最終投与 4 週間後から 4 週ごとにベリムマブを投与した。治療期にプラセボを投与された患者及び治療期に実薬を投与されたが十分な反応が得られなかったか、又は最高用量の投与により治療効果が高まる可能性があると医師が判断した患者には 10mg/kg を投与した。治療期に実薬を投与され十分な反応が得られた患者には、最初に割り付けた用量を継続投与可能とした。いずれの群でも既存の SLE 治療薬に加えて本剤を追加投与した。 なお、投与期間中、他の生物製剤又はシクロホスファミド静注剤の使用は禁止した。
主要評価項目	有効性 24 週時の SELENA SLEDAI スコアのベースラインからの変化率、並びに 52 週間における最初の軽度/中等度又は重度の SLE flare（SFI により定義）までの期間
副次的評価項目	有効性 ・52 週時の SELENA SLEDAI スコア ・52 週間の SELENA SLEDAI スコアの AUC ・52 週時の BILAG スコア ・52 週間の BILAG スコアの AUC ・52 週間における最初の SLE flare までの期間（BILAG により定義） ・40～52 週時のステロイドの平均投与量がベースラインから 50%以上及び/又は 7.5mg/日以下（プレドニゾロン換算）に減量できた患者の割合（ベースラインのステロイド投与量が 7.5mg/日超の患者を対象）

ベンリスタ点滴静注用製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び 5 歳以上の小児にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 10mg/kg を初回、2 週後、4 週後に点滴静注し、以後 4 週間の間隔で投与する。」である。ベンリスタ皮下注製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 1 週間の間隔で皮下注射する。」である。

結果	有効性 ・24 週時の SELENA SLEDAI スコアのベースラインからの変化率、並びに 52 週間における最初の軽度/中等度又は重度の SLE flare（SFI により定義）までの期間は、いずれの用量においても、プラセボ群と比較して統計学的に有意な差はみられなかった。24 週時の SELENA SLEDAI スコアの平均変化率は、1 及び 10mg/kg 群両群とも約 23%の減少であり、プラセボ群（17%の減少）を数値的に上回ったが、4mg/kg 群では 11%の減少であった。 ・52 週時の SELENA SLEDAI スコア及び SELENA SLEDAI スコアの AUC ベリムマブの各用量群とプラセボ群との間で統計学的に有意な差は認められず、用量依存性もなかった。 ・52 週時の BILAG スコア及び BILAG スコアの AUC、52 週間における最初の SLE flare（BILAG による定義）までの期間 52 週時における BILAG スコアの平均変化率はベリムマブ群の 21～27%の減少に対してプラセボ群で 19%の減少、52 週間の BILAG スコアの AUC はベリムマブ群の 300～311 に対してプラセボ群で 315、最初の BILAG カテゴリーA 又は B の SLE flare までの期間はベリムマブ群の 62～84 日に対してプラセボ群で 78 日であった。 ・40～52 週時のステロイドの減量 ベリムマブ 10mg/kg 群では、ベースライン時のステロイド投与量が 7.5mg/日超であった患者の 45%で、52 週時の来院前 3 ヵ月間のステロイド投与量を 50%以上及び/又は 7.5mg/日以下に減量できた（プラセボ群では 27%、p=0.0882、尤度比カイ二乗検定）。 安全性 ・治験薬との因果関係がある有害事象はベリムマブ投与例とプラセボ投与例でそれぞれ 53%と 46%に発現した。治験薬との因果関係がある有害事象の多くは軽度から中等度であり、明らかな用量依存性はみられなかった。ベリムマブ投与例で最もよくみられた治験薬との因果関係がある有害事象は悪心（9.5%）、頭痛（7.4%）、上気道感染（6.0%）、疲労（6.0%）であり、これらはプラセボ群でも最もよくみられた事象であった。 継続投与期では、治験薬との因果関係がある有害事象の発現割合はベリムマブを 76 週間投与された患者と 24 週間投与された患者で同様であり、それぞれ 34%と 40%であった。継続投与期に発現した治験薬との因果関係がある有害事象のプロファイルは治療期と同様であった。 治験薬との因果関係がある重篤な有害事象は、治療期は 7 例に発現し、蜂巣炎（1mg/kg）、細菌性肺炎（1mg/kg）、レンサ桿菌性化膿性関節炎（1mg/kg）、気管支痙攣（1mg/kg）、尿路感染症、急性気管支炎及び非感染性胃腸炎（4mg/kg）、帯状疱疹（10mg/kg）、非感染性虫垂炎（10mg/kg）が各 1 例であった。継続投与期は 6 例に発現し、白血球減少症（1mg/kg-10mg/kg 群、4mg/kg-4mg/kg 群各 1 例）、好中球減少症（1mg/kg-10mg/kg 群）、血小板減少症（10mg/kg-10mg/kg 群）、好中球数減少（4mg/kg-4mg/kg 群）、呼吸困難（10mg/kg-10mg/kg 群）、B 細胞性リンパ腫（4mg/kg-4mg/kg 群）が各 1 例であった。 ・2 例の死亡［自殺既遂 1 例（1mg/kg 群）及び呼吸不全 1 例（10mg/kg 群）］が報告され、いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係なしと判断された。

ベンリスタ点滴静注用製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び 5 歳以上の小児にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 10mg/kg を初回、2 週後、4 週後に点滴静注し、以後 4 週間の間隔で投与する。」である。ベンリスタ皮下注製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 1 週間の間隔で皮下注射する。」である。

結果（つづき）	post-hoc 解析 ・自己抗体陽性の患者集団［ベースライン時に ANA 陽性（抗体価 80 倍以上）、抗 dsDNA 抗体陽性（30IU/mL 以上）のいずれか一方又は両方に該当した患者と定義］を対象として post-hoc 解析を実施した。自己抗体陽性の患者では、ベリムマブに対する反応（特に PGA に対する反応）が自己抗体陰性の患者と比較して高かった。複合評価項目（SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善し、PGA の 0.3 点以上の悪化がみられず、かつ BILAG による評価でカテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ない場合と事後に定義）による評価をレスポンダー率とした。自己抗体陽性の患者における 52 週時のレスポンダー率（ベースラインとの比較）が、ベリムマブ併合群 46.0%、プラセボ群 29.1%であった（p=0.0058）。 ・SELENA SLEDAI スコアへの効果はベリムマブ 1 及び 10mg/kg 群で同程度であったが、効果の発現は 10mg/kg 群の方がやや速やかであり、ステロイドの減量に対する効果も 10mg/kg 群の方が大きかった。 以上の結果を元に、第 III 相試験での対象集団（ベリムマブの治療効果が期待される患者集団として自己抗体陽性例）、ベリムマブの用量（1 及び 10mg/kg）、有効性の複合評価項目として SRI レスポンダー率が設定された。

17）社内資料：第 II 相試験（LBSL02 試験）

参考文献：Furie RA，et al.：Arthritis Rheum. 2009；61（9）：1143-1151.
参考文献：Wallace DJ，et al.：Arthritis Rheum. 2009；61（9）：1168-1178.

第 II 相国際共同試験（BEL114055 試験：PLUTO 試験）[18)]

目的：小児全身性エリテマトーデス（SLE）患者にベリムマブ 10mg/kg を 48 週間静脈内投与したときの有効性、安全性、忍容性、薬物動態、バイオマーカー及び生活の質（QOL）への影響を評価する。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験（52 週間）
対象	疾患活動性を有する小児 SLE 患者 93 例（日本で参加した患者 6 例）
主な登録基準	・米国リウマチ学会基準に基づき SLE と臨床診断された疾患活動性を有する 5～17 歳の患者（スクリーニング時に SELENA SLEDAI スコア 6 点以上）。 ・自己抗体検査で 2 回の陽性判定（スクリーニング期で 2 回陽性、もしくは過去 1 回の陽性歴とスクリーニング期で 1 回陽性）を受けた患者とし、陽性判定基準は ANA 力価 80 倍以上及び/又は抗 dsDNA 抗体 30IU/mL 以上とした。 ・Day 0 の 30 日以上前から以下の薬剤（単剤又は併用）による安定した SLE 治療を受けていること。 ステロイド（プレドニゾロン換算で単独の場合は 0.1-0.5mg/kg/日、他の SLE 治療薬との併用の場合は 0-0.5mg/kg/日）、抗マラリア薬、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、免疫抑制薬・免疫調整薬（例：メトトレキサート、アザチオプリン、レフルノミド、ミコフェノール酸モフェチル、カルシニューリン阻害剤、シロリムス、シクロホスファミド経口剤、6-メルカプトプリン又はサリドマイド）
主な除外基準	・重症のループス腎炎として、治験薬の投与開始前 90 日以内に腎代替療法を必要とした患者又は腎代替療法を施行中の患者、推定糸球体濾過量（eGFR）が 30mL/min 未満の患者 ・シクロホスファミド静注療法、ミコフェノール酸モフェチル又は大量ステロイド療法の導入が必要と考えられる急性かつ重症の腎炎を有する患者。ただし、本治験の併用可能薬による管理が可能で臨床的に安定しているループス腎炎を有する患者、あるいは高度の蛋白尿が認められる患者は除外しなかった。 ・重症の中枢神経ループスとして、治験薬の投与開始前 60 日以内に治療介入を必要とする活動性の中枢神経ループス（痙攣発作、精神病、器質的脳症候群、脳血管発作、脳炎又は中枢神経血管炎）を発現した患者

ベンリスタ点滴静注用製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び 5 歳以上の小児にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 10mg/kg を初回、2 週後、4 週後に点滴静注し、以後 4 週間の間隔で投与する。」である。ベンリスタ皮下注製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 1 週間の間隔で皮下注射する。」である。

主な除外基準 （つづき）	・ベリムマブ又はB細胞を標的とした治療を過去に受けたことのある患者 ・他の治療［アバタセプト、治験段階の生物製剤、シクロホスファミド静注剤、抗腫瘍壊死因子療法、IL-1受容体拮抗薬（anakinra）、免疫グロブリン静脈内投与、3コース以上のステロイドの全身投与、血漿交換療法、生ワクチン］を過去に受けた患者。
試験方法	患者を3つのコホートに分けて無作為化した。 ・コホート1：12～17歳の最初の患者12例を、ベリムマブ10mg/kg又はプラセボに5:1の比で無作為化。 ・コホート2：5～11歳の患者10例以上を、ベリムマブ10mg/kg又はプラセボに5:1の比で無作為化。 ・コホート3：5～17歳の患者48例以上を年齢（5～11歳対12～17歳）及びスクリーニング時のSELENA SLEDAIスコア（6～12点対13点以上）で層別し、10mg/kg又はプラセボに1:1の比で無作為化。 組み入れは、コホート1（12～17歳）の安全性データレビュー及び薬物動態解析（中間解析）終了後にコホート2（5～11歳）及びコホート3の高年齢層（12～17歳）で実施し、コホート2の安全性データレビュー及び薬物動態解析（中間解析）終了後にコホート3の低年齢層（5～11歳）で実施した。なお、低年齢層の投与量の確認前に試験全体の組入れ目標が達成されたため、コホート3へは低年齢層の患者は組み入れられなかった。 いずれのコホートでも既存のSLE治療薬に加えて本剤を追加投与した。Day 0、14、28、その後は28日間隔で48週時まで投与した（合計14回投与）。 なお、投与期間中、抗腫瘍壊死因子療法又は抗IL-6療法、他の生物製剤、免疫グロブリン静脈内投与、シクロホスファミド静注剤、血漿交換療法、白血球除去療法は禁止した。
主要評価項目	52週時のSLE responder index（SRI）のレスポンダー率とした。以下の3項目（ベースラインと評価時点の比較）を全て満たす患者をSRIレスポンダーと定義した。 ・SELENA SLEDAIスコアが4点以上改善（減少） ・PGAの悪化なし（スコアの増加が0.3点未満） ・BILAGでカテゴリーAに悪化した臓器系がない、かつカテゴリーBに悪化した臓器系が2つ以上ない
副次的評価項目	・小児SLEの改善を示す小児リウマチ国際研究機関（PRINTO）／ACR小児SLEレスポンスの評価基準に合致した患者の割合。評価基準は以下の2種類の定義を用いた。 ＊　定義1（PRINTO/ACR50）：5つの構成要素※のうちいずれか2つに50%以上の改善がみられ、かつそれ以外の3つの構成要素のうち30%を超える悪化が認められた要素が1つ以下である ＊＊ 定義2**（PRINTO/ACR30）：5つの構成要素のうちいずれか3つに30%以上の改善がみられ、かつそれ以外の2つの構成要素のうち30%を超える悪化が認められた要素が1つ以下である 定義1　PRINTO/ACR50と記載する。 定義2　PRINTO/ACR30と記載する。 ※5つの構成要素は、以下の5つである。（各構成要素も副次的評価項目とした） a）52週時の親による全般的評価（ParentGA）スコアのベースラインからの変化率 b）52週時のPGAスコアのベースラインからの変化率 c）52週時のSELENA SLEDAIスコアのベースラインからの変化率 d）52週時のPediatric Quality of Life Inventory（PedsQL）身体機能ドメインスコアのベースラインからの変化率 e）52週時の尿蛋白のベースラインからの変化率（尿蛋白／クレアチニン比によるg/24時間相当量）

ベンリスタ点滴静注用製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び5歳以上の小児にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1回10mg/kgを初回、2週後、4週後に点滴静注し、以後4週間の間隔で投与する。」である。ベンリスタ皮下注製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを1週間の間隔で皮下注射する。」である。
anakinraは本邦未承認（2022年3月現在）。

<table>
<tr><td>副次的評価項目
（つづき）</td><td>・持続的に SRI レスポンスを示した（44、48 及び 52 週時に SRI レスポンダーと判断された）患者の割合
・持続的に ParentGA レスポンスを示した（44、48 及び 52 週時にベースラインと比較して 0.7 点超の改善が得られた）患者の割合</td></tr>
<tr><td>その他の評価項目</td><td>・初回の重度 SLE flare（SFI で定義）が発現するまでの時間（52 週間）
・44～52 週時にステロイド 1 日平均投与量がベースラインから 25%以上減少した患者の割合
・52 週間のステロイドの累積投与量</td></tr>
<tr><td>結果</td><td>有効性
・52 週時の SRI レスポンダー率
主要評価項目である 52 週時の SRI レスポンダー率は、ベリムマブ 10mg/kg 群において 52.8%、プラセボ群において 43.6%であり、ベリムマブ 10mg/kg 群ではプラセボ群に比べて SRI レスポンダー率が高かった（オッズ比 1.49、95%信頼区間：0.64-3.46）。

52 週時の SRI レスポンダー率（ITT 集団）
<table><tr><td></td><td>プラセボ群
40 例</td><td>10mg/kg 群
53 例</td></tr><tr><td>52 週時の評価例数 [1]</td><td>39 例</td><td>53 例</td></tr><tr><td>SRI レスポンダー、n（%）</td><td>17（43.6）</td><td>28（52.8）</td></tr><tr><td>プラセボ群との差、%</td><td>－</td><td>9.24</td></tr><tr><td>プラセボ群とのオッズ比（95%CI）[2]</td><td>－</td><td>1.49
（0.64，3.46）</td></tr></table>1. Intention-to-treat 集団のうち、1 例はベースラインの SELENA SLEDAI が未評価のため SRI の評価に含めなかった。
2. ベースラインの投与群、SELENA SLEDAI スコア（12 点以下 vs.13 点以上）、ベースラインの年齢（5-11 歳 vs.12-17 歳）を共変量として、本剤 10mg/kg 群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析

・52 週時の PRINTO／ACR 小児 SLE レスポンス
PRINTO／ACR 小児 SLE レスポンスの PRINTO/ACR50 に合致した患者の割合は、ベリムマブ 10mg/kg 群において 60.4%、プラセボ群において 35.0%であった（オッズ比 2.74、95%信頼区間：1.15-6.54）。

52 週時の PRINTO／ACR 小児 SLE レスポンス：PRINTO/ACR50（ITT 集団）
<table><tr><td></td><td>プラセボ群
40 例</td><td>10mg/kg 群
53 例</td></tr><tr><td>52 週時の評価例数</td><td>40 例</td><td>53 例</td></tr><tr><td>PRINTO/ACR50 に合致した患者、n（%）</td><td>14（35.0）</td><td>32（60.4）</td></tr><tr><td>プラセボ群との差、%</td><td>－</td><td>25.38</td></tr><tr><td>プラセボ群とのオッズ比（95%CI）[1]</td><td>－</td><td>2.74
（1.15，6.54）</td></tr></table>1. ベースラインの投与群、SELENA SLEDAI スコア（12 点以下 vs.13 点以上）、ベースラインの年齢（5-11 歳 vs.12-17 歳）を共変量として、本剤 10mg/kg 群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析</td></tr>
</table>

ベンリスタ点滴静注用製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び 5 歳以上の小児にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 10mg/kg を初回、2 週後、4 週後に点滴静注し、以後 4 週間の間隔で投与する。」である。ベンリスタ皮下注製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 1 週間の間隔で皮下注射する。」である。

結果（つづき）

PRINTO／ACR 小児 SLE レスポンスの PRINTO/ACR30 に合致した患者の割合は、ベリムマブ 10mg/kg 群において 52.8%、プラセボ群において 27.5%であった（オッズ比 2.92、95%信頼区間：1.19-7.17）。

52 週時の PRINTO／ACR 小児 SLE レスポンス：PRINTO/ACR30（ITT 集団）

	プラセボ群 40 例	10mg/kg 群 53 例
52 週時の評価例数	40 例	53 例
PRINTO/ACR30 に合致した患者、n（%）	11（27.5）	28（52.8）
プラセボ群との差、%	－	25.33
プラセボ群とのオッズ比（95%CI）[1]	－	2.92 （1.19，7.17）

1. ベースラインの投与群、SELENA SLEDAI スコア（12 点以下 vs.13 点以上）、ベースラインの年齢（5-11 歳 vs.12-17 歳）を共変量として、本剤 10mg/kg 群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析

・52 週時の ParentGA スコアのベースラインからの変化率
52 週時の ParentGA スコアのベースラインからの変化率の中央値（範囲）はベリムマブ 10mg/kg 群で-53.85%（-100.0～900.0）、プラセボ群で-23.61%（-95.0～600.0）であった。

・52 週時の PGA スコアのベースラインからの変化率
52 週時の PGA スコアのベースラインからの変化率の調整済み平均値（標準誤差）はベリムマブ 10mg/kg 群で-63.109%（8.1185）、プラセボ群で-56.984%（9.7839）であった（群間差-6.125%、95%信頼区間：-23.935～11.685）。

・52 週時の SELENA SLEDAI スコアのベースラインからの変化率
52 週時の SELENA SLEDAI スコアのベースラインからの変化率の調整済み平均値（標準誤差）はベリムマブ 10mg/kg 群で-50.8%（8.08）、プラセボ群で-46.8%（9.76）であった（群間差-4.0%、95%信頼区間：-21.8～13.9）。

・52 週時の PedsQL 身体機能ドメインスコアのベースラインからの変化率
52 週時の PedsQL 身体機能ドメインスコアのベースラインからの変化率の中央値（範囲）はベリムマブ 10mg/kg 群で 10.5%（-100～280）、プラセボ群で 12.5%（-53～575）であった。

・52 週時の尿蛋白のベースラインからの変化率
52 週時の尿蛋白のベースラインからの変化率の中央値（範囲）は、ベリムマブ 10mg/kg 群で-2.1277%（-85.073～1681.884）と減少し、プラセボ群で 7.0920%（-90.568～570.149）と増加した。

ベンリスタ点滴静注用製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び 5 歳以上の小児にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 10mg/kg を初回、2 週後、4 週後に点滴静注し、以後 4 週間の間隔で投与する。」である。ベンリスタ皮下注製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 1 週間の間隔で皮下注射する。」である。

結果（つづき）

・SRI レスポンスの持続
SRI レスポンスの持続は、ベリムマブ 10mg/kg 群とプラセボ群で 2.37%の差がみられた（オッズ比 1.08、95%信頼区間：0.46-2.52）。

44～52 週時に SRI レスポンスが持続した患者の割合（ITT 集団）

	プラセボ群 40 例	10mg/kg 群 53 例
52 週時の評価例数	39 例	53 例
SRI レスポンスが持続した患者、n（%）	16（41.0）	23（43.4）
プラセボ群との差、%	－	2.37
プラセボ群とのオッズ比（95%CI）[1]	－	1.08 （0.46，2.52）

1. ベースラインの投与群、SELENA SLEDAI スコア（12 点以下 vs.13 点以上）、ベースラインの年齢（5-11 歳 vs.12-17 歳）を共変量として、本剤 10mg/kg 群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析

・ParentGA レスポンスの持続
ParentGA レスポンスの持続は、ベリムマブ 10mg/kg 群とプラセボ群で 25.76%の差がみられた（オッズ比 3.49、95%信頼区間：1.23-9.91）。

44～52 週時に ParentGA レスポンスが持続した患者の割合（ITT 集団）

	プラセボ群 40 例	10mg/kg 群 53 例
52 週時の評価例数	36 例	44 例
ParentGA レスポンスが持続した患者、n（%）	12（33.3）	26（59.1）
プラセボ群との差、%	－	25.76
プラセボ群とのオッズ比（95%CI）[1]	－	3.49 （1.23，9.91）

ParentGA レスポンスの持続とは、44 週、48 週及び 52 週時にベースラインからの 0.7 点を超える改善を示した場合と定義する。
1. ベースラインの投与群、SELENA SLEDAI スコア（12 点以下 vs.13 点以上）、ベースラインの年齢（5-11 歳 vs.12-17 歳）、ベースラインの ParentGA スコアを共変量として、本剤 10mg/kg 群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析

・初回の重度 SLE flare（SFI で定義）が発現するまでの時間（52 週間）
52 週間において重度 SLE flare を発現した患者の割合はベリムマブ 10mg/kg 群で 22.6%、プラセボ群で 42.5%であり、重度 SLE flare の発現リスクはプラセボ群と比較して、ベリムマブ 10mg/kg 群で 64%の低下を示した（52 週時の調整済みハザード比：0.36、95%信頼区間：0.15-0.86、Cox 比例ハザードモデル）。
初回の重度 SLE flare が発現するまでの時間（中央値）は、ベリムマブ 10mg/kg 群、プラセボ群のいずれも対象期間を通して SLE flare を発現した患者が少なく、算出不能であった。ただし、重度の SLE flare を発現した患者における初回の重度 SLE flare が発現するまでの時間（中央値）は、ベリムマブ 10mg/kg 群で 150 日、プラセボ群で 113 日であった。

ベンリスタ点滴静注用製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び 5 歳以上の小児にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 10mg/kg を初回、2 週後、4 週後に点滴静注し、以後 4 週間の間隔で投与する。」である。ベンリスタ皮下注製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 1 週間の間隔で皮下注射する。」である。

結果（つづき）

・44～52 週時にステロイド 1 日平均投与量がベースラインから 25%以上減少した患者の割合
44～52 週時にステロイド 1 日平均投与量がベースラインから 25%以上減少した患者の割合は、ベリムマブ 10mg/kg 群で 20.0%、プラセボ群で 21.1%であった。

・52 週間のステロイドの累積投与量
52 週間を通したステロイドの累積投与量の平均値（標準偏差）はベリムマブ 10mg/kg 群で 4999.4mg（10400.61mg）、プラセボ群で 6882.7mg（10024.16mg）であった。

・バイオマーカー
B 細胞、免疫グロブリン、抗 dsDNA 抗体及び補体は、ベリムマブ 10mg/kg を投与された小児 SLE 患者と成人 SLE 患者との間で一貫した反応を示した。

安全性
治験薬との因果関係がある有害事象の発現割合は、プラセボ群 37.5%、10mg/kg 群 35.8%であった。最も発現割合の高かったのは、感染症および寄生虫症（プラセボ群 22.5%、10mg/kg 群 11.3%）であった。

いずれかの群で 2 例以上に発現した治験薬との因果関係がある有害事象（パート A）（ITT 集団）

PT[1]	プラセボ群 40 例 n（%）[2]	10mg/kg 群 53 例 n（%）[2]
頭痛	3（7.5）	2（3.8）
帯状疱疹	2（5.0）	2（3.8）
血中免疫グロブリン G 減少	2（5.0）	1（1.9）
疲労	2（5.0）	0
膿痂疹	0	2（3.8）
悪心	2（5.0）	0
好中球減少症	0	2（3.8）
トランスアミナーゼ上昇	0	2（3.8）
尿路感染	2（5.0）	0

MedDRA 20.1/J 20.1
1. 全体の発現率が最も高いものから降順に記載している。全体の発現率が等しい場合、アルファベット順に記載している。
2. 患者は 1 基本語（PT）あたり 1 回のみカウント。

治験薬と因果関係がある重篤な有害事象が発現した患者は、プラセボ群で 4 例（10.0%）、10mg/kg 群で 1 例（1.9%）であった。いずれの治療群でも 2 例以上で報告された治験薬と因果関係のある重篤な有害事象はなかった。10mg/kg 群で発現した治験薬と因果関係がある重篤な有害事象は、四肢膿瘍であった。

18) 社内資料：5～17 歳の小児の SLE 患者を対象とした国際共同第 II 相二重盲検並行群間比較試験（点滴静注用製剤、BEL114055 試験）

参考文献：Brunner HI，et al.：Ann Rheum Dis．2020；79（10）：1340-1348.

〈皮下注製剤〉
該当資料なし

ベンリスタ点滴静注用製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び 5 歳以上の小児にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 10mg/kg を初回、2 週後、4 週後に点滴静注し、以後 4 週間の間隔で投与する。」である。ベンリスタ皮下注製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 1 週間の間隔で皮下注射する。」である。

②比較試験

〈点滴静注用製剤〉

第 III 相海外試験（BEL110751 試験：BLISS-76 試験）[19)]

目的：全身性エリテマトーデス（SLE）患者にベリムマブ 1mg/kg 又は 10mg/kg を 72 週間静脈内投与したときの有効性、安全性、忍容性及び生活の質（QOL）への影響を評価する。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験（76 週間）
対象	臨床的及び血清学的に疾患活動性を有する成人 SLE 患者 819 例
主な登録基準	・米国リウマチ学会基準に基づき SLE と臨床診断された疾患活動性を有する患者（スクリーニング時に SELENA SLEDAI スコア 6 点以上）。 ・ANA 検査で 2 回（少なくともスクリーニング期に 1 回）陽性が確認されていること。スクリーニング期は、ANA 力価 80 倍以上及び/又は、抗 dsDNA 抗体 30IU/mL 以上の場合を ANA 検査陽性と判定した。 ・Day 0 の 30 日以上前から以下の薬剤（単剤又は併用）による安定した SLE 治療を受けていること。 抗マラリア薬、ステロイド（他の SLE 治療薬と併用の場合は 0～40mg/日、単独の場合は 7.5～40mg/日）、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、免疫抑制療法（例：メトトレキサート、アザチオプリン、レフルノミド、ミコフェノール酸モフェチル、カルシニューリン阻害剤、シロリムス、シクロホスファミド経口剤、6-メルカプトプリン又はサリドマイド）
主な除外基準	・重度の疾患活動性を有するループス腎炎又は中枢神経ループスを合併している患者、妊娠している患者、他の B 細胞標的薬の治療歴を有する患者 ・他の治験薬［非生物学的製剤（初回投与前 60 日以内）及び生物学的製剤（1 年以内）］、アバタセプト（1 年以内）、シクロホスファミド静脈内投与（6 ヵ月以内）、抗 TNF 療法、IL-1 受容体拮抗薬（anakinra）、免疫グロブリン静脈内投与、ステロイド（プレドニゾロン換算）100mg/日超*又は血漿交換（3 ヵ月以内）、生ワクチン（1 ヵ月以内）の治療歴を有する患者 *：本邦で承認されているプレドニゾロン錠の用量は 1 日 5～60mg である。
試験方法	スクリーニング時の SELENA SLEDAI スコア（6～9 点 vs. 10 点以上）、スクリーニング時の尿蛋白（2g/24hr 未満 vs. 2g/24hr 以上）及び人種［アフリカ系の子孫又はアメリカ先住民の子孫（AIA）vs. その他］で層別化し、ベリムマブ 1mg/kg 群、10mg/kg 群又はプラセボ群に 1:1:1 の比で無作為に割り付けた。いずれの群でも既存の SLE 治療薬に加えて本剤を追加投与した。治験薬は 1 時間かけて静脈内投与した。治験薬は、Day 0、14、28、その後は 28 日間隔で 72 週時まで投与した（合計 20 回投与）。なお、投与期間中、他の生物製剤又はシクロホスファミド静注剤の使用は禁止した。
主要評価項目	52 週時の SLE responder index（SRI）のレスポンダー率とした。以下の 3 項目（ベースラインと評価時点の比較）を全て満たす患者を SRI レスポンダーと定義した。 ・SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善 ・PGA の悪化なし（スコアの増加が 0.3 点未満） ・BILAG でカテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ない
副次的評価項目	・76 週時の SRI レスポンダー率 ・52 週時に SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 4 点以上改善した患者の割合 ・24 週時の PGA スコアのベースラインからの平均変化量及び変化率 ・40～52 週時にステロイドをベースラインから 25%以上減量して 7.5mg/日以下となった患者の割合 ・24 週時の SF-36 の身体的健康サマリースコアのベースラインからの平均変化量

ベンリスタ点滴静注用製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び 5 歳以上の小児にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 10mg/kg を初回、2 週後、4 週後に点滴静注し、以後 4 週間の間隔で投与する。」である。ベンリスタ皮下注製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 1 週間の間隔で皮下注射する。」である。
anakinra は本邦未承認（2022 年 3 月現在）。

結果

有効性

・52 週時の SRI レスポンダー率

主要評価項目である 52 週時の SRI レスポンダー率の結果、10mg/kg 群（43%）のプラセボ群（34%）に対する優越性が検証された（p=0.0167）。

52 週時の SRI レスポンダー率（MITT 集団）

	プラセボ群 275 例	1mg/kg 群 271 例	10mg/kg 群 273 例
SRI レスポンダー、n（%）	92（33.5）	110（40.6）	118（43.2）
プラセボ群との差、%	－	7.14	9.77
プラセボ群とのオッズ比 （95%CI）[1]	－	1.36 （0.95，1.94）	1.54 （1.08，2.19）
p 値[1]	－	0.0889	0.0167

1. ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、ベースラインの尿蛋白（2g/24hr 未満 vs. 2g/24hr 以上）及び人種（AIA vs. その他）を共変量として、ベリムマブの各用量群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析

・76 週時の SRI レスポンダー率

76 週時の SRI レスポンダー率は、プラセボ群（32%）と比べてベリムマブの各用量群（いずれの用量群でも 39%）が数値的に高かった。

76 週時の SRI レスポンダー率（MITT 集団）

	プラセボ群 275 例	1mg/kg 群 271 例	10mg/kg 群 273 例
SRI レスポンダー、n（%）	89（32.4）	106（39.1）	105（38.5）
プラセボ群との差、%	－	6.75	6.10
プラセボ群とのオッズ比 （95%CI）[1]	－	1.34 （0.94，1.91）	1.31 （0.92，1.87）
p 値[1]	－	0.1050	0.1323

1. ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、ベースラインの尿蛋白（2g/24hr 未満 vs. 2g/24hr 以上）及び人種（AIA vs. その他）を共変量として、ベリムマブの各用量群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析

・52 週時に SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 4 点以上改善した患者の割合

ベリムマブの各用量群は、SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善した患者の割合がプラセボ群と比べて 8 週時までに数値的に高くなり、76 週時までほぼ持続した。

ベンリスタ点滴静注用製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び 5 歳以上の小児にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 10mg/kg を初回、2 週後、4 週後に点滴静注し、以後 4 週間の間隔で投与する。」である。ベンリスタ皮下注製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 1 週間の間隔で皮下注射する。」である。

結果（つづき）

・24 週時の PGA スコアのベースラインからの平均変化量及び変化率

24 週時の PGA スコアのベースラインからの平均変化量及び変化率（MITT 集団）

	プラセボ群 275 例	1mg/kg 群 271 例	10mg/kg 群 273 例
ベースラインからの変化率（%）			
平均値（SE）	-26.25（4.21）	-28.14（3.62）	-27.61（3.37）
最小二乗平均値（SE）[1]	-28.21（6.17）	-31.52（6.31）	-31.94（6.04）
p 値[1]	－	0.5204	0.4689
ベースラインからの変化量（点）			
平均値（SE）	-0.49（0.04）	-0.47（0.04）	-0.44（0.03）
最小二乗平均値（SE）[1]	-0.49（0.05）	-0.49（0.06）	-0.48（0.05）
p 値[1]	－	0.9703	0.7962

1. プラセボ群とベリムマブの各用量群の比較はベースラインの PGA スコアと層別因子で調整した ANCOVA モデルを用いた。

・40～52 週時のステロイドの減量

40～52 週時にステロイドをベースラインから 25%以上減量して 7.5mg/日以下となった患者の割合は、プラセボ群（13%）と比べてベリムマブの各用量群で数値的に高かった。なお、64～76 週時ではプラセボ群との差はやや増大（2～3%）した。

40～52 週時にステロイドをベースラインから 25%以上減量して 7.5mg/日以下となった患者の割合（MITT 集団、ベースラインに 7.5mg/日超の患者）

	プラセボ群 126 例	1mg/kg 群 130 例	10mg/kg 群 120 例
ステロイドをベースラインから 25%以上減量して 7.5mg/日以下となった患者、n（%）	16（12.7）	25（19.2）	21（17.5）
プラセボ群との差（%）	－	6.53	4.80
プラセボ群とのオッズ比（95%CI）[1]	－	1.56 （0.78，3.13）	1.34 （0.65，2.74）
p 値[1]	－	0.2081	0.4253

注：解析に用いた 1 日当たりのステロイド投与量は、40～52 週時の累積投与量を日数で割って算出した。

1. ベースラインのステロイド投与量及び層別因子を共変量とした、ベリムマブの各用量群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析

QOL

・24 週時の SF-36 の身体的健康サマリーのベースラインからのスコアの変化量では、プラセボ群と比べてベリムマブの各用量群はいずれも統計学的に有意な改善は認められなかったが、48 及び 52 週時には 1mg/kg 群でプラセボ群と比べて統計学的に有意な改善が示された（$p<0.05$、ANCOVA モデル）。

ベンリスタ点滴静注用製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び 5 歳以上の小児にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 10mg/kg を初回、2 週後、4 週後に点滴静注し、以後 4 週間の間隔で投与する。」である。ベンリスタ皮下注製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 1 週間の間隔で皮下注射する。」である。

結果（つづき）

安全性
76 週時までの治験薬との因果関係がある有害事象の発現割合は、プラセボ群 45%、1mg/kg 群 44%、10mg/kg 群 38%であった。

いずれかの群で 2%超に発現した治験薬との因果関係がある有害事象：76 週（MITT 集団）

SOC PT	プラセボ群 275 例 n（%）	1mg/kg 群 271 例 n（%）	10mg/kg 群 273 例 n（%）
治験薬との因果関係がある有害事象発現例数[1]	123（44.7）	120（44.3）	104（38.1）
胃腸障害	20 （7.3）	19 （7.0）	24 （8.8）
悪心	3 （1.1）	9 （3.3）	13 （4.8）
下痢	7 （2.5）	6 （2.2）	4 （1.5）
全身障害および投与局所様態	20 （7.3）	17 （6.3）	24 （8.8）
注入に伴う反応	2 （0.7）	7 （2.6）	8 （2.9）
疲労	6 （2.2）	3 （1.1）	7 （2.6）
発熱	6 （2.2）	0	4 （1.5）
感染症および寄生虫症	80（29.1）	79（29.2）	66（24.2）
上気道感染	26 （9.5）	21 （7.7）	19 （7.0）
尿路感染	11 （4.0）	22 （8.1）	7 （2.6）
鼻咽頭炎	10 （3.6）	8 （3.0）	8 （2.9）
副鼻腔炎	7 （2.5）	9 （3.3）	10 （3.7）
気管支炎	7 （2.5）	10 （3.7）	8 （2.9）
口腔ヘルペス	4 （1.5）	7 （2.6）	6 （2.2）
帯状疱疹	2 （0.7）	7 （2.6）	6 （2.2）
咽頭炎	3 （1.1）	2 （0.7）	6 （2.2）
筋骨格系および結合組織障害	11 （4.0）	6 （2.2）	13 （4.8）
関節痛	5 （1.8）	2 （0.7）	6 （2.2）
筋肉痛	2 （0.7）	2 （0.7）	6 （2.2）
神経系障害	21 （7.6）	15 （5.5）	22 （8.1）
頭痛	9 （3.3）	9 （3.3）	9 （3.3）

MedDRA 12.0/J 12.0

1. 治験薬との因果関係が関連あり、多分関連あり、関連あるかもしれないのいずれかと判定された有害事象

76 週時までの治験薬と因果関係がある重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 5%、1mg/kg 群 7%、10mg/kg 群 5%であった。いずれかの群で 1%超に発現した治験薬と因果関係がある重篤な有害事象は、注入に関連した反応（プラセボ群 0%、1mg/kg 群 0.4%、10mg/kg 群 1.1%）、肺炎（プラセボ群 0.4%、1mg/kg 群 0.7%、10mg/kg 群 1.1%）であった。

19）社内資料：SLE 患者を対象とした海外第 III 相二重盲検並行群間比較試験（点滴静注用製剤、BEL110751 試験）

参考文献：Furie R，et al．Arthritis Rheum．2011；63（12）：3918-3930.

ベンリスタ点滴静注用製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び 5 歳以上の小児にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 10mg/kg を初回、2 週後、4 週後に点滴静注し、以後 4 週間の間隔で投与する。」である。ベンリスタ皮下注製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 1 週間の間隔で皮下注射する。」である。

第 III 相海外試験（BEL110752 試験：BLISS-52 試験）[20)]

目的：全身性エリテマトーデス（SLE）患者にベリムマブ 1mg/kg 又は 10mg/kg を 48 週間静脈内投与したときの有効性、安全性、忍容性及び生活の質（QOL）への影響を評価する。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験（52 週間）
対象	臨床的及び血清学的に疾患活動性を有する成人 SLE 患者 865 例
主な登録基準	・米国リウマチ学会基準に基づき SLE と臨床診断された疾患活動性を有する患者（スクリーニング時に SELENA SLEDAI スコア 6 点以上）。 ・ANA 検査で 2 回（少なくともスクリーニング期に 1 回）陽性が確認されていること。スクリーニング期は、ANA 力価 80 倍以上及び/又は、抗 dsDNA 抗体 30IU/mL 以上の場合を ANA 検査陽性と判定した。 ・Day 0 の 30 日以上前から以下の薬剤（単剤又は併用）による安定した SLE 治療を受けていること。 抗マラリア薬、ステロイド（他の SLE 治療薬と併用の場合は 0～40mg/日、単独の場合は 7.5～40mg/日）、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、免疫抑制療法（例：メトトレキサート、アザチオプリン、レフルノミド、ミコフェノール酸モフェチル、カルシニューリン阻害剤、シロリムス、シクロホスファミド経口剤、6-メルカプトプリン又はサリドマイド）
主な除外基準	・重度の疾患活動性を有するループス腎炎又は中枢神経ループスを合併している患者、妊娠している患者、他の B 細胞標的薬の治療歴を有する患者 ・他の治験薬［非生物学的製剤（初回投与前 60 日以内）及び生物学的製剤（1 年以内）］、アバタセプト（1 年以内）、シクロホスファミド静脈内投与（6 ヵ月以内）、抗 TNF 療法、IL-1 受容体拮抗薬（anakinra）、免疫グロブリン静脈内投与、ステロイド（プレドニゾロン換算）100mg/日超*又は血漿交換（3 ヵ月以内）、生ワクチン（1 ヵ月以内）の治療歴を有する患者 *：本邦で承認されているプレドニゾロン錠の用量は 1 日 5～60mg である。
試験方法	スクリーニング時の SELENA SLEDAI スコア（6～9 点 vs. 10 点以上）、尿蛋白（2g/24hr 未満 vs. 2g/24hr 以上）及び人種［アフリカ系の子孫又はアメリカ先住民の子孫（AIA）vs. その他］で層別化し、ベリムマブ 1mg/kg 群、10mg/kg 群又はプラセボ群に 1:1:1 の比で無作為に割り付けた。いずれの群でも既存の SLE 治療薬に加えて本剤を追加投与した。治験薬は 1 時間かけて静脈内投与した。治験薬は、Day 0、14、28、その後は 28 日間隔で 48 週時まで投与した（合計 14 回投与）。 なお、投与期間中、他の生物製剤又はシクロホスファミド静注剤の使用は禁止した。
主要評価項目	52 週時の SLE responder index（SRI）のレスポンダー率。以下の 3 項目（ベースラインと評価時点の比較）を全て満たす患者を SRI レスポンダーと定義した。 ・SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善 ・PGA の悪化なし（スコアの増加が 0.3 点未満） ・BILAG でカテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ない
副次的評価項目	有効性 ・52 週時に SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 4 点以上改善した患者の割合 ・24 週時の PGA スコアのベースラインからの平均変化量及び変化率 ・40～52 週時にステロイドをベースラインから 25%以上減量して 7.5mg/日以下となった患者の割合 ・24 週時の SF-36 の身体的健康サマリースコアのベースラインからの平均変化量

ベンリスタ点滴静注用製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び 5 歳以上の小児にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 10mg/kg を初回、2 週後、4 週後に点滴静注し、以後 4 週間の間隔で投与する。」である。ベンリスタ皮下注製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 1 週間の間隔で皮下注射する。」である。
anakinra は本邦未承認（2022 年 3 月現在）。

結果

有効性

・52 週時の SRI レスポンダー率

主要評価項目である 52 週時の SRI レスポンダー率において、ベリムマブ 10mg/kg 群（58%）のプラセボ群（44%）に対する優越性が検証された（p=0.0006）。

52 週時の SRI レスポンダー率（MITT 集団）

	プラセボ群 287 例	1mg/kg 群 288 例	10mg/kg 群 290 例
SRI レスポンダー、n（%）	125（43.6）	148（51.4）	167（57.6）
プラセボ群との差、%	－	7.83	14.03
プラセボ群とのオッズ比 （95%CI）[1]	－	1.55 （1.10，2.19）	1.83 （1.30，2.59）
p 値[1]	－	0.0129	0.0006

1. ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、ベースラインの尿蛋白（2g/24hr 未満 vs. 2g/24hr 以上）及び人種（AIA vs. その他）を共変量として、ベリムマブの各用量群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析

・52 週時に SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 4 点以上改善した患者の割合

10mg/kg 群では、SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善した患者の割合が 12 週時までにプラセボ群と比べて高くなり、24～52 週時には統計学的に有意な差が連続して示された（p＜0.05、ロジスティック回帰モデル）。また、1mg/kg 群では、40～52 週時にプラセボ群と比べて統計学的に有意に高い改善が示された（p＜0.05、ロジスティック回帰モデル）。

52 週時に SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 4 点以上改善した患者の割合

	プラセボ群 287 例	1mg/kg 群 288 例	10mg/kg 群 290 例
SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善、n（%）	132（46.0）	153（53.1）	169（58.3）
プラセボ群とのオッズ比 （95%CI）[1]	－	1.51 （1.07，2.14）	1.71 （1.21，2.41）
p 値[1]	－	0.0189	0.0024

1. ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、ベースラインの尿蛋白（2g/24hr 未満 vs. 2g/24hr 以上）及び人種（AIA vs. その他）を共変量として、ベリムマブの各用量群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析

・24 週時の PGA スコアのベースラインからの平均変化量及び変化率

24 週時の PGA スコアのベースラインからの平均変化率は、プラセボ群（22%減少）と比べて 1mg/kg 群（30%減少、p=0.0342）及び 10mg/kg 群（37%減少、p＜0.0001）が統計学的に有意な改善を示した（ANCOVA モデル）。

24 週時の PGA スコアのベースラインからの平均変化量及び変化率（MITT 集団）

	プラセボ群 287 例	1mg/kg 群 288 例	10mg/kg 群 290 例
ベースラインからの変化率（%）			
平均値（SE）	-22.44（2.64）	-29.50（2.17）	-36.75（2.39）
p 値[1]	－	0.0342	＜0.0001
ベースラインからの変化量（点）			
平均値（SE）	-0.39（0.03）	-0.44（0.03）	-0.54（0.03）
p 値[1]	－	0.2712	0.0003

1. プラセボ群とベリムマブの各用量群の比較はベースラインの PGA スコアと層別因子で調整した ANCOVA モデルを用いた。

ベンリスタ点滴静注用製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び 5 歳以上の小児にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 10mg/kg を初回、2 週後、4 週後に点滴静注し、以後 4 週間の間隔で投与する。」である。ベンリスタ皮下注製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 1 週間の間隔で皮下注射する。」である。

結果（つづき）

・40～52 週時のステロイドの減量
40～52 週時にステロイドをベースラインから 25%以上減量して 7.5mg/日以下となった患者の割合は、プラセボ群（12%）と比べて 1mg/kg 群（21%、p=0.0252）及び 10mg/kg 群（19%、p=0.0526）の方が高かった。

40～52 週時にステロイドをベースラインから 25%以上減量して 7.5mg/日以下となった患者の割合（MITT 集団、ベースラインに 7.5mg/日超の患者）

	プラセボ群 192 例	1mg/kg 群 204 例	10mg/kg 群 204 例
ステロイドをベースラインから 25%以上減量して 7.5mg/日以下となった患者、n（%）	23（12.0）	42（20.6）	38（18.6）
プラセボ群との差（%）	－	8.61	6.65
プラセボ群とのオッズ比（95%CI）[1]	－	1.89 （1.08，3.31）	1.75 （0.99，3.08）
p 値[1]	－	0.0252	0.0526

注：解析に用いた 1 日当たりのステロイド投与量は、40～52 週時の累積投与量を日数で割って算出した。
ベースラインのステロイド投与量は、Day 0 以前の 7 日間における 1 日当たりの平均投与量とした。
1. ベースラインのステロイド投与量及び層別因子を共変量とした、ベリムマブの各用量群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析

QOL
・SF-36 の身体的健康サマリースコアのベースラインからの変化量は、24 週時では、プラセボ群とベリムマブの各用量群の比較で統計学的に有意な差は認められなかったが、52 週時には、プラセボ群（3.0 点改善）と比べて 1mg/kg 群（4.2 点改善、p=0.0272）及び 10mg/kg 群（4.2 点改善、p=0.0247）と統計学的に有意であった（ANCOVA モデル）。

ベンリスタ点滴静注用製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び 5 歳以上の小児にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 10mg/kg を初回、2 週後、4 週後に点滴静注し、以後 4 週間の間隔で投与する。」である。ベンリスタ皮下注製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 1 週間の間隔で皮下注射する。」である。

結果（つづき）

安全性
治験薬との因果関係がある有害事象の発現割合は、プラセボ群 39%、1mg/kg 群 32%、10mg/kg 群 36%であった。

いずれかの群で 2%超に発現した治験薬との因果関係がある有害事象（MITT 集団）

SOC PT	プラセボ群 287 例 n（%）	1mg/kg 群 288 例 n（%）	10mg/kg 群 290 例 n（%）
治験薬との因果関係がある有害事象発現例数[1]	113（39.4）	91（31.6）	105（36.2）
胃腸障害	24 （8.4）	14 （4.9）	25 （8.6）
悪心	10 （3.5）	5 （1.7）	6 （2.1）
全身障害および投与局所様態	13 （4.5）	11 （3.8）	16 （5.5）
発熱	4 （1.4）	2 （0.7）	6 （2.1）
感染症および寄生虫症	56（19.5）	50（17.4）	57（19.7）
尿路感染	8 （2.8）	6 （2.1）	8 （2.8）
帯状疱疹	6 （2.1）	7 （2.4）	2 （0.7）
気管支炎	2 （0.7）	7 （2.4）	5 （1.7）
上気道感染	6 （2.1）	2 （0.7）	6 （2.1）
インフルエンザ	4 （1.4）	3 （1.0）	6 （2.1）
咽頭炎	1 （0.3）	1 （0.3）	7 （2.4）
臨床検査	13 （4.5）	3 （1.0）	7 （2.4）
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7 （2.4）	0	2 （0.7）
筋骨格系および結合組織障害	16 （5.6）	9 （3.1）	10 （3.4）
筋肉痛	7 （2.4）	3 （1.0）	2 （0.7）
神経系障害	31（10.8）	17 （5.9）	17 （5.9）
頭痛	17 （5.9）	13 （4.5）	12 （4.1）
浮動性めまい	8 （2.8）	3 （1.0）	3 （1.0）
血管障害	7 （2.4）	8 （2.8）	9 （3.1）
低血圧	2 （0.7）	6 （2.1）	6 （2.1）

MedDRA 12.0/J 12.0
1. 治験薬との因果関係が関連あり、多分関連あり、関連あるかもしれないのいずれかと判定された有害事象

治験薬との因果関係がある重篤な有害事象はプラセボ群 6.3%、1mg/kg 群 5.6%、10mg/kg 群 5.5%に認められた。いずれかの群で 1%超に発現した治験薬と因果関係がある重篤な有害事象は、肺炎（プラセボ群 1.7%、1mg/kg 群 0.3%、10mg/kg 群 0.3%）であった。

20）社内資料：SLE 患者を対象とした海外第 III 相二重盲検並行群間比較試験（点滴静注用製剤、BEL110752 試験）

参考文献：Navarra SV，et al．Lancet．2011；377（9767）：721-731.

ベンリスタ点滴静注用製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び 5 歳以上の小児にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 10mg/kg を初回、2 週後、4 週後に点滴静注し、以後 4 週間の間隔で投与する。」である。ベンリスタ皮下注製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 1 週間の間隔で皮下注射する。」である。

第 III 相国際共同試験（BEL113750 試験：BLISS-NEA 試験）[21)]

目的：全身性エリテマトーデス（SLE）患者にベリムマブ 10mg/kg を 48 週間静脈内投与したときの有効性及び安全性を評価する。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験（52 週間）
対象	疾患活動性を有する成人 SLE 患者 705 例（日本で参加した患者 60 例）
主な登録基準	・18 歳以上で、米国リウマチ学会基準に基づき SLE と臨床診断（11 項目のうち 4 項目以上に該当）された疾患活動性を有する患者（スクリーニング時の SELENA SLEDAI スコア 8 点以上）。 ・自己抗体検査で 2 回の陽性判定（スクリーニング期で 2 回陽性、もしくは過去 1 回の陽性歴とスクリーニング期で 1 回陽性）を受けた患者とし、陽性判定基準は ANA 力価 80 倍以上及び/又は抗 dsDNA 抗体 30IU/mL 以上とした。 ・初回投与の 30 日以上前から、次の SLE 治療を単独又は併用で安定的に受けている：ステロイド（プレドニゾロン換算で、併用では 0～40mg/日、単独では 7.5～40mg/日）、抗マラリア薬、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、免疫抑制薬・免疫調整薬（メトトレキサート、アザチオプリン、レフルノミド、ミコフェノール酸、ミゾリビン、カルシニューリン阻害薬、シロリムス、シクロホスファミド経口剤、6-メルカプトプリン、サリドマイド）。
主な除外基準	・急性期治療を必要とする重症ループス腎症又は急性ループス腎炎を合併している患者（初回投与前 90 日以内）、新たな SLE 治療薬（ステロイドを除く）を投与された患者（60 日以内）、治療を要する CNS ループスを合併している患者（60 日以内） ・B 細胞標的治療（時期問わず）、アバタセプト（1 年以内）、シクロホスファミド静脈内投与（180 日以内）、抗 TNF 療法、抗 IL-6 療法、IL-1 受容体拮抗薬（anakinra）、免疫グロブリン静脈内投与、高用量ステロイド（プレドニゾロン 100mg/日超*又は同等薬剤）、血漿交換療法を受けた患者（以上いずれも 90 日以内）、生ワクチン（30 日以内）を接種した患者 *：本邦で承認されているプレドニゾロン錠の用量は 1 日 5～60mg である。
試験方法	スクリーニング時の SELENA SLEDAI スコア（≦9 点 vs. ≧10 点）、補体（C3 及び/又は C4 の低値 vs. それ以外）及び国で層別化し、ベリムマブ 10mg/kg 又はプラセボに 2：1 で無作為に割り付けた。いずれの群でも既存の SLE 治療薬に加えて本剤を追加投与した。治験薬は 1 時間かけて静脈内投与した。Day 0、14、28、その後は 28 日間隔で 48 週時まで投与した（合計 14 回投与）。 なお、投与期間中、他の生物製剤又はシクロホスファミド静注剤の使用は禁止した。
主要評価項目	52 週時の SRI レスポンダー率（SRI レスポンダーの割合）。以下の 3 項目（ベースラインと評価時点の比較）を全て満たす患者を SRI レスポンダーと定義した。 ・SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善（減少） ・PGA の悪化なし（スコアの増加が 0.30 点未満） ・BILAG でカテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ない
副次的評価項目	有効性 ・52 週時に SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善した患者の割合 ・52 週時の SRI7 レスポンダー率（SRI7：SRI の構成要素である SELENA SLEDAI スコアの改善幅を 7 点以上として評価） ・ステロイド 1 日平均量が 7.5mg/日以下に減少、及び/又はベースラインから 50%以上減少した日数（52 週間） ・初回の重度 SLE flare（SFI で定義）が発現するまでの時間（52 週間）

ベンリスタ点滴静注用製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び 5 歳以上の小児にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 10mg/kg を初回、2 週後、4 週後に点滴静注し、以後 4 週間の間隔で投与する。」である。ベンリスタ皮下注製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 1 週間の間隔で皮下注射する。」である。
anakinra は本邦未承認（2022 年 3 月現在）。

結果

有効性

・52 週時の SRI レスポンダー率

52 週時の SRI レスポンダー率は、プラセボ群（40%）と比べて 10mg/kg 群（54%）で高く、10mg/kg 群のオッズはプラセボ群と比べて統計学的に有意に高かった（オッズ比 1.99、95%信頼区間：1.40-2.82、p=0.0001）。日本人集団（プラセボ群 21 例、本剤 10mg/kg 群 39 例）の 52 週時の SRI レスポンダー率は、プラセボ群で 25%、本剤 10mg/kg 群で 46%であった（未調整オッズ比 2.57、95%信頼区間：0.78-8.47）。

52 週時の SRI レスポンダー率（MITT 集団）

全体集団		
	プラセボ群 226 例	10mg/kg 群 451 例
SRI レスポンダー、n/n（%）[1]	87/217（40.1）	240/446（53.8）
プラセボ群との差、%	－	13.72
プラセボ群とのオッズ比（95%CI）[2]	－	1.99（1.40，2.82）
p 値[2]	－	0.0001
日本人集団		
	プラセボ群 21 例	10mg/kg 群 39 例
SRI レスポンダー、n/n（%）[1]	5/20（25.0）	18/39（46.2）
プラセボ群との差、%	－	21.15
プラセボ群とのオッズ比（95%CI）[2]	－	2.57（0.78，8.47）
p 値[2]	－	0.1204

1. Modified intention-to-treat 集団のうち、14 例（日本人集団は 1 例）がベースラインの SELENA SLEDAI スコア 4 点未満、又は PGA の評価がなかったため SRI の評価に含めなかった。
2. 10mg/kg 群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析。共変量に投与群、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、国、ベースラインの補体（C3 及び/又は C4 の低値 vs. それ以外）を用いた。日本人集団では、投与群のみを独立変数とした（オッズ比は未調整）。

・52 週時に SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善した患者の割合

SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善した患者の割合は、プラセボ群（42%）と比べて 10mg/kg 群（56%）で高く、10mg/kg 群のオッズはプラセボ群と比べて統計学的に有意に高かった（オッズ比 2.00、95%信頼区間：1.41-2.83、p=0.0001）。

52 週時に SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 4 点以上改善した患者の割合（MITT 集団）

	プラセボ群 226 例	10mg/kg 群 451 例
SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善、n/n（%）	92/218（42.2）	249/447（55.7）
プラセボ群との差、%	－	13.50
プラセボ群とのオッズ比（95%CI）[1]	－	2.00（1.41，2.83）
p 値[1]	－	0.0001

1. 10mg/kg 群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析。共変量に投与群、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、国、ベースラインの補体（C3 及び/又は C4 の低値 vs. それ以外）を用いた。

ベンリスタ点滴静注用製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び 5 歳以上の小児にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 10mg/kg を初回、2 週後、4 週後に点滴静注し、以後 4 週間の間隔で投与する。」である。ベンリスタ皮下注製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 1 週間の間隔で皮下注射する。」である。

結果（つづき）

・52 週時の SRI7 レスポンダー率
52 週時の SRI7 レスポンダー率は、プラセボ群（24%）と比べて 10mg/kg 群（32%）で高く、10mg/kg 群のオッズはプラセボ群と比べて統計学的に有意に高かった（オッズ比 1.76、95%信頼区間：1.13-2.74、p=0.0116）。

52 週時の SRI7 レスポンダー率（MITT 集団）

	プラセボ群 226 例	10mg/kg 群 451 例
SRI7 レスポンダー、n/n（%）[1]	43/183（23.5）	119/367（32.4）
プラセボ群との差、%	－	8.93
プラセボ群とのオッズ比（95%CI）[2]	－	1.76（1.13，2.74）
p 値[2]	－	0.0116

1. SRI7 レスポンダーは、SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 7 点以上改善、PGA の悪化なし（スコアの増加が 0.3 点未満）かつ BILAG でベースラインからカテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ない患者と定義した。
2. 10mg/kg 群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析。共変量に投与群、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、国、ベースラインの補体（C3 及び/又は C4 の低値 vs. それ以外）を用いた。

・ステロイド 1 日平均量が 7.5mg/日以下に減少、及び/又はベースラインから 50%以上減少した日数
ベースラインにステロイド投与量が 7.5mg/日を超えていた患者は、合計 536 例（プラセボ群 184 例、10mg/kg 群 352 例）であった。これらの患者が、ステロイド 7.5mg/日以下、及び/又はベースラインから投与量 50%以下に減量した日数の範囲は、プラセボ群 0 日、365 日、10mg/kg 群 0 日、364 日であった。しかし、プラセボ群より 10mg/kg 群の方がより長い日数減量できた患者が多かった［減量した日数の中央値（25%点、75%点）：プラセボ群 0.0 日（0.0 日、172.0 日）、10mg/kg 群 0.0 日（0.0 日、213.5 日）］。減量した日数が 0 日の患者が、各群で約 60%を占めていた。

52 週間のうち、ステロイド 7.5mg/日以下、及び/又はベースラインから投与量 50%以下に減量した日数（MITT 集団、ベースラインに 7.5mg/日超の患者）

	プラセボ群 226 例	10mg/kg 群 451 例
n	184	352
中央値	0.0	0.0
範囲	0，365	0，364
25%点，75%点	0.0，172.0	0.0，213.5
p 値[1]	－	0.0288

1. 10mg/kg 群とプラセボ群を比較した Rank ANCOVA モデル。共変量に投与群、国、ベースラインのステロイド投与量、SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、補体（C3 及び/又は C4 の低値 vs. それ以外）を用いた。

・初回の重度 SLE flare（SFI で定義）が発現するまでの時間（52 週間）
重度の SFI flare を発現した患者の割合は、プラセボ群（22%）と比べて 10mg/kg 群（12%）の方が少なかった。プラセボ群に対する 10mg/kg 群の重度 SFI flare のハザードは、50%の低下を示した（52 週時のハザード比 0.50、95%信頼区間：0.34-0.73、p=0.0004、Cox 比例ハザードモデル）。重度の SLE flare を発現した患者を対象とした初回の重度 SFI flare 発現までの時間（中央値）は、プラセボ群（113.0 日）と比べて 10mg/kg 群（85.5 日）の方が早かった。

ベンリスタ点滴静注用製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び 5 歳以上の小児にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 10mg/kg を初回、2 週後、4 週後に点滴静注し、以後 4 週間の間隔で投与する。」である。ベンリスタ皮下注製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 1 週間の間隔で皮下注射する。」である。

結果（つづき）

安全性
52 週における治験薬との因果関係がある有害事象の発現割合は、プラセボ群 23%、10mg/kg 群 29%であった。

治験薬との因果関係がある有害事象（いずれかの群で 1%以上に発現）（Safety 集団）

SOC PT	プラセボ群 235 例 n（%）	10mg/kg 群 470 例 n（%）
有害事象発現例数	55（23.4）	136（28.9）
感染症および寄生虫症	28（11.9）	83（17.7）
上気道感染	6（2.6）	19（4.0）
帯状疱疹	7（3.0）	11（2.3）
鼻咽頭炎	3（1.3）	10（2.1）
細菌性尿路感染	2（0.9）	10（2.1）
ウイルス性上気道感染	3（1.3）	9（1.9）
尿路感染	3（1.3）	5（1.1）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8（3.4）	13（2.8）
咳嗽	5（2.1）	10（2.1）
一般・全身障害および投与部位の状態	5（2.1）	13（2.8）
発熱	2（0.9）	6（1.3）
臨床検査	8（3.4）	10（2.1）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	7（1.5）
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3（1.3）	3（0.6）
心臓障害	2（0.9）	9（1.9）
動悸	2（0.9）	5（1.1）

MedDRA 18.1/J 18.1
注：ベリムマブ投与後に発現した有害事象のみを集計した。

治験薬との因果関係がある重篤な有害事象はプラセボ群 3.8%、10mg/kg 群 4.0%に発現した。いずれかの群で 1%超に発現した治験薬と因果関係がある重篤な有害事象はなかった。

21）社内資料：SLE 患者を対象とした国際共同第 III 相二重盲検並行群間比較試験（点滴静注用製剤、BEL113750 試験）

参考文献：Zhang F，et al.：Ann Rheum Dis. 2018；77（3）：355-363.

ベンリスタ点滴静注用製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び 5 歳以上の小児にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 10mg/kg を初回、2 週後、4 週後に点滴静注し、以後 4 週間の間隔で投与する。」である。ベンリスタ皮下注製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 1 週間の間隔で皮下注射する。」である。

〈皮下注製剤〉

第 III 相国際共同臨床試験（BEL112341 試験：BLISS-SC 試験）[22)]

目的：全身性エリテマトーデス（SLE）患者にベリムマブ 200mg を 51 週間皮下投与したときの有効性及び安全性を評価する。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験（52 週間）
対象	疾患活動性を有する成人 SLE 患者 836 例（日本人 29 例）
主な登録基準	・米国リウマチ学会基準に基づき SLE と臨床診断された疾患活動性を有する患者（スクリーニング時の SELENA SLEDAI スコア 8 点以上） ・自己抗体検査で 2 回の陽性判定（スクリーニング期で 2 回陽性、もしくは過去 1 回の陽性歴とスクリーニング期で 1 回陽性）を受けた患者。陽性判定基準は ANA 力価 80 倍以上及び/又は抗 dsDNA 抗体 30IU/mL 以上とした。 ・初回投与の 30 日以上前から、次の SLE 治療を単独又は併用で安定的に受けている患者：ステロイド（プレドニゾロン換算で、併用では 0～40mg/日、単独では 7.5～40mg/日）、抗マラリア薬、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、免疫抑制薬（メトトレキサート、アザチオプリン、レフルノミド、ミコフェノール酸、カルシニューリン阻害薬、シロリムス、シクロホスファミド経口剤、6-メルカプトプリン、ミゾリビン、サリドマイド）。
主な除外基準	・急性期治療を必要とする重症ループス腎症又は重症急性ループス腎炎を合併している患者 ・中枢神経系ループスを合併している患者 ・妊娠している患者 ・他の治験薬［非生物学的製剤（Day 0 前 60 日以内）、生物学的製剤（1 年以内）］、アバタセプト（1 年以内）、抗 TNF 療法、シクロホスファミド静脈内投与、IL-1 受容体拮抗薬（anakinra）、免疫グロブリン静脈内投与、高用量ステロイド（プレドニゾロン 100mg/日超*又は同等薬剤）、血漿交換療法を受けた患者（以上いずれも 3 ヵ月以内）、生ワクチン（1 ヵ月以内）を接種した患者 *：本邦で承認されているプレドニゾロン錠の用量は 1 日 5～60mg である。 ・スクリーニング前のいずれの時点であっても、B 細胞を標的とする治療を受けた患者（米国、英国、スペイン、ポルトガル、スウェーデン及びデンマークの実施医療機関を除く） ・過去 6 ヵ月以内に自殺行為の既往がある患者 ・過去 2 ヵ月以内にコロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）に基づくタイプ 4 又は 5 の自殺念慮の既往がある患者
試験方法	スクリーニング時の SELENA SLEDAI スコア（8～9 点 vs. ≧10 点）、補体（C3 及び/又は C4 の低値 vs. それ以外）及び人種（黒人 vs. その他）で層別化し、二重盲検期では、ベリムマブ 200mg 又はプラセボに 2：1 で無作為に割り付けた。Day 0 から 51 週時まで週 1 回、盲検下で皮下投与した。二重盲検期を完了した患者（51 週間の投与後、52 週時の最終評価を実施）には、ベリムマブ 200mg を週 1 回非盲検下で 6 ヵ月間継続皮下投与するオープンラベル期への移行を可能とした。オープンラベル期のベースラインは、ベリムマブ投与開始直前の利用可能な値とした。二重盲検期のプラセボ群でベリムマブ投与に切り替えた患者（プラセボ-200mg 群）のベースラインは二重盲検期の最終時点（52 週時）とし、二重盲検期のベリムマブ群で引き続きベリムマブを継続投与した患者（200mg-200mg 群）のベースラインは二重盲検期の Day 0 とした。 患者は、投与 1 回目（Day 0）及び 2 回目（Day 7）は医療機関の直接の監督下でプレフィルドシリンジ製剤を用いて自己投与し、それ以降は自宅で自己投与した。自己投与ができない患者については、介護者（介助者）等が皮下投与した。なお、治験薬は腹部又は大腿部（左右）に交互に皮下投与した。 なお、投与期間中、他の生物製剤又はシクロホスファミド静注剤の使用は禁止した。

ベンリスタ点滴静注用製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び 5 歳以上の小児にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 10mg/kg を初回、2 週後、4 週後に点滴静注し、以後 4 週間の間隔で投与する。」である。ベンリスタ皮下注製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 1 週間の間隔で皮下注射する。」である。
anakinra は本邦未承認（2022 年 3 月現在）。

<table>
<tr><td>主要評価項目</td><td>52 週時の SRI レスポンダー率（SRI レスポンダーの割合）。以下の 3 項目（ベースラインと評価時点の比較）を全て満たす患者を SRI レスポンダーと定義した。
・SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善（減少）
・PGA の悪化なし（スコアの増加が 0.30 点未満）
・BILAG でカテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ない</td></tr>
<tr><td>副次的評価項目</td><td>有効性
二重盲検期
・初回の重度 SLE flare（SFI で定義）が発現するまでの時間（52 週間）
・40～52 週時を通してステロイド 1 日平均量がベースラインから 25%以上減少して 7.5mg/日以下となった患者の割合
オープンラベル期
・SRI レスポンス（オープンラベル期 24 週時/中止時）
・SLE flare（SFI で定義）（オープンラベル期開始時から 24 週時まで）
・ステロイド（オープンラベル期 24 週時/中止時）</td></tr>
<tr><td>結果</td><td>有効性
二重盲検期
・52 週時の SRI レスポンダー率
主要評価項目である 52 週時の SRI レスポンダー率はベリムマブ 200mg 群（61%）がプラセボ群（48%）に比べて高く、ベリムマブ 200mg 群のプラセボ群に対する SRI レスポンダーのオッズは統計学的に有意に高かった（オッズ比 1.68、95%信頼区間：1.25-2.25、p=0.0006（ロジスティック回帰分析））。日本人集団（プラセボ群 16 例、本剤 200mg 群 13 例）の 52 週時の SRI レスポンダー率は、プラセボ群で 75%、本剤 200mg 群で 54%であったが、ベースライン時の層別因子も含めたロジスティック回帰モデルを用いた 52 週時の SRI レスポンダー率のオッズ比（95%信頼区間）は 1.02（0.14-7.65）であった。

52 週時の SRI レスポンダー率（ITT 集団）
<table>
<tr><td colspan="3">全体集団</td></tr>
<tr><td></td><td>プラセボ群
280 例</td><td>200mg 群
556 例</td></tr>
<tr><td>SRI レスポンダー[1]、n/n（%）</td><td>135/279（48.4）</td><td>340/554（61.4）</td></tr>
<tr><td>プラセボ群との差、%</td><td>－</td><td>12.98</td></tr>
<tr><td>プラセボ群とのオッズ比（95%CI）[2]</td><td>－</td><td>1.68（1.25，2.25）</td></tr>
<tr><td>p 値[2]</td><td>－</td><td>0.0006</td></tr>
<tr><td colspan="3">日本人集団</td></tr>
<tr><td></td><td>プラセボ群
16 例</td><td>200mg 群
13 例</td></tr>
<tr><td>SRI レスポンダー[1]、n/n（%）</td><td>12/16（75.0）</td><td>7/13（53.8）</td></tr>
<tr><td>プラセボ群との差、%</td><td>－</td><td>-21.15</td></tr>
<tr><td>プラセボ群とのオッズ比（95%CI）[2]</td><td>－</td><td>1.02（0.14，7.65）</td></tr>
<tr><td>p 値[2]</td><td>－</td><td>0.9876</td></tr>
</table>
1. ITT 集団のうち 3 例がベースラインの PGA 評価がなかったため SRI の評価には含めなかった。
2. オッズ比（95%信頼区間）及び p 値は、共変量として投与群、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、ベースラインの補体（C3 及び/又は C4 の低値 vs. それ以外）及び人種（黒人 vs. その他）を用いたロジスティック回帰モデルにてベリムマブ 200mg 群とプラセボ群を比較した（日本人集団では人種を共変量に含めない）。</td></tr>
</table>

ベンリスタ点滴静注用製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び 5 歳以上の小児にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 10mg/kg を初回、2 週後、4 週後に点滴静注し、以後 4 週間の間隔で投与する。」である。ベンリスタ皮下注製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 1 週間の間隔で皮下注射する。」である。

結果（つづき）

・初回の重度 SLE flare（SFI で定義）が発現するまでの時間
重度 SLE flare の発現率は、ベリムマブ 200mg 群で 10.6%、プラセボ群で 18.2%であり、ベリムマブ 200mg 群の重度 SLE flare の発現リスクはプラセボ群に比べて 49%低減された（ハザード比 0.51、95%信頼区間：0.35-0.74、p=0.0004、Cox 比例ハザードモデル）。いずれの群でも重度の SLE flare が発現した患者数が少なく、発現するまでの時間の推定値は算出できなかった。なお、重度 SLE flare の発現例における初回の重度 SLE flare が発現するまでの日数（中央値）は、ベリムマブ 200mg 群（171.0 日）がプラセボ群（118.0 日）に比べて長かった。

・40～52 週時のステロイドの減量
ベースライン時のステロイド平均投与量（プレドニゾロン換算）が 7.5mg/日超であった患者（503/836 例、60.2%）を対象として、ステロイド平均投与量が 40～52 週時を通してベースラインから 25%以上減量して 7.5mg/日以下となった患者割合を評価した。ベリムマブ 200mg 群（18%）ではプラセボ群（12%）に比べてその患者割合が高かったが、オッズ比に統計学的に有意な差は示せなかった（オッズ比 1.65、95%信頼区間：0.95-2.84、p=0.0732、ロジスティック回帰分析）。

ステロイド平均投与量が 40～52 週時を通してベースラインから 25%以上減量して 7.5mg/日以下となった患者（ITT 集団）

	プラセボ群 280 例	200mg 群 556 例
ステロイドの平均投与量がベースラインから 25%以上減量して 7.5mg/日以下となった患者 [1]、n/n（%）	20/168（11.9）	61/335（18.2）
プラセボ群との差、%		6.30
プラセボ群とのオッズ比（95%CI）[2]		1.65（0.95，2.84）
p 値 [2]		0.0732

注：ステロイド平均投与量（mg/日）はプレドニゾロンで換算した。
1. ベースラインのステロイド平均投与量が 7.5mg/日超（プレドニゾロン換算）であった患者を分母とする。
2. オッズ比（95%信頼区間）及び p 値は、共変量として投与群、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（≦9 vs. ≧10）、ベースラインの補体（C3 及び/又は C4 の低値 vs. それ以外）及び人種（黒人 vs. その他）を用いたロジスティック回帰モデルにてベリムマブ 200mg 群とプラセボ群を比較した。

オープンラベル期
二重盲検期からオープンラベル期へ移行した患者の内訳は、プラセボ-200mg 群が 206 例、200mg-200mg 群が 456 例であった。日本人は 26 例であり、その内訳は、プラセボ-200mg 群 16 例、200mg-200mg 群 10 例であった。
・SRI レスポンダー率
オープンラベル期 24 週時／終了時の SRI レスポンダー率は、プラセボ-200mg 群で 16.1%、200mg-200mg 群で 76.3%であった。

24 週時／終了時の SRI レスポンダー率（ITT 集団）

	プラセボ-200mg 群 206 例	200mg-200mg 群 456 例	合計 662 例
SRI レスポンダー、n/n（%）	23/143（16.1）	332/435（76.3）	355/578（61.4）

注．次の患者は SRI／その構成要素の評価に含めなかった。ベースラインの PGA 評価がなかった 200mg-200mg 群の 1 例、ベースラインの SELENA SLEDAI スコアが 4 未満であった 200mg-200mg 群の 2 例とプラセボ-200mg 群の 55 例、来院せず又は SRI の構成要素の欠測があった 200mg-200mg 群の 18 例とプラセボ-200mg 群の 8 例。

ベンリスタ点滴静注用製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び 5 歳以上の小児にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 10mg/kg を初回、2 週後、4 週後に点滴静注し、以後 4 週間の間隔で投与する。」である。ベンリスタ皮下注製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 1 週間の間隔で皮下注射する。」である。

結果（つづき）	・初回の重度 SLE flare（SFI で定義）を発現した患者割合 24 週間のオープンラベル期に重度 SLE flare（SFI で定義）を発現した患者割合は、両群合わせた全体で 2.1%であった（プラセボ-200mg 群 1.0%、200mg-200mg 群 2.6%）。 ・ステロイド投与量のベースラインからの変化 オープンラベル期 24 週時／終了時において、ステロイド 1 日投与量は全体としてベースラインから減量していた。ステロイド 1 日投与量のベースラインからの平均変化量は、両群合わせた全体で-1.6mg/日であった（プラセボ-200mg 群で-0.1mg/日、200mg-200mg 群で-2.3mg/日）。 ・ステロイド投与量のベースラインからの減量又は増量 オープンラベル期 24 週時／終了時のステロイド 1 日投与量が、ベースラインから減量した患者割合は 25.3%であり、ベースラインから増量した患者割合は 4.2%であった。 ・ステロイド投与量の 7.5mg/日以下への減量又は 7.5mg/日超への増量 ステロイド平均投与量がベースラインに 7.5mg/日超であった患者のうち、オープンラベル期 24 週時／終了時に 7.5mg/日以下に減量した患者割合は、両群合わせた全体で 20.4%であった。また、ステロイド平均投与量がベースラインに 7.5mg/日以下であった患者のうち、オープンラベル期 24 週時／終了時に 7.5mg/日超に増量した患者割合は、両群合わせた全体で 3.9%であった。

ベンリスタ点滴静注用製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び 5 歳以上の小児にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 10mg/kg を初回、2 週後、4 週後に点滴静注し、以後 4 週間の間隔で投与する。」である。ベンリスタ皮下注製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 1 週間の間隔で皮下注射する。」である。

結果（つづき）

安全性

二重盲検期

治験薬との因果関係がある有害事象は、プラセボ群で 26%、ベリムマブ 200mg 群で 31%にみられた。最も発現割合の高かったのは帯状疱疹（プラセボ群 3.2%、ベリムマブ 200mg 群 2.9%、以下同順）であった。プラセボ群に比べてベリムマブ 200mg 群で高かった事象は、ウイルス性上気道感染、細菌性尿路感染、鼻咽頭炎、注射部位疼痛、注射部位紅斑、好中球減少症などであった。

いずれかの群で 1%以上にみられた治験薬との因果関係がある有害事象（ITT 集団）

SOC PT	プラセボ群 280 例 n（%）	200mg 群 556 例 n（%）
治験薬との因果関係がある有害事象発現例数	73（26.1）	173（31.1）
感染症および寄生虫症	53（18.9）	104（18.7）
帯状疱疹	9（3.2）	12（2.2）
ウイルス性上気道感染	4（1.4）	16（2.9）
細菌性尿路感染	4（1.4）	15（2.7）
鼻咽頭炎	4（1.4）	13（2.3）
細菌性上気道感染	3（1.1）	10（1.8）
細菌性気管支炎	3（1.1）	6（1.1）
上気道感染	4（1.4）	4（0.7）
口腔ヘルペス	4（1.4）	2（0.4）
細菌性肺炎	3（1.1）	0
一般・全身障害および投与部位の状態	10（3.6）	35（6.3）
注射部位疼痛	1（0.4）	9（1.6）
注射部位紅斑	0	9（1.6）
胃腸障害	13（4.6）	18（3.2）
悪心	8（2.9）	11（2.0）
血液およびリンパ系障害	6（2.1）	17（3.1）
リンパ球減少症	4（1.4）	3（0.5）
好中球減少症	0	6（1.1）
臨床検査	9（3.2）	13（2.3）
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4（1.4）	1（0.2）
神経系障害	6（2.1）	16（2.9）
頭痛	3（1.1）	7（1.3）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6（2.1）	6（1.1）
咳嗽	5（1.8）	2（0.4）
血管障害	4（1.4）	4（0.7）
高血圧	3（1.1）	1（0.2）

MedDRA17.1/J17.1

日本人集団において 2 例以上に発現したベリムマブとの因果関係がある有害事象は、鼻咽頭炎、上気道感染であった。

治験薬との因果関係がある重篤な有害事象は、プラセボ群で 3.9%、ベリムマブ 200mg 群で 2.3%であった。いずれかの群で 1%超に発現した治験薬と因果関係がある重篤な有害事象はなかった。

ベンリスタ点滴静注用製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び 5 歳以上の小児にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 10mg/kg を初回、2 週後、4 週後に点滴静注し、以後 4 週間の間隔で投与する。」である。ベンリスタ皮下注製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 1 週間の間隔で皮下注射する。」である。

結果（つづき）

オープンラベル期

治験薬との因果関係がある有害事象はプラセボ-200mg 群で 13%、200mg-200mg 群で 13%にみられた。最も発現割合が高かった有害事象は、細菌性尿路感染（1.2%）、ウイルス性上気道感染（1.1%）であった。

いずれかの群で 1%以上にみられた治験薬との因果関係がある有害事象（ITT 集団）

SOC PT	プラセボ -200mg 群 206 例 n（%）	200mg-200mg 群 456 例 n（%）	合計 662 例 n（%）
治験薬との因果関係がある有害事象発現例数	26（12.6）	58（12.7）	84（12.7）
感染症および寄生虫症	16（7.8）	39（8.6）	55（8.3）
細菌性尿路感染	0	8（1.8）	8（1.2）
ウイルス性上気道感染	2（1.0）	5（1.1）	7（1.1）
帯状疱疹	2（1.0）	3（0.7）	5（0.8）
胃腸障害	2（1.0）	6（1.3）	8（1.2）
下痢	2（1.0）	1（0.2）	3（0.5）

MedDRA18.0/J18.0

注：オープンラベル期におけるベリムマブ投与後に発現した有害事象のみを集計した。

オープンラベル期において、死亡が 2 例（0.3%）報告された。プラセボ-200mg 群の 1 例は代謝性アシドーシスによる死亡で、200mg-200mg 群の 1 例は肺炎による感染症に関連した急性呼吸不全による死亡であった。いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係はなしと判断された。

2 例以上にみられた重篤な有害事象は、急性腎不全、深部静脈血栓症、腹部膿瘍、呼吸困難、帯状疱疹、肺炎であった。治験責任医師により治験薬との因果関係があると判断された重篤な有害事象の発現割合は 1.4%（プラセボ-200mg 群 1.0%、200mg-200mg 群 1.5%）であった。オープンラベル期の日本人集団において、重篤な有害事象はみられなかった。

22）社内資料：SLE 患者を対象とした国際共同第 III 相二重盲検並行群間比較試験（皮下注製剤、BEL112341 試験）

参考文献：Stohl W，et al.：Arthritis Rheumatol. 2017；69（5）：1016-1027.

2）安全性試験

〈点滴静注用製剤〉

海外第 II 相試験（BEL112626 試験）[23)]

LBSL02 試験で 76 週時までを完了した SLE の患者 296 例を対象とした、多施設共同、非無作為化、非対照、非盲検、継続長期投与試験で、既存の SLE 治療薬に加えてベリムマブ 10mg/kg を 28 日ごとに 1～2 時間かけて静脈内投与した。

治験薬との因果関係がある有害事象は 73%に発現したが、ベリムマブの投与中止に至った患者は 15%であった。重度の有害事象は 49%、重篤な有害事象は 62%で報告された。治験薬との因果関係がある有害事象の発現割合は 0～1 年目（51%）が最も高く、9～10 年目（24%）が最も低かった。全期間の発現割合が 5%を超えた事象は上気道感染（24%）、副鼻腔炎（17%）、尿路感染（15%）、気管支炎（13%）、悪心（13%）、頭痛（12%）、肺炎（8%）、疲労（8%）、下痢（7%）、関節痛（6%）であった。重篤な有害事象、注目すべき有害事象を含む有害事象の 100 人年当たりの発現率からは、試験期間を通して臨床的な懸念は認められなかった。

23）社内資料：第 II 相試験（BEL112626 試験）

参考文献：Merrill JT，et al.：Arthritis Rheum. 2012；64（10）：3364-3373.

参考文献：Ginzler EM，et al.：J Rheumatol. 2014；41（2）：300-309.

ベンリスタ点滴静注用製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び 5 歳以上の小児にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 10mg/kg を初回、2 週後、4 週後に点滴静注し、以後 4 週間の間隔で投与する。」である。ベンリスタ皮下注製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 1 週間の間隔で皮下注射する。」である。

第 III 相国際共同試験（BEL113750 試験オープンラベル期及び BEL114333 試験併合）[24)]

目的：全身性エリテマトーデス（SLE）患者にベリムマブ 10mg/kg を長期間静脈内投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン	多施設共同、非無作為化、非対照、非盲検、継続投与試験
対象	BEL113750 試験（静脈内投与）を完了した患者及び BEL112341 試験（皮下投与）のオープンラベル期を完了した日本人患者 BEL114333 試験：143 例、うち日本人 72 例 [1] （1．BEL113750 試験のオープンラベル期及び BEL114333 試験としては 564 例を登録）
主な登録基準	・BEL113750 試験の二重盲検期の 48 週時までを完了した患者、又は BEL112341 試験のオープンラベル期を完了した日本人患者 ・BEL113750 試験二重盲検期から移行した患者は、その最終の静脈内投与（48 週時）の 4 週間後（最短で 2 週間後、最長で 8 週間後）に本試験での初回投与ができる ・BEL112341 試験から移行した患者は、その最終の皮下投与（オープンラベル期の 23 週時）の 1 週間後（最長で 2 週間後）に本試験での初回投与ができる
主な除外基準	・重大で不安定又はコントロール不良の急性又は慢性疾患の臨床症状（SLE に起因するものを除く）が認められる患者 ・第 III 相の先行試験で発現した有害事象が患者にリスクを与える可能性がある場合 ・組み入れに適切でないと判断される他の内科的疾患（心肺疾患など）、臨床検査値異常、又は状態（静脈内投与が困難）
試験方法	全例が 28 日間隔でベリムマブ 10mg/kg を静脈内投与した。
主要評価項目	各評価時点（各年の 24 週時及び 48 週時）における SRI レスポンダー率。SRI レスポンダーは、以下の 3 項目（ベースラインと評価時点の比較）を全て満たす患者と定義した。 ・SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善（減少） ・医師による PGA の悪化なし（スコアの増加が 0.3 点未満） ・BILAG でカテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ない
副次的評価項目	SELENA SLEDAI、PGA、BILAG、modified SELENA SLEDAI SLE Flare Index（SLE Flare Index）、ステロイド投与量、腎症 Flare、尿蛋白 バイオマーカー：免疫グロブリン（IgG）、補体、抗 dsDNA 抗体

ベンリスタ点滴静注用製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び 5 歳以上の小児にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 10mg/kg を初回、2 週後、4 週後に点滴静注し、以後 4 週間の間隔で投与する。」である。ベンリスタ皮下注製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 1 週間の間隔で皮下注射する。」である。

結果	安全性 重篤な有害事象は 77 例（14%）に 110 件発現した。110 件のうち最も多く発現した重篤な有害事象の器官別大分類（SOC）は「感染症および寄生虫症」（24 件）であり、次いで「腎および尿路障害」（13 件）、「傷害、中毒および処置合併症」（12 件）であった。110 件の重篤な有害事象の転帰は、回復が 88 件、回復（後遺症あり）が 10 件、報告時点で軽快が 8 件、報告時点で未回復が 2 件であった。 患者の 1%超に発現した重篤な有害事象はループス腎炎（1.2%）と骨壊死（1.1%）であった。 110 件のうち、治験責任医師により 27 件は因果関係があると判定された。治験薬との因果関係があると判定された重篤な有害事象で最も多かったのはループス腎炎（2 例）と肺炎（2 例）であり、この他は全て 1 例のみの発現であった。 日本で組み入れられた 72 例のうち、71 例が日本人であった。このうち、23 件で重篤な有害事象が発現した。死亡に至ったのは 1 例であった（心内膜炎、治験薬との因果関係なし）。治験薬との因果関係があると判定された重篤な有害事象は、回転性めまい、尿崩症、異型肺炎、蜂巣炎、皮膚エリテマトーデス、サルモネラ菌性胃腸炎、尿中蛋白陽性、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各 1 件であった。尿崩症以外は回復した。また、1 件の妊娠が報告された。 死亡 死亡に至った重篤な有害事象は 2 例（感染性の心内膜炎、偶発的な転倒）で報告されたが、いずれも治験薬との因果関係はないと判定された。

安全性データベース：2016 年 3 月 8 日カットオフデータ

24）社内資料：第 III 相試験（BEL113750 試験オープンラベル期及び BEL114333 試験併合）

海外第 III 相試験（BEL112233 試験）[25)]

BEL110751 試験で 72 週時までを完了した SLE 患者 268 例を対象とした、多施設共同、非無作為化、非対照、非盲検、継続長期投与試験で、既存の SLE 治療薬に加えてベリムマブ 1mg/kg 又は 10mg/kg を 28 日ごとに 1 時間かけて静脈内投与した。

治験薬との因果関係がある有害事象は 54%に発現した。治験薬との因果関係がある有害事象の年ごとの発現割合は 0～1 年目（33%）から 6～7 年目（10%）にかけて低下した。全期間の発現割合が 5%を超えた事象は上気道感染（8.2%）、ウイルス性上気道感染（7.8%）、細菌性尿路感染（7.5%）、細菌性上気道感染（7.1%）、悪心（5.6%）、副鼻腔炎（5.6%）、尿路感染（5.2%）であった。重篤な有害事象、注目すべき有害事象を含む有害事象の 100 人年当たりの発現率からは、試験期間を通して臨床的な懸念は認められなかった。先行試験で認められた、SF-36 による QOL の改善が長期にわたり維持された。

25）社内資料：第 III 相試験（BEL112233 試験）

参考文献：Furie RA，et al.：Arthritis Rheumatol．2018；70（6）：868-877.

海外第 III 相試験（BEL112234 試験）[26)]

BEL110751 試験で 72 週の来院時まで、又は BEL110752 試験で 48 週の来院時までを完了し、BEL110751 又は BEL110752 試験の治験薬最終投与（ベリムマブ又はプラセボ）から 4 週間後（最短 2 週間後、最大 8 週間後）に本試験でのベリムマブの初回投与を受けることができる SLE 患者 735 例を対象とした、多施設共同、非無作為化、非対照、非盲検、継続長期投与試験で、既存の SLE 治療薬に加えてベリムマブ 1mg/kg 又は 10mg/kg を 28 日ごとに 1 時間かけて静脈内投与した。

ベンリスタ点滴静注用製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び 5 歳以上の小児にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 10mg/kg を初回、2 週後、4 週後に点滴静注し、以後 4 週間の間隔で投与する。」である。ベンリスタ皮下注製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 1 週間の間隔で皮下注射する。」である。

治験薬との因果関係がある有害事象は 40%に発現したが、ベリムマブの投与中止に至った患者は 9%であった。重度の有害事象は 18%、重篤な有害事象は 31%で報告された。本試験での死亡例は 10 例（1.4%）であった。治験薬との因果関係がある有害事象の年ごとの発現割合は経時的に低下し続け、0～1 年目では 26%であったが 6～7 年目では 3%であった。
治験薬との因果関係がある有害事象のほとんどにおいて、全期間の発現割合は 2%以下であった。全期間の発現割合が 2%を超えた事象は頭痛（4.4%）、インフルエンザ（3.7%）、鼻咽頭炎（3.5%）、帯状疱疹（3.4%）、低血圧（2.9%）、尿路感染（2.6%）、口腔ヘルペス（2.4%）、下痢（2.2%）及び悪心（2.2%）であった。
重篤な有害事象、注目すべき有害事象を含む有害事象の 100 人年当たりの発現率からは、試験期間を通して臨床的な懸念は認められなかった。

26）社内資料：第 III 相試験（BEL112234 試験）

〈皮下注製剤〉
該当資料なし

(5) 患者・病態別試験
該当資料なし

(6) 治療的使用
1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容
該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要
〔成人〕
製造販売承認時（2017 年 9 月）の承認条件により、特定使用成績調査（全例調査）を実施する。
承認条件：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。

目的	本剤の使用実態下における長期の安全性及び有効性に関する情報の収集、評価
調査対象	本剤が投与された全症例（小児用量の承認取得以降に本剤が投与開始された 15 歳未満の症例を除く）を対象とする。目標症例数：安全性解析対象症例として 600 例。
調査期間	本剤の発売日～調査票回収対象とする症例の観察期間（追跡調査を実施している場合は、追跡調査期間）終了 3 ヵ月後又は承認条件解除日のいずれか遅い方（調査票回収対象は、2018 年 10 月 31 日までに本剤が投与開始された症例とし、2018 年 11 月 1 日以降に投与開始された症例の調査票回収は必要に応じて実施する。）
観察期間	観察期間は、本剤投与開始日から 52 週間とする。また、観察期間終了時点で本剤の投与を継続している症例について、可能な限り 2 年間の追跡調査を実施し、死亡に至った有害事象、重篤な感染症、進行性多巣性白質脳症（以下、PML）、悪性腫瘍の発現状況を確認する。なお、本剤投与を中止・終了した場合は、投与中止・終了時点までを観察期間とする。

ベンリスタ点滴静注用製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び 5 歳以上の小児にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 10mg/kg を初回、2 週後、4 週後に点滴静注し、以後 4 週間の間隔で投与する。」である。ベンリスタ皮下注製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 1 週間の間隔で皮下注射する。」である。

安全性検討事項	以下の項目を安全性検討事項及び重点調査事項と設定し、副作用発現状況等を確認する。 ·重篤な過敏症 ·重篤な感染症（結核、肺炎、ニューモシスティス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む） ·B 型肝炎ウイルスの再活性化 ·PML ·間質性肺炎 ·悪性腫瘍 ·うつ病及び自殺/自傷行為に関連する事象

（「Ⅰ．概要に関する項目　5．承認条件及び流通・使用上の制限事項　（1）承認条件」の項参照）

〔小児〕

製造販売一部変更承認時（2019 年 9 月）の承認条件により、特定使用成績調査（全例調査）を実施する。
承認条件：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。

目的	小児患者を対象とした本剤の使用実態下における長期の安全性及び有効性に関する情報収集、評価
調査対象	本剤が投与された小児患者全症例（目標症例数：安全性解析対象症例として 115 例）
調査期間	小児用量の承認取得から調査票回収対象とする症例の観察期間（追跡調査を実施している場合は、追跡調査期間）終了 3 ヵ月後又は承認条件解除日のいずれか遅い方
観察期間	観察期間は、本剤投与開始日から 52 週間とする。また、観察期間終了時点で本剤の投与を継続している症例について、可能な限り 2 年間の追跡調査を実施し、死亡に至った有害事象、重篤な感染症、進行性多巣性白質脳症（PML）、悪性腫瘍の発現状況を確認する。 なお、本剤投与を中止・終了した場合は、投与中止・終了時点までを観察期間とする。
安全性検討事項	以下の項目を安全性検討事項と設定し、副作用発現状況等を確認する。 ·重篤な過敏症 ·重篤な感染症（結核、肺炎、ニューモシスティス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む） ·B 型肝炎ウイルスの再活性化 ·PML ·間質性肺炎 ·悪性腫瘍 ·うつ病及び自殺/自傷行為に関連する事象

（「Ⅰ．概要に関する項目　5．承認条件及び流通・使用上の制限事項　（1）承認条件」の項参照）

（7）その他

該当資料なし

ベンリスタ点滴静注用製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び 5 歳以上の小児にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 10mg/kg を初回、2 週後、4 週後に点滴静注し、以後 4 週間の間隔で投与する。」である。ベンリスタ皮下注製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 1 週間の間隔で皮下注射する。」である。

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

該当しない

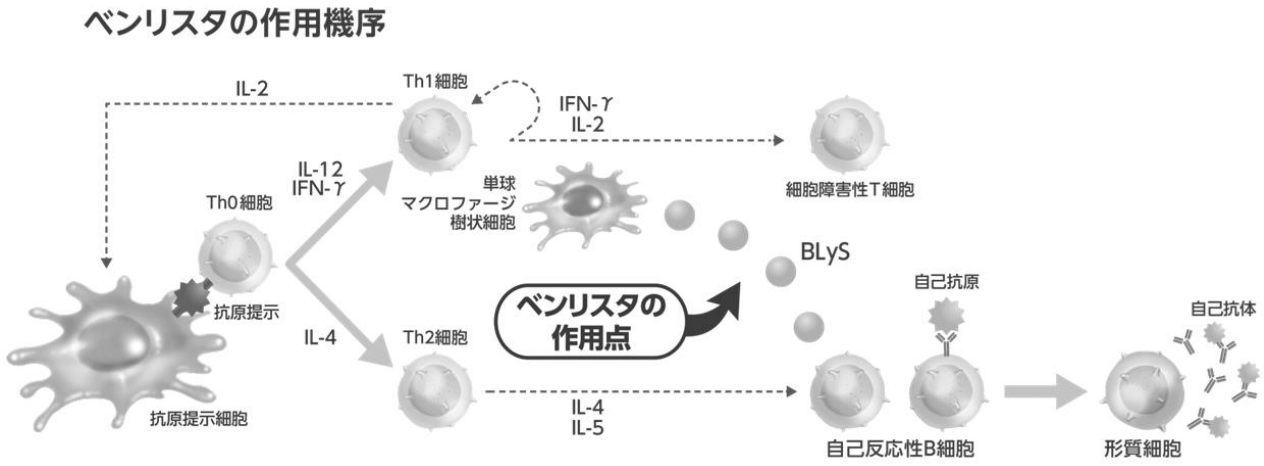
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

BLyS は B 細胞のアポトーシスを抑制し、形質細胞への分化を促進させる蛋白質であり、生理学的に活性型の BLyS は主に可溶型ホモ 3 量体であることが知られている[27)、28)]。可溶型ホモ 3 量体は B 細胞に発現する 3 種類の膜結合型受容体（BR3、TACI 及び BCMA）に結合するが、その中で BLyS の生理活性の発現に重要な受容体は BR3 であり、BR3 との結合を介して B 細胞の分化・生存・抗体産生を促進させ、恒常性を制御している[27)、29)]。

SLE 患者の血清又は血漿中の BLyS 濃度は健康被験者の BLyS 濃度と比較して高く[30)]、BLyS 濃度の上昇と抗 dsDNA 抗体値、IgG 又は IgA 濃度の上昇並びに SELENA SLEDAI 疾患活動性スコアとの間に関連性がみられたことから、BLyS は SLE の病態形成に重要な役割を果たすと考えられている[2)、6)、27)、30)、31)]。

ベリムマブはヒト可溶型BLySに対する特異的な遺伝子組換え完全ヒト型IgG1モノクローナル抗体であり、ヒト可溶型 BLyS に結合し、BLyS の活性を阻害することによって治療効果を発揮すると考えられる。



図表編集協力：田中 良哉先生（産業医科大学医学部 第 1 内科学講座 教授）

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) BLyS に対する結合親和性（*in vitro*）

ヒト BLyS に対する結合親和性を表面プラズモン共鳴法で検討した結果、ベリムマブはヒト可溶型 BLyS に対して高い結合親和性を示した（解離定数（KD）は約 250～274pM）[32)]。

2) ヒト BLyS 受容体と可溶型 BLyS との相互作用の阻害（*in vitro*）

ヒト Fc 領域を融合させた 3 種類のヒト BLyS 受容体（BR3、TACI 及び BCMA）の細胞外ドメインと可溶型 BLyS との結合に対するベリムマブの阻害作用を、表面プラズモン共鳴法により検討した結果、ベリムマブはいずれの BLyS 受容体と可溶型 BLyS との結合に対しても阻害作用を示した（BR3、TACI 及び BCMA に対する IC50 はそれぞれ 69、52 及び 97nM）（表 1）[33)]。

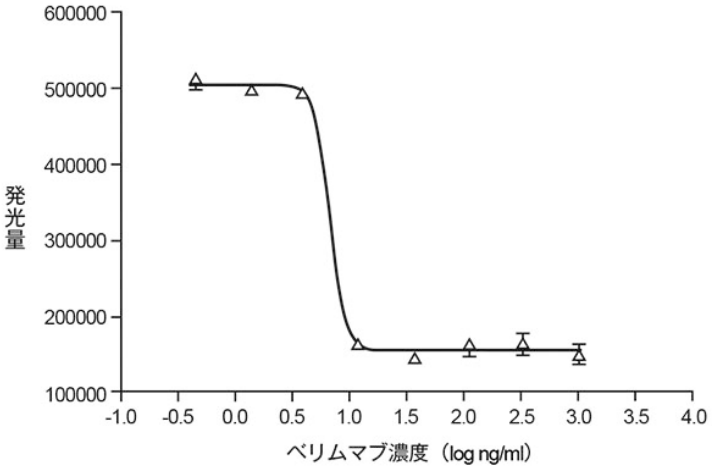
表 1　ヒト BLyS 受容体と可溶型 BLyS との相互作用に対する阻害

受容体	IC50（nM）
BR3	69
TACI	52
BCMA	97

n=1

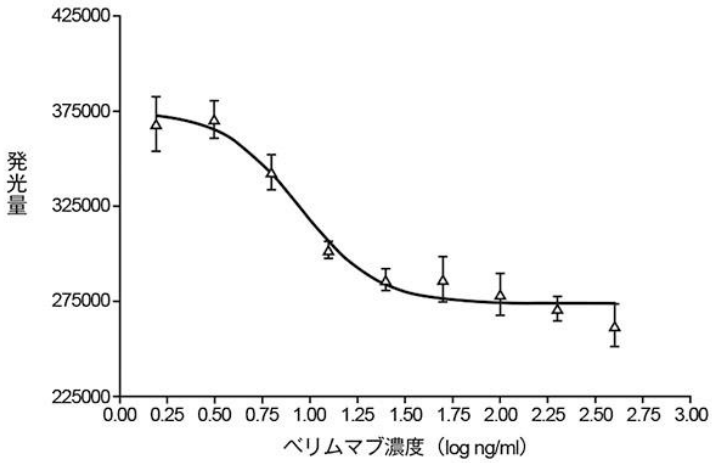
3）BLyS による細胞増殖に対する作用（*in vitro*）

ヒト BLyS による B 細胞刺激因子共存下でのマウス脾細胞増殖に対するベリムマブの影響を検討した結果、ベリムマブはヒト BLyS（2ng/mL）によるマウス脾細胞増殖に対して濃度依存的な抑制作用を示した（IC50 は 0.046nM）（図 1）。また、別の試験ではヒト BLyS による初代培養ヒト B 細胞の増殖に対しても濃度依存的な抑制作用を示した（IC50 は 0.06nM）（図 2）[34)、35)]。



縦軸：発光量（relative luminescence units：RLU）（平均値±標準誤差、n=3）

図 1　ヒト BLyS によるマウス脾細胞増殖に対する抑制作用

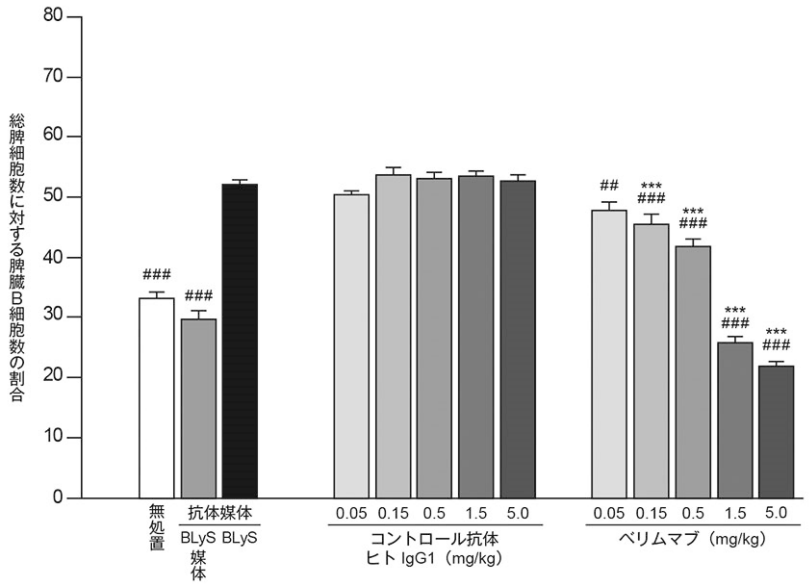


縦軸：発光量（relative luminescence units：RLU）（平均値±標準誤差、n=3）

図 2　ヒト BLyS によるヒト B 細胞増殖に対する抑制作用

ヒト BLyS 投与マウスにおける作用（*in vivo*）

BALB/c マウスにヒト BLyS（0.3mg/kg）を試験 1～4 日目に 1 日 1 回皮下投与し、試験 1 及び 3 日目に種々の用量のベリムマブ（0.05～5mg/kg）又は同じ用量の陰性対照抗体（ヒト IgG1）を静脈内投与したところ、ベリムマブはマウスにおいてヒト BLyS の投与により誘発される影響（脾臓重量、脾臓 B 細胞数の増加、並びに血清中免疫グロブリン（IgA）濃度の増加）に対して抑制作用を示した（図 3：脾臓 B 細胞数に及ぼす影響）[1)]。



縦軸：総脾細胞数に対する脾臓 B 細胞（B220+/ThB+）数の割合（平均値±標準誤差、n=10）
##及び###：p＜0.01 及び p＜0.001 vs BLyS/抗体の媒体群（Pairwise comparison test）
***：p＜0.001 vs 各用量のコントロール抗体（Pairwise comparison test）

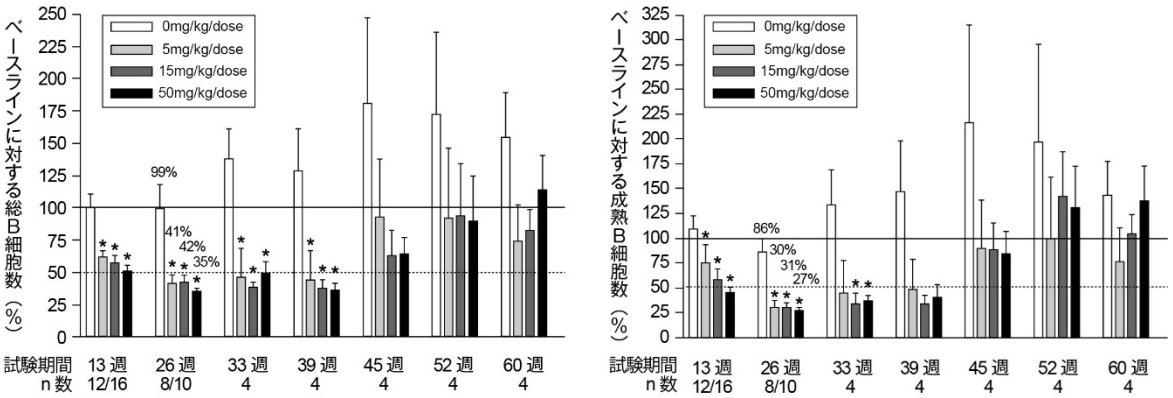
図 3　ヒト BLyS 投与マウスの脾臓 B 細胞数増加に対するベリムマブの抑制作用

4）B 細胞数に及ぼす影響

a）カニクイザル（*in vivo*）

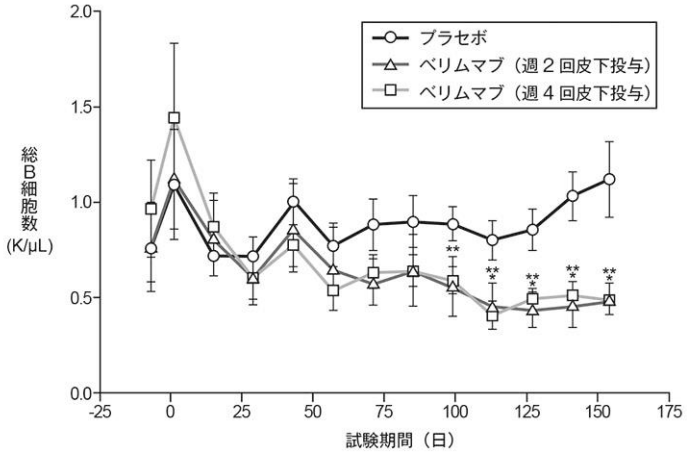
ヒトとカニクイザル可溶型 BLyS のアミノ酸配列の同一性は 98%と高く[34)]、*in vitro* においてベリムマブのカニクイザル可溶型 BLyS に対する結合親和性及び細胞増殖抑制作用はヒト BLyS に対する作用と同程度であることが示されている[1)]。*In vivo* においてベリムマブを長期投与したときの薬理作用を、カニクイザルの反復投与毒性試験（静脈内投与試験：4 週間及び 6 ヵ月間反復投与毒性試験並びに生殖発生毒性試験、皮下投与試験：免疫原性試験）での B 細胞数に及ぼす影響を指標に評価した。

4 週間反復投与毒性試験では 50mg/kg の週 1 回静脈内投与により末梢血の総 B 細胞数に影響はみられなかったが、6 ヵ月間投与試験では 15～50mg/kg の隔週 1 回静脈内投与により試験 26 週で末梢血総 B 細胞数及び成熟 B 細胞数の割合の減少が認められ、休薬期間中の試験 39 週でも減少傾向を示した（図 4）[36)]。末梢血 B 細胞数の減少は、ベリムマブの 5 又は 150mg/kg を隔週 1 回反復静脈内投与した生殖発生毒性試験の母動物及び出生児においても認められた。また、ベリムマブの 1mg/kg を週 2 回又は 4 回 13 週間皮下投与した免疫原性試験においても、末梢血総 B 細胞数の持続的な減少が認められた（図 5）[37)]。投与回数の違いにより B 細胞数の減少の程度に明らかな差はみられなかったが、いずれの投与群においても 9 週間の休薬期間中に B 細胞数の減少は回復しなかった。



平均値±標準誤差（n=12 又は 16）
横軸：試験期間（週）
左図：総 B 細胞数（CD20＋）（%）
右図：成熟 B 細胞数（CD20＋CD21＋）（%）
*：p＜0.05 vs 対照群（Dunnett's test）

図 4　6 ヵ月間反復静脈内投与毒性試験での末梢血 B 細胞数に及ぼす影響



平均値±標準誤差（n=10）
横軸：試験期間（日）
総 B 細胞：CD20+ B cell
*：p＜0.05 vs 週 2 回皮下投与におけるプラセボ群（Dunnett's t-test）
**：p＜0.05 vs 週 4 回皮下投与におけるプラセボ群（Dunnett's t-test）

図 5　13 週間皮下投与毒性試験での末梢血 B 細胞数に及ぼす影響

b）臨床試験

ベリムマブは、SLE 患者を対象とした国際共同及び海外第 III 相臨床試験において、静脈内投与又は皮下投与によりプラセボと比較して B 細胞サブセットの細胞数を減少させた（BEL113750、BEL110751 及び BEL112341 試験、Wilcoxon 検定）[19)、21)、22)]。

(3) 作用発現時間・持続時間

「(2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

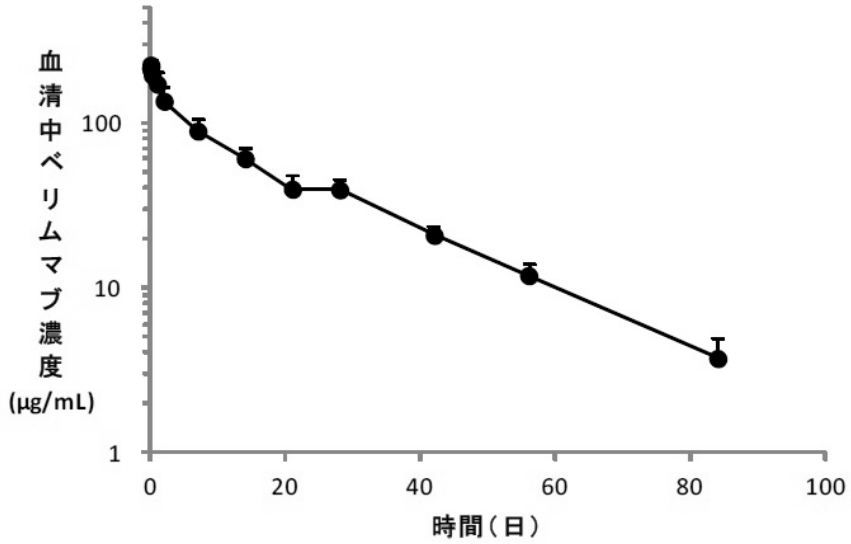
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

〈点滴静注用製剤〉(BEL114243 試験)

1) 日本人成人全身性エリテマトーデス（SLE）患者 4 例に点滴静注用製剤 10mg/kg を単回静脈内投与した際の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった[13)]。



日本人成人 SLE 患者に本剤 10mg/kg を単回静脈内投与した際の
ベリムマブの血清中濃度推移（平均値+標準偏差、4 例）

日本人成人 SLE 患者に本剤 10mg/kg を単回静脈内投与した際の
血清中ベリムマブの薬物動態パラメータ（4 例）

薬物動態パラメータ	幾何平均値（95%信頼区間）
Cmax（μg/mL）	223（193，256）
AUC $_{(0\text{-inf})}$（day・μg/mL）	2814（2104，3763）
分布相の $t_{1/2}$（day）	0.60（0.09，3.98）
消失相の $t_{1/2}$（day）	15.7（9.67，25.5）
CL（mL/day/kg）	3.55（2.66，4.75）
Vss（mL/kg）	76.2（52.4，111）

2) SLE 患者に本剤 10mg/kg を反復静脈内投与した際の母集団薬物動態解析による血清中ベリムマブの薬物動態パラメータの推定値は以下のとおりであった。

本剤 10mg/kg を静脈内投与した際の
定常状態の血清中ベリムマブの薬物動態パラメータ（母集団薬物動態解析）

	日本人成人 SLE 患者（39 例）[1]	外国人成人 SLE 患者（563 例）[2]	小児 SLE 患者（53 例）[3]
Cmax（μg/mL）	275（265-285）	308 （303-314）	315（290-342）
AUC $_{(0-\tau)}$ （day・μg/mL）	2660（2495-2835）	2809（2731-2888）	3012（2695-3367）
消失相の $t_{1/2}$（day）	20.3（19.0-21.7）	18.1（17.7-18.5）	16.4（14.9-18）
CL（mL/day）	201 （186-218）	232 （226-239）	158（143-176）
Vss（mL）	5138 （5022-5258）	5241 （5186-5296）	3521（3164-3918）

幾何平均値（95%信頼区間）

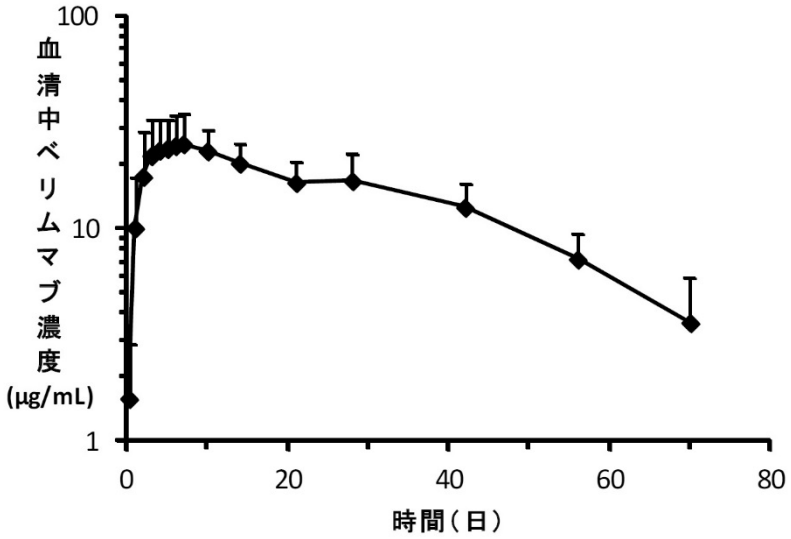
1 BEL113750 試験の薬物動態解析対象の日本人症例

2 BEL110751 試験及び BEL110752 試験の薬物動態解析対象例（本剤 10mg/kg 群）

3 BEL114055 試験（日本人 2 例を含む）

〈皮下注製剤〉（BEL116119 試験）

1）日本人健康成人男性 8 例に、皮下注製剤 200mg を単回皮下投与した際の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった[12)]。



日本人健康成人男性に本剤 200mg を単回皮下投与した際の
ベリムマブの血清中濃度推移（平均値+SD、8 例）

日本人健康成人男性に本剤 200mg を単回皮下投与した際の
血清中ベリムマブの薬物動態パラメータ（8 例）

薬物動態パラメータ	幾何平均値（95%信頼区間）
Cmax（μg/mL）	25.98（19.91，33.91）
tmax（day）[1]	6.50（4.00-14.00）
AUC $_{(0-inf)}$ （day・μg/mL）	1025.2（771.5，1362.4）
$t_{1/2}$（day）	15.94（11.35，22.39）

1. tmax：中央値（範囲）

2) SLE 患者に本剤 200mg を反復皮下投与した際の母集団薬物動態解析による血清中ベリムマブの薬物動態パラメータの推定値は以下のとおりであった[38)]。

本剤 200mg を皮下投与した際の
定常状態の血清中ベリムマブの薬物動態パラメータ（母集団薬物動態解析）

	SLE 患者 （554 例）[1]	日本人 SLE 患者 （13 例）[2]
Cmax（μg/mL）	106（103-109）	117（98.0-140）
tmax（day）	2.52（2.50-2.55）	2.37（2.24-2.52）
AUC $_{(0-\tau)}$（day・μg/mL）	715（693-738）	781（649-939）
消失相の $t_{1/2}$（day）	18.9（18.3-19.4）	14.9（12.3-18.0）
CL（mL/day）	208（201-214）	190（158-228）
Vss（mL）	5133（4973-5298）	3520（2968-4175）

幾何平均値（95%信頼区間）

1 BEL112341 試験の薬物動態解析対象全例

2 BEL112341 試験の薬物動態解析対象の日本人症例

〈点滴静注用製剤から皮下注製剤への切り替え〉（200339 試験）

点滴静注用製剤 10mg/kg を静脈内投与中の SLE 患者（外国人）が最終静脈内投与 1～4 週後に皮下投与（200mg を週 1 回投与）に切り替えたとき、初回皮下投与前の血清中濃度は、平均値［標準偏差］：144.76［91.71］μg/mL、本剤切り替え後の血清中トラフ濃度は、平均値［標準偏差］：120.90［53.12］～136.13［82.37］μg/mL であった[16)]。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

〈点滴静注用製剤〉〈皮下注製剤〉

1) 食事の影響

該当資料なし

2) 併用薬の影響

〔成人〕

母集団薬物動態解析により併用薬の影響を検討した結果、点滴静注用製剤及び皮下注製剤の臨床試験において、ミコフェノール酸モフェチル、アザチオプリン、メトトレキサート、ヒドロキシクロロキン、アスピリンを含む非ステロイド性抗炎症薬及び HMG-CoA 還元酵素阻害薬との併用により、ベリムマブの薬物動態は影響を受けなかった。

点滴静注用製剤の臨床試験では、ステロイド及びアンジオテンシン変換酵素阻害薬との併用により、ベリムマブ点滴静注用製剤のクリアランスのわずかな増加（ステロイドで 6%、アンジオテンシン変換阻害薬で 9%）が認められたが、臨床的に意味のある影響ではないと考えられた。一方、皮下注製剤の臨床試験では、ステロイド及びアンジオテンシン変換酵素阻害薬との併用により、ベリムマブの薬物動態は影響を受けなかった。

ベンリスタ点滴静注用製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び 5 歳以上の小児にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 10mg/kg を初回、2 週後、4 週後に点滴静注し、以後 4 週間の間隔で投与する。」である。ベンリスタ皮下注製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 1 週間の間隔で皮下注射する。」である。

〔小児〕
母集団薬物動態解析により併用薬の影響を検討した結果、BEL114055 試験において、ミコフェノール酸モフェチル、アザチオプリン、メトトレキサート、抗マラリア薬（ヒドロキシクロロキン、クロロキンを含む)、アスピリンを含む非ステロイド性抗炎症薬、ステロイド及びアンジオテンシン変換酵素阻害薬との併用により、ベリムマブの薬物動態は影響を受けなかった。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

〈点滴静注用製剤〉
SLE 患者にベリムマブ点滴静注用製剤を投与した臨床試験成績を用いた母集団薬物動態解析モデルは、1次消失過程を有する線形 2-コンパートメントモデルで最も良好に記述された。

〈皮下注製剤〉
健康成人及び SLE 患者にベリムマブ皮下注製剤を投与した臨床試験成績を用いた母集団薬物動態解析モデルは、一次吸収及び吸収遅延時間を伴う線形 2-コンパートメントモデルによって良好に記述された。

(2) 吸収速度定数

〈点滴静注用製剤〉
該当しない

〈皮下注製剤〉
母集団薬物動態解析により推定された皮下注製剤の吸収速度定数（ka）は、0.235/day であった。

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

母集団薬物動態解析で推定された各製剤のクリアランス及び半減期を以下に示した。

〈点滴静注用製剤〉
本剤 10mg/kg を静脈内に投与後、ベリムマブは二相性を示しながら血清中より消失し、分布相及び消失相の半減期は、成人 SLE 患者でそれぞれ 1.8 日及び 19.4 日、小児 SLE 患者でそれぞれ 0.8 日及び 16.3 日であった。全身クリアランスは、成人 SLE 患者で 217mL/day（体重 65.6kg の場合、3.3mL/day/kg）、小児 SLE 患者で 158mL/day であった。

〈皮下注製剤〉
本剤 200mg 皮下投与後の分布相及び消失相の半減期は 1.1 日及び 18.3 日、全身クリアランスは 204mL/day（体重 67.0kg の場合、3.0mL/day/kg）であった。

ベンリスタ点滴静注用製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び 5 歳以上の小児にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 10mg/kg を初回、2 週後、4 週後に点滴静注し、以後 4 週間の間隔で投与する。」である。
ベンリスタ皮下注製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 1 週間の間隔で皮下注射する。」である。

(5) 分布容積

〈点滴静注用製剤〉

母集団薬物動態解析により推定された本剤 10mg/kg を静脈内投与した後の定常状態時の分布容積は、成人 SLE 患者で 5.3L、小児 SLE 患者で 3.5L であった。

〈皮下注製剤〉

本剤 200mg 皮下投与後の定常状態時の分布容積は、5.0L であった（母集団薬物動態解析）。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

1) 高齢者（母集団薬物動態解析 [a]）[38~40]

65 歳以上に対する投与経験は少ない。母集団薬物動態解析の結果、ベリムマブの薬物動態に年齢は影響しなかった。

2) 小児（母集団薬物動態解析 [a]）[18]

小児 SLE 患者（5～17 歳）の臨床試験において、ベリムマブの薬物動態に年齢は影響しなかった。

3) 腎機能低下者（母集団薬物動態解析 [a]）[38~40]

1）静脈内投与：尿蛋白（2g/24h 以上）又はクレアチニンクリアランス低値の患者では、ベリムマブのクリアランスにわずかな影響が認められた。

2）皮下投与：尿蛋白及びクレアチニンクリアランスは、ベリムマブのクリアランスに顕著な影響を及ぼさなかった。

ベリムマブの腎排泄の寄与は小さいと推定されており、腎機能低下者に対する用量調整は不要であると考えられる。

4) 肝機能低下者

肝機能低下者に対する試験は実施していない。ベリムマブは体内に広く分布する蛋白質分解酵素で分解されることから、肝機能低下者に対する用量調整の必要性は低いと考えられる。

5) その他（母集団薬物動態解析 [a]）[18)、38~40)]（外国人及び日本人データ）

ベリムマブの薬物動態に人種差及び性差は認められていない。ベリムマブ投与時の薬物動態パラメータ推定値を比較した結果は「1. 血中濃度の推移　(2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項 〈点滴静注用製剤〉2)、〈皮下注製剤〉2) 参照。

6）**併用薬の影響**（母集団薬物動態解析 [a]）

臨床試験において、ミコフェノール酸モフェチル、アザチオプリン、メトトレキサート、ヒドロキシクロロキン、アスピリンを含む非ステロイド性抗炎症薬及び HMG-CoA 還元酵素阻害薬との併用により、ベリムマブの薬物動態は影響を受けなかった。

1）静脈内投与：ステロイド及びアンジオテンシン変換酵素阻害薬との併用により、ベリムマブ点滴静注用製剤のクリアランスのわずかな増加が認められた。小児の母集団薬物動態解析では、影響は認められなかった。

2）皮下投与：ステロイド及びアンジオテンシン変換酵素阻害薬との併用により、ベリムマブの薬物動態は影響を受けなかった。

a：以下の 4 つの母集団薬物動態解析により、ベリムマブの薬物動態に影響を及ぼす共変量とその候補因子の影響を検討した。

①静脈内投与における母集団薬物動態解析（HGS1006-POPPK）

②静脈内投与における母集団薬物動態解析（2016N291332_00）：静脈内投与における母集団薬物動態解析（HGS1006-POPPK）のデータセットに、BEL113750 試験の北東アジアの SLE 患者のデータを加えたデータ（1,683 例、8439 時点）をデータセットとした。

③皮下投与における母集団薬物動態解析（RA001550188）

④静脈内投与（小児）における母集団薬物動態解析（BEL114055 試験）：53 例 560 検体のデータ

4. 吸収

〈点滴静注用製剤〉

本剤 10mg/kg 静脈内投与後の定常状態時の Cmax は、成人 SLE 患者で 304μg/mL、小児 SLE 患者で 315μg/mL 、$AUC_{(0\text{-}\tau)}$ は成人 SLE 患者で 3016day・μg/mL、小児 SLE 患者で 3012 day・μg/mL であった（母集団薬物動態解析）。

〈皮下注製剤〉

本剤 200mg 皮下投与後の定常状態時の tmax は 2.6 日、Cmax 及び $AUC_{(0\text{-}\tau)}$ はそれぞれ 108μg/mL 及び 726day・μg/mL であった（母集団薬物動態解析）。また、絶対的生物学的利用率は約 77%であった [12]。

＜参考＞最高血中濃度到達時間

〈点滴静注用製剤〉

日本人健康成人男性 8 例に点滴静注用製剤を静脈内投与したときの tmax は、点滴終了時であった。

〈皮下注製剤〉

日本人健康成人男性 8 例に皮下注製剤 200mg を単回皮下投与したときの tmax（中央値）は、6.5 日であった。また、皮下注製剤 200mg 反復皮下投与後の定常状態時の tmax は 2.6 日（母集団薬物動態解析の推定値）であった。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考＞

妊娠カニクイザル（10～13匹／群）にベリムマブ5及び150mg/kgを妊娠20～22日及び34日に静脈内投与し、その後妊娠175日（最長）まで隔週で静脈内投与したとき、出生児血清、臍帯血及び羊水中にベリムマブが定量され、ベリムマブは胎盤に移行することが示された。臍帯血及び羊水中濃度は母動物血清中濃度のそれぞれ1/4及び1/32～36であった。（「Ⅸ. 非臨床試験に関する項目　2. 毒性試験　(5) 生殖発生毒性試験」の項参照）

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

＜参考＞

妊娠カニクイザル（10匹／群）にベリムマブ5及び150mg/kgを妊娠20～22日及び34日に静脈内投与し、その後妊娠175日（最長）まで隔週で静脈内投与したとき、150mg/kg投与群の2匹で、それぞれ分娩後7及び28日に採取した乳汁中にベリムマブが定量され、ベリムマブは乳汁中に移行することが示された。乳汁中濃度は各母動物血清中濃度のそれぞれ0.14%及び4.3%であった。（「Ⅸ. 非臨床試験に関する項目　2. 毒性試験　(5) 生殖発生毒性試験」の項参照）

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

ベリムマブは高分子化合物であり、主に血中及び細胞外液分画中に分布する。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ベリムマブはヒト型 IgG1 モノクローナル抗体であり、体内に広く分布する蛋白質分解酵素で分解されると推定される。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

ベリムマブは高分子化合物であることから、糸球体ろ過を受けず、腎排泄の寄与は低いと推定される。ベリムマブ 10mg/kg を静脈内に投与後、血清中ベリムマブ濃度は二相性を示しながら血清中より消失した。

母集団薬物動態解析で推定された各製剤のクリアランス及び半減期については「2. 薬物速度論的パラメータ　(4) クリアランス」の項参照。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

ベンリスタ点滴静注用製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人及び 5 歳以上の小児にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 10mg/kg を初回、2 週後、4 週後に点滴静注し、以後 4 週間の間隔で投与する。」である。ベンリスタ皮下注製剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 1 週間の間隔で皮下注射する。」である。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

〈点滴静注用製剤〉

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。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。[11.1.2 参照]

1.2 重篤な感染症

敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な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。[8.2、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、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勘案すること。

〈皮下注製剤〉

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。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。[11.1.2 参照]

1.2 重篤な感染症

敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な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。[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、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勘案すること。

（解説）

1.1 国内外において、本剤を含む免疫抑制を有する生物製剤を使用している患者に重篤な感染症及び悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤の投与により重篤な副作用が発現するおそれがあり、発現した場合には致命的な転帰をたどるおそれがある。そのため、重篤な副作用が発現した場合の緊急時においても十分な対応が可能な医療施設及び医師のもとで投与を行うこと。また、本剤の投与後に副作用が発現した場合には、速やかに主治医に連絡するよう患者に指導すること。

本剤が疾病を完治させる薬剤でないことを患者に十分に説明し、理解が得られた場合、かつ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を行うこと。

1.2 全身性エリテマトーデス（SLE）自体が感染のリスクが高く、免疫抑制薬の使用も感染症のリスクとなる。また、ベリムマブは B-リンパ球刺激因子（BLyS）を抑制し、B 細胞及び免疫グロブリンを減少させるという作用機序を有するため、感染症への感受性を高める可能性がある。
本剤の投与によって免疫機能が低下し、敗血症、肺炎、真菌感染症を含む各種日和見感染症等の重篤な感染症を発現しており、発現した場合には致命的な転帰をたどるおそれがある。本剤投与後は患者の観察を十分に行い、感染症の発現に十分注意すること。

〈点滴静注用製剤〉

特に注目すべき感染症の発現割合（静脈内投与における臨床試験、52 週）

カテゴリー	BEL113750 試験		IV-CRD 試験 [1]			BEL114055 試験	
	プラセボ群 N=235 n（%）	10mg/kg 群 N=470 n（%）	プラセボ群 N=675 n（%）	10mg/kg 群 N=674 n（%）	ベリムマブ併合群 [2] N=1458 n（%）	プラセボ群 N=40 n（%）	10mg/kg 群 N=53 n（%）
感染症発現例数	20（8.5）	36（7.7）	37（5.5）	32（4.7）	76（5.2）	3（7.5）	7（13.2）
重篤	7（3.0）	11（2.3）	5（0.7）	9（1.3）	19（1.3）	1（2.5）	1（1.9）
日和見感染 [3]	5（2.1）	13（2.8）	8（1.2）	9（1.3）	15（1.0）	0	1（1.9）
重篤	2（0.9）	6（1.3）	0	4（0.6）	6（0.4）	0	0
日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）[3]	1（0.4）	3（0.6）	2（0.3）	2（0.3）	4（0.3）	0	0
重篤	0	2（0.4）	0	2（0.3）	2（0.1）	0	0
活動性結核	2（0.9）	2（0.4）	0	0	0	0	1（1.9）
重篤	2（0.9）	2（0.4）	0	0	0	0	0
非日和見性	0	1（0.2）	0	0	0	0	1（1.9）
重篤	0	1（0.2）	0	0	0	0	0
日和見性 [3]	2（0.9）	1（0.2）	0	0	0	0	0
重篤	2（0.9）	1（0.2）	0	0	0	0	0
帯状疱疹	12（5.1）	29（6.2）	25（3.7）	21（3.1）	46（3.2）	3（7.5）	5（9.4）
重篤	2（0.9）	6（1.3）	3（0.4）	3（0.4）	7（0.5）	1（2.5）	1（1.9）
非日和見性	10（4.3）	21（4.5）	19（2.8）	15（2.2）	36（2.5）	3（7.5）	5（9.4）
重篤	2（0.9）	4（0.9）	3（0.4）	1（0.1）	3（0.2）	1（2.5）	1（1.9）
日和見性 [3]	2（0.9）	9（1.9）	6（0.9）	7（1.0）	11（0.8）	0	1（1.9）
重篤	0	3（0.6）	0	2（0.3）	4（0.3）	0	0
敗血症	2（0.9）	1（0.2）	3（0.4）	6（0.9）	12（0.8）	0	0
重篤	2（0.9）	1（0.2）	1（0.1）	6（0.9）	12（0.8）	0	0

1. 海外の第 III 相試験（BEL110751 試験及び BEL110752 試験）及び第 II 相試験（LBSL02 試験）
2. ベリムマブ 1、4、10mg/kg 群の併合。
3. 治験依頼者による判定

〈皮下注製剤〉

特に注目すべき感染症の発現割合（BEL112341 試験、52 週）

カテゴリー	プラセボ群 N=280 n（%）	200mg 群 N=556 n（%）
感染症発現例数	21（7.5）	30（5.4）
重篤	3（1.1）	8（1.4）
日和見感染[1]	1（0.4）	2（0.4）
重篤	0	1（0.2）
日和見感染[1]（結核及び帯状疱疹を除く）	1（0.4）	0
重篤	0	0
活動性結核	2（0.7）	2（0.4）
重篤	1（0.4）	1（0.2）
非日和見性	2（0.7）	1（0.2）
重篤	1（0.4）	0
日和見感染[1]	0	1（0.2）
重篤	0	1（0.2）
帯状疱疹	13（4.6）	18（3.2）
重篤	0	1（0.2）
非日和見性	13（4.6）	17（3.1）
重篤	0	1（0.2）
日和見感染[1]	0	1（0.2）
敗血症	3（1.1）	6（1.1）
重篤	2（0.7）	4（0.7）

1. 治験依頼者による判定。

1.3 SLE に対する世界的な標準薬物治療としては、ステロイド、抗マラリア薬、免疫抑制薬等があり、本邦においては、第一選択薬として多くの場合ステロイドが用いられる。静脈内投与における成人 SLE 患者を対象とした第 III 相国際共同試験（BEL113750 試験）及び海外の第 III 相試験（BEL110751 試験及び BEL110752 試験）、皮下投与における第 III 相国際共同試験（BEL112341 試験）では、既存の SLE 治療薬による標準的な治療を受けている、自己抗体陽性で疾患活動性のある SLE 患者を対象に、有効性及び安全性が検証された。小児を対象とした第 II 相国際共同試験（BEL114055 試験）においても、成人試験と一貫した結果が得られた。

本邦では、現在、ステロイドによる治療が中心となっている。第 II 相及び第 III 相試験では、日本人で最も多く使用されていた既存の SLE 治療薬はステロイドであり、次いで免疫抑制薬が使用されていた。第 II 相及び第 III 相試験では、疾患活動性を有する SLE 患者に対し、既存治療にベリムマブを上乗せして投与することにより疾患活動性の低下等の有効性が示された（「Ⅴ．治療に関する項目　5．臨床成績」の項参照）。

2. 禁忌内容とその理由

〈点滴静注用製剤〉

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。］
2.3 活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある。］［8.3 参照］

〈皮下注製剤〉

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。］
2.3 活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある。］［8.4 参照］

（解説）

2.1 医薬品全般に対する一般的な注意事項である。
本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では本剤の投与により、更に重篤な過敏反応が発現するおそれがある。本剤の投与に際しては問診などを行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある場合には、本剤の投与を行わないこと。

2.2 SLE 自体が感染のリスクが高く、免疫抑制薬の使用も感染症のリスクとなる。本剤は免疫機能に影響を与える可能性があり、重篤な感染症の患者に投与した場合、感染症が更に重篤化し、致命的な経過をたどるおそれがある。このため、重篤な感染症の患者には本剤の投与を行わないこと。

2.3 SLE 患者は結核を含む感染症のリスクが増加する。本剤の静脈内投与における第 II 相国際共同試験（BEL114055 試験）、第 III 相国際共同試験（BEL113750 試験）及び海外の第 III 相試験（BEL110751 試験及び BEL110752 試験）、皮下投与における第 III 相国際共同試験（BEL112341 試験）では患者が活動性結核を発症している場合又はその時点において何らかの慢性感染症に対する治療を受けていた場合は除外した。そのため、本剤による活動性結核の患者への影響は検討されていない。なお、本剤の臨床試験では結核のリスク増加は示されていない。
しかしながら、本剤は免疫抑制作用を有することから、結核に関しても、まれに重篤化し、致命的な経過をたどるおそれがある。このため、活動性結核の患者には本剤の投与を行わないこと。

肺結核及び肺外結核の発現率（52 週）

	IV-CRD 試験 [1]		BEL113750 試験		BEL114055 試験		BEL112341 試験	
	PL 群 (n=675)	BL 群 (n=1458)	PL 群 (n=235)	BL 群 (n=470)	PL 群 (n=40)	BL 群 (n=53)	PL 群 (n=280)	BL 群 (n=556)
肺結核								
肺結核	0	0	0	0	0	1（1.9%）	2（0.7%）	1（0.2%）
結核性胸膜炎	0	0	0	1（0.2%）	0	0	0	0
潜伏結核	0	0	0	0	0	0	1（0.2%）	1（0.2%）
肺外結核								
CNS 結核	0	0	0	0	0	0	0	1（0.2%）
脾結核	0	0	1（0.4%）[2]	0	0	0	0	0
肝結核	0	0	1（0.4%）[2]	0	0	0	0	0
リンパ節結核	0	0	1（0.4%）	0	0	0	0	0
播種性結核	0	0	0	1（0.2%）[3]	0	0	0	0
結核性髄膜炎	0	0	0	1（0.2%）[3]	0	0	0	0

注：PL 群 - プラセボ群、BL 群 - ベリムマブ群
1. 海外の第 III 相試験（BEL110751 試験及び BEL110752 試験）及び第 II 相試験（LBSL02 試験）
2. 脾結核及び肝結核は同じ患者からの報告
3. 播種性結核及び結核性髄膜炎は同じ患者からの報告

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V．2．効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ．4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

〈点滴静注用製剤〉

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤に関連した過敏症の発現が報告されており、重篤又は致命的な経過をたどることがある。また、過敏症反応の発現が遅れて認められる場合がある。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］

8.2 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。［1.2、9.1.1、11.1.2 参照］

8.3 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。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。［2.3、9.1.2 参照］

8.4 本剤投与中は、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、生ワクチン接種は行わないこと。

8.5 本剤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。［15.1 参照］

8.6 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ことがあるので、本剤投与に先立って、肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。［9.1.3 参照］

8.7 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。［9.1.4、11.1.5 参照］

〈皮下注製剤〉

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と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、医師の管理指導の下で実施すること。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し医療機関に連絡するよう患者に指導し、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、安全な廃棄方法について指導すること。

8.2 本剤に関連した過敏症の発現が報告されており、重篤又は致命的な経過をたどることがある。また、過敏症反応の発現が遅れて認められる場合がある。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。［1.2、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。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。［2.3、9.1.2 参照］

8.5 本剤投与中は、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、生ワクチン接種は行わないこと。

8.6 本剤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。［15.1 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ことがあるので、本剤投与に先立って、肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。［9.1.3 参照］

8.8 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。［9.1.4、11.1.5 参照］

（解説）

〈皮下注製剤〉8.1

ベリムマブの皮下注製剤（オートインジェクター［AI］及びシリンジ［PFS］）は、投与時の調製が不要であり、自己投与が可能な製剤である。

投与開始にあたっては、投与時の安全性確認及び投与手技の確認のため、医療施設において医師の監督下で投与を開始すること。また、BEL112341 試験及び 200339 試験では、初回の自己投与前に、適切な治験実施医療機関のスタッフが、治験依頼者から提供される資材を用いて PFS 又は AI による自己投与のトレーニングを患者に対して実施した。初回、2 回目の自己投与は実施医療機関における観察下のもとで投与し、BEL112341 試験では、治験責任（分担）医師が問題ないと判断した場合に、それ以降の投与は実施医療機関外における非観察下での投与を可能とする手順とした。本手順で自己投与の安全性を確認したことから、市販後においても自己投与は、医師が適切と判断した患者に行うことが妥当と判断している。

皮下注製剤の自己投与時における適正使用のために、自己投与前の医師による指導が必須であること、正しい自己投与の方法、副作用情報の報告方法、医師に相談又は報告が必要な事項等の情報を盛り込んだ資材を配布するので、熟読の上、自己投与を開始すること。

「V．治療に関する項目　3．用法及び用量」を参照すること。

使用済みのシリンジ又はオートインジェクターに関しては医療廃棄物である。患者自身が不適切に廃棄することのないよう、医療機関から適切な廃棄方法に関して指導を行い、取扱いには十分注意すること。

〈点滴静注用製剤〉8.1 〈皮下注製剤〉8.2

本剤等のモノクローナル抗体を含む蛋白質製剤の投与時に、過敏症の発現が報告されている。過敏症は重篤又は致命的な経過をたどることがあるので、患者に対して過敏症のリスクがあることを説明し、症状が発現した場合には直ちに処置を受けるよう指導を行うこと。なお、臨床試験において、重篤な過敏症の発現頻度は 1%未満であった。また、過敏症反応の発現が遅れて認められる場合があるため、患者の状態には十分注意すること。

また、多剤アレルギー歴のある患者又は重度の過敏症の既往歴のある患者では過敏症が発現するリスクが増加するおそれがあるので、投与中及び投与後の観察を十分に行うこと。

〈点滴静注用製剤〉8.2 〈皮下注製剤〉8.3

本剤は免疫機能に影響を与える可能性があり、感染症への感受性を高めるおそれがある。臨床試験においても重篤な感染症が認められ、死亡に至った例も報告されている。そのため、本剤の投与においては各種感染症の発現や増悪について十分注意すること。また、投与中に重篤な感染症が発現した場合は速やかに適切な処置を行うこと。

〈点滴静注用製剤〉8.3 〈皮下注製剤〉8.4

免疫抑制作用を有する生物製剤において、結核が発現したとの報告がある。

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、結核の発症には十分に注意すること。患者に結核を疑う症状（2 週間以上持続する咳、体重減少、発熱等）があらわれた場合には、速やかに主治医を受診するよう指導すること。

〈点滴静注用製剤〉8.4 〈皮下注製剤〉8.5

本剤の B 細胞への影響を考慮すると、B リンパ球刺激因子（BLyS）の不活化により液性免疫反応を低下させ、予防接種への反応を阻害する可能性がある。

本剤による生ワクチン接種の影響についてはわかっていないが、本剤の薬理作用により、生ワクチンによる二次感染の可能性を否定できない。本剤投与中は生ワクチンの接種を避けること。

なお、23 価肺炎球菌ワクチン接種に対する本剤の影響を評価した臨床試験（BEL115470 試験）では、23 価肺炎球菌ワクチン接種時に本剤を投与中であった患者と投与していなかった患者ではいずれの血清型においても全体的な免疫応答は同様であった。限られたデータであるが、本剤投与前に接種したワクチンの免疫防御反応に対して本剤が重大な影響を与えないことが示唆されている。

〈点滴静注用製剤〉8.5 〈皮下注製剤〉8.6

SLE 患者では悪性腫瘍の発現に対するリスクが報告されており、また、本剤を含む免疫抑制を有する生物製剤において悪性腫瘍の発現が懸念される。IV-CRD 試験の 52 週時までのデータにおいて、悪性腫瘍の発現割合は 10mg/kg-iv 群 0.4%（3/674 例）、プラセボ iv 群 0.3%（2/675 例）であった。BEL113750 試験の 52 週時までのデータにおいて、悪性腫瘍の発現割合は 10mg/kg-iv 群 0.2%（1/470 例）に対し、プラセボ iv 群ではみられなかった。BEL114055 試験の 52 週時までのデータにおいて、悪性腫瘍の発現はみられなかった。BEL112341 試験の 52 週時までのデータにおいて、悪性腫瘍の発現割合は 200mg-sc 群 0.4%（2/556 例）、プラセボ sc 群 0.4%（1/280 例）であった。本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現には十分に注意すること。

〈点滴静注用製剤〉8.6 〈皮下注製剤〉8.7

本剤の臨床試験*において、B 型肝炎ウイルスの再活性化は報告されていないが、海外市販後に急性 B 型肝炎が報告されている。また、他のモノクローナル抗体薬を投与された 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が認められている。

＊第Ⅲ相試験（BEL110751、BEL110752、BEL113750 及び BEL112341 試験）及び第 II 相試験（BEL114055 試験）では、B 型肝炎表面抗原（HBsAg）が陽性の患者は除外した。BEL112341 試験の日本及び BEL113750 試験では、HBsAg が陰性であるが、B 型肝炎コア抗体（HBcAb）が陽性、又は HBsAg、HBcAb が陰性であるが、B 型肝炎表面抗体（HBsAb）陽性で HBV ワクチン接種歴のない患者も除外した。また、BEL113750 試験の中国では、HBsAg 陰性、HBcAb 陽性であっても、HBV DNA が陰性であれば適格とした。BEL114055 試験では、HBsAg、HBsAb が陰性であっても、HBcAb が陽性の場合はさらに HBV DNA 検査を実施し、陽性の場合は除外した。

BEL113750 試験では、スクリーニング時に HBV コア抗体が陽性だった 78 例が本剤投与群に割付けられたものの、二重盲検期を通していずれの患者でも HBV DNA は検出されず、B 型肝炎の再燃は認められなかった。

<点滴静注用製剤>8.7 <皮下注製剤>8.8

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：精神障害又は気分障害の既往歴がある患者を含む）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た。うつ病、自殺念慮及び自殺企図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。（BEL115467 試験の概要については「8. 副作用　(1) 重大な副作用と初期症状」の項（解説）11.1.5 参照）

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

<点滴静注用製剤>

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。［1.2、8.2、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。［8.3、11.1.2 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。［8.3、11.1.2 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。［8.6 参照］

9.1.4 うつ病、うつ状態又はその既往歴、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。［8.7、11.1.5 参照］

9.1.5 間質性肺炎の既往歴のある患者

定期的に問診を行うなど、注意すること。［11.1.4 参照］

<皮下注製剤>

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。［1.2、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。［8.4、11.1.2 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。［8.4、11.1.2 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］

9.1.4 うつ病、うつ状態又はその既往歴、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。［8.8、11.1.5 参照］

9.1.5 間質性肺炎の既往歴のある患者
定期的に問診を行うなど、注意すること。［11.1.4 参照］

（解説）

9.1.1 本剤が免疫機能に影響し、既存の感染症を増悪、顕在化させるおそれがある。感染症を有する又は疑われる患者に対しては十分な観察を行いながら慎重に投与を行うこと。また、感染症をコントロールできる状態になるまでは投与を控えること。
なお、重篤な感染症の患者への投与は「禁忌」となっている。

9.1.2（1）本剤と同じ免疫機能に影響を与える薬剤で陳旧性結核を再燃させる可能性が知られている。本剤においても結核既感染の患者に対しては、投与中に定期的な胸部 X 線検査等を実施し、結核の発症に注意しながら慎重に投与を行うこと。異常が認められた場合は本剤を中止し適切な処置を行うこと。
なお、活動性結核の患者への投与は「禁忌」となっている。

9.1.2（2）結核既感染の患者では結核症状の顕在化、悪化のおそれがある。このため、本剤においても投与を開始する予定の全ての患者に対して、本剤の投与に先立ち、以下の方法等により結核感染の有無を確認すること。
・結核に関する十分な問診（既往歴等の確認）
・胸部 X 線検査
・ツベルクリン反応検査
・胸部 CT 検査
・インターフェロン-γ遊離試験 等
活動性結核と診断された患者には本剤を投与しないこと。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。
・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 他のモノクローナル抗体薬を投与された 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が認められている。また、海外で本剤点滴静注用製剤の市販後使用例に急性 B 型肝炎が報告されている。
本剤投与に先立って、肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は B 型肝炎の既往感染者に本剤を投与する場合は、定期的に肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うこと。また、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現には十分に注意すること。

9.1.4 SLE 患者では神経精神症状がよく知られており、慢性疾患を有することからうつ病や自殺行為のリスクがある。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に対しては、慎重に投与を行うこと。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：精神障害又は気分障害の既往歴がある患者を含む）が行われた。BEL115467 試験の結果は「8. 副作用　(1) 重大な副作用と初期症状」の項（解説）11.1.5 参照。

〈点滴静注用製剤〉

うつ病及び自殺／自傷の発現割合（静脈投与における臨床試験、52 週）

カテゴリー	BEL113750 試験		IV-CRD 試験 [1]			BEL114055 試験	
	プラセボ群 N=235 n（%）	10mg/kg 群 N=470 n（%）	プラセボ群 N=675 n（%）	10mg/kg 群 N=674 n（%）	ベリムマブ併合群 [2] N=1458 n（%）	プラセボ群 N=40 n（%）	10mg/kg 群 N=53 n（%）
うつ病及び自殺／自傷発現例数	6（2.6）	10（2.1）	56（8.3）	59（8.8）	146（10.0）	4（10.0）	1（1.9）
うつ病 [3]	6（2.6）	9（1.9）	56（8.3）	58（8.6）	145（9.9）	2（5.0）	1（1.9）
重篤	0	0	2（0.3）	4（0.6）	7（0.5）	1（2.5）	0
自殺／自傷 [4]	1（0.4）	1（0.2）	1（0.1）	1（0.1）	3（0.2）	3（7.5）	0
重篤	1（0.4）	1（0.2）	1（0.1）	1（0.1）	2（0.1）	2（5.0）	0

1. 海外の第 III 相試験（BEL110751 試験及び BEL110752 試験）及び第 II 相試験（LBSL02 試験）
2. ベリムマブ 1、4、10 mg/kg 群の併合。
3. MedDRA SMQ（BEL113750 試験：Ver.18.1、IV-CRD 試験：Ver.17.1、BEL114055 試験：Ver.20.1）を一部改変して使用。
4. MedDRA SMQ（BEL113750 試験：Ver.18.1、IV-CRD 試験：Ver.17.1、BEL114055 試験：Ver.20.1）

〈皮下注製剤〉

うつ病及び自殺／自傷の発現割合（BEL112341 試験、52 週）

カテゴリー	プラセボ群 N=280 n（%）	200mg 群 N=556 n（%）
うつ病及び自殺／自傷発現例数	10（3.6）	17（3.1）
うつ病 [1]	10（3.6）	15（2.7）
重篤	0	0
自殺／自傷 [2]	0	2（0.4）
重篤	0	1（0.2）

1. MedDRA SMQ（Ver.17.1）を一部改変して使用。
2. MedDRA SMQ（Ver.17.1）。死亡に至った自殺／自傷はなかった。

9.1.5 間質性肺炎の既往（合併症含む）がある患者では再燃のおそれがあるので、定期的に問診等を行うこと。（「8. 副作用　(1) 重大な副作用と初期症状」の項（解説）11.1.4 参照）

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

〈点滴静注用製剤〉〈皮下注製剤〉

9.4 生殖能を有する者

妊娠を希望する女性については、治療上の有益性と危険性を十分考慮して、本剤投与の継続の可否を慎重に判断すること。また、本剤を中止する場合は、本剤の投与中止後少なくとも 4 ヵ月間までは有効な避妊を行うよう指導すること。［9.5 参照］

（解説）

ヒトにおいて IgG 抗体は妊娠 16 週前後に胎盤関門を通過し始める。4 ヵ月以内にベリムマブの消失半減期の 5 倍以上の期間が経過することから、本剤の投与中止後少なくとも 4 ヵ月間までは有効な避妊を行うよう指導すること。

(5) 妊婦

〈点滴静注用製剤〉〈皮下注製剤〉

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。サルでベリムマブは胎盤を通過することが報告されている。妊娠中のサルに臨床曝露量（AUC）の 0.4 倍に相当するベリムマブを投与した時に、出生児で末梢血 B 細胞数の低値が認められたが、91 日までに回復した。［9.4 参照］

（解説）

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。

サルにおける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では、妊娠サルに 5 及び 150mg/kg のベリムマブを妊娠 20 日から分娩まで（器官形成期とされる妊娠 20～50 日、IgG の胎盤通過がみられる妊娠後期（第 2 及び 3 三半期）の間）2 週間ごとに静脈内投与し、母動物及び出生児を分娩後／生後 1 年間にわたり観察した。その結果、投薬群の胎児及び出生児は胎盤を介して子宮内で本薬の曝露を受けたことが確認されている。150mg/kg 群の胎児及び出生児では妊娠 150 日から生後 91 日まで、母動物では妊娠 20 日～分娩後 91 日まで血清中に本薬が認められた。投薬群の出生児では生後 7 及び 28 日に血中総 B 細胞及び成熟 B 細胞数の低値がみられ、生後 7 及び 91 日には血清 IgM 濃度の低値もみられたが、B 細胞数は生後 91 日、血清 IgM 濃度は生後 182 日に対照群と同程度に回復した。

(6) 授乳婦

〈点滴静注用製剤〉〈皮下注製剤〉

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。サルでベリムマブは乳汁中へ移行することが報告されている。

（解説）

ヒト乳汁中へのベリムマブの移行又は授乳後の新生児におけるベリムマブの全身吸収に関するデータはない。授乳中にベリムマブを使用した際の安全性は確立されていないため、授乳婦においては、母体に対する有益性と乳児への危険性を十分に考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

サルにおける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では、乳汁中の本薬濃度を測定した結果、150mg/kg 群（高用量）の母動物 2 例の乳汁からそれぞれ 1.9 及び 11.7μg/mL の本薬が検出された。

(7) 小児等

〈点滴静注用製剤〉

9.7 小児等

5 歳未満の幼児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈皮下注製剤〉

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。

（解説）

〈点滴静注用製剤〉

ベリムマブの点滴静注用製剤の臨床試験において、5 歳未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。

〈皮下注製剤〉
ベリムマブの皮下注製剤の臨床試験において、18 歳未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者
〈点滴静注用製剤〉〈皮下注製剤〉

9.8 高齢者
患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に、生理機能が低下している。

（解説）
ベリムマブの臨床試験において、65 歳以上のデータは限られている。また、高齢者における SLE は一般的に重度ではなく、活動性が低い場合が多く、自己抗体陽性であることが少ない傾向にある。
一般的に高齢者においては生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら投与すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由
設定されていない

(2) 併用注意とその理由
設定されていない

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状
〈点滴静注用製剤〉

11.1 重大な副作用
11.1.1 **重篤な過敏症**（0.6%）
ショック、アナフィラキシー（血圧低下、蕁麻疹、血管性浮腫、呼吸困難等）等の重篤な過敏症があらわれることがある。また、これらの症状が遅れてあらわれることがあり、この遅発性の反応には、発疹、悪心、疲労、筋肉痛、頭痛及び顔面浮腫等を含むこともある。［8.1 参照］
11.1.2 **感染症**（19.6%）
肺炎、敗血症、結核等の重篤な感染症があらわれることがある。［1.1、1.2、8.2、9.1.1、9.1.2 参照］
11.1.3 **進行性多巣性白質脳症（PML）**（頻度不明）
本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
11.1.4 **間質性肺炎**（0.1%）
発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部 X 線検査、胸部 CT 検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎との鑑別診断（β-D グルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。［9.1.5 参照］
11.1.5 **うつ病**（0.1%）、**自殺念慮**（頻度不明）、**自殺企図**（頻度不明）［8.7、9.1.4 参照］

〈皮下注製剤〉

11.1 重大な副作用

11.1.1 **重篤な過敏症**（頻度不明）

ショック、アナフィラキシー（血圧低下、蕁麻疹、血管性浮腫、呼吸困難等）等の重篤な過敏症があらわれることがある。また、これらの症状が遅れてあらわれることがあり、この遅発性の反応には、発疹、悪心、疲労、筋肉痛、頭痛及び顔面浮腫等を含むこともある。［8.2 参照］

11.1.2 **感染症**（18.7%）

肺炎、敗血症、結核等の重篤な感染症があらわれることがある。［1.1、1.2、8.3、9.1.1、9.1.2 参照］

11.1.3 **進行性多巣性白質脳症（PML）**（頻度不明）

本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.4 **間質性肺炎**（頻度不明）

発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部 X 線検査、胸部 CT 検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎との鑑別診断（β-D グルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。［9.1.5 参照］

11.1.5 **うつ病**（0.4%）**、自殺念慮**（0.2%）**、自殺企図**（頻度不明）［8.8、9.1.4 参照］

（解説）

11.1.1 重篤な過敏症

本剤等のモノクローナル抗体を含む蛋白質製剤の投与時に、過敏症の発現が報告されている。臨床試験において過敏症等の発現が認められ、重篤な事象もまれに発現していることから、過敏症等の発現により死に至る可能性もある。

蕁麻疹などの皮膚症状、消化器症状、呼吸困難などの呼吸器症状等のアナフィラキシー反応の前駆症状がみられた場合には本剤の投与を中止し適切な処置を行うこと。

また、過敏症反応の発現が遅れて認められ、発疹、悪心、疲労、筋肉痛、頭痛及び顔面浮腫等があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに使用を中止し、適切な処置を行うこと。

〈点滴静注用製剤〉

注入後全身性反応の発現割合（静脈内投与における臨床試験、52 週）

カテゴリー	BEL113750 試験		IV-CRD 試験 [1]			BEL114055 試験	
	プラセボ群 N=235 n（%）	10mg/kg 群 N=470 n（%）	プラセボ群 N=675 n（%）	10mg/kg 群 N=674 n（%）	ベリムマブ併合群 [2] N=1458 n（%）	プラセボ群 N=40 n（%）	10mg/kg 群 N=53 n（%）
注入後全身性反応発現例数	32（13.6）	64（13.6）	65（9.6）	80（11.9）	198（13.6）	3（7.5）	4（7.5）
アナフィラキシー反応(アルゴリズム検索）[3]	1（0.4）	4（0.9）	10（1.5）	17（2.5）	31（2.1）	1（2.5）	1（1.9）
重篤で急性の注入後全身性反応／過敏症 [4,5]	0	0	2（0.3）	6（0.9）	12（0.8）	0	0
重篤で非急性の注入後全身性反応／過敏症 [4,5]	0	0	0	0	0	0	0

1. 海外の第 III 相試験（BEL110751 試験及び BEL110752 試験）及び第 II 相試験（LBSL02 試験）
2. ベリムマブ 1、4、10 mg/kg 群の併合。
3. MedDRA SMQ（BEL113750 試験：Ver.18.1、IV-CRD 試験：Ver.17.1、BEL114055 試験：Ver.20.1）を一部改変して使用。
4. 治験依頼者による判定。
5. 急性：治験薬投与後 1 日以内に発現、遅発性及び急性：2～3 日以内に発現、遅発性及び非急性：4～21 日以内に発現。

〈皮下注製剤〉

注射後全身性反応の発現割合（BEL112341 試験、52 週）

カテゴリー	プラセボ群 N=280 n（%）	200mg 群 N=556 n（%）
注射後全身性反応発現例数	25（8.9）	38（6.8）
重篤	0	1（0.2）
アナフィラキシー反応（アルゴリズム検索）[1]	1（0.4）	2（0.4）
重篤で遅発性及び非急性過敏症反応 [2,3]	1（0.4）	0

1. MedDRA SMQ（Ver.17.1）を一部改変して使用。
2. 治験依頼者による判定。
3. 遅発性及び非急性とは、投与 4～21 日後に発現した事象とした。

11.1.2 感染症

本剤は免疫機能に影響を与える可能性があり、感染症への感受性を高めるおそれがある。臨床試験においても重篤な感染症が認められ、死亡に至った例も報告されている。

ステロイド等の免疫抑制薬を併用している場合は特に注意が必要である。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、速やかに適切な処置を行うこと（「1. 警告内容とその理由」の項（解説）1.2 参照）。

11.1.3 進行性多巣性白質脳症（PML）

PML はベリムマブを含む免疫抑制薬を使用する SLE 患者において報告されており、死亡に至る可能性がある疾患である。

本剤の静脈内投与における第 II 相国際共同試験（BEL114055 試験）、第 III 相国際共同試験（BEL113750 試験）及び海外の第 III 相試験（BEL110751 試験及び BEL110752 試験）、皮下投与における第 III 相国際共同試験（BEL112341 試験）からの PML の報告はないが、上記以外の臨床試験及び市販後において少数であるが PML 発現例が報告されており、死亡に至った症例もあった。

本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.4 間質性肺炎

免疫抑制作用を有する生物製剤において間質性肺炎が報告されている。本剤の臨床試験においては、間質性肺炎の発現が認められたが、発現例数は限られている。

本症の急性増悪は致死的となる場合があるので、十分な観察が必要である。発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分注意すること。異常が認められた場合には速やかに胸部 X 線検査、胸部 CT 検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎との鑑別診断（β-D-グルカンの測定等）を考慮に入れ、適切な処置を行うこと。

間質性肺炎の既往（合併症含む）がある患者では再燃のおそれがあるので、定期的に問診等を行うこと。

間質性肺炎の発現状況

静脈内投与試験	有害事象名	プラセボ群 n/N（%）	1mg/kg 群 n/N（%）	10mg/kg 群 n/N（%）
BEL110751	間質性肺疾患	0/275	0/271	1/273（0.4）
	肺線維症	0/275	1/271（0.4）	0/273
	器質化肺炎	1/275（0.4）	0/271	0/273
BEL110752	ループス肺臓炎	0/287	0/288	1/290（0.3）
BEL113750	間質性肺疾患	2/235（0.9）	NA	0/470
	ループス肺臓炎	0/235	NA	1/470（0.2）
BEL114055	関連事象なし			
皮下投与試験	有害事象名	プラセボ群 n/N（%）	－	200mg 群 n/N（%）
BEL112341	肺線維症	1/280（0.4）	NA	0/556
	胞隔炎	0/280	NA	1/556（0.2）

MedDRA 12.0/J 12.0（BEL110751、BEL110752）、MedDRA 17.1/J 17.1（BEL112341）、MedDRA 18.1/J 18.1（BEL113750）
NA：該当せず

11.1.5 うつ病、自殺念慮、自殺企図

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：精神障害又は気分障害の既往歴がある患者を含む）が行われた。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。

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ある。本試験では、精神障害又は気分障害の既往歴がある患者を除外していない。

（結果）SLE 患者 4,003 例（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が、ベリムマブ 10mg/kg を静脈内（IV）投与された患者の 0.7%（15 例）に、プラセボ（IV）を投与された患者の 0.2%（5 例）にそれぞれ認められた。
- 自殺に関連した死亡例は認められなかった。
- 重篤なうつ病に関する有害事象が、ベリムマブ 10mg/kg（IV）を投与された患者の 0.3%（7 例）に、プラセボを投与された患者の 0.1%未満（1 例）にそれぞれ認められた。
- コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）*において、ベリムマブ 10mg/kg（IV）を投与された患者の 2.4%（48 例）に、プラセボを投与された患者の 2.0%（39 例）にそれぞれ自殺念慮又は自殺

行動が認められた。

＊コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）：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。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する。

(2) その他の副作用

〈点滴静注用製剤〉

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満
過　敏　症		血管性浮腫
皮　　膚	発疹	蕁麻疹
そ　の　他	発熱	

（解説）

本剤の第 II 相国際共同試験（BEL114055 試験）、第 III 相国際共同試験（BEL113750 試験）、第 III 相海外試験（BEL110751 試験及び BEL110752 試験）におけるベリムマブ 10mg/kg 群で認められた副作用をもとに、注意喚起が必要と考えられる副作用を記載した。

〈皮下注製剤〉

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満
過　敏　症		血管性浮腫
皮　　膚	注射部位反応	発疹、蕁麻疹
そ　の　他	発熱	

（解説）

本剤の第 III 相国際共同試験（BEL112341 試験）におけるベリムマブ 200mg 群で認められた副作用をもとに、注意喚起が必要と考えられる副作用を記載した。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

〈点滴静注用製剤〉〔成人〕（BEL110751、BEL110752、BEL113750）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	10mg/kg （1033 例）
副作用発現例数（発現率）	345 （33.4%）
感染症および寄生虫症	207 （20.0%）
上気道感染	44 （4.3%）
鼻咽頭炎	20 （1.9%）
尿路感染	20 （1.9%）
帯状疱疹	19 （1.8%）
気管支炎	16 （1.5%）
咽頭炎	14 （1.4%）
細菌性尿路感染	12 （1.2%）
副鼻腔炎	11 （1.1%）
膀胱炎	10 （1.0%）
肺炎	10 （1.0%）
ウイルス性上気道感染	10 （1.0%）
口腔ヘルペス	9 （0.9%）
胃腸炎	8 （0.8%）
インフルエンザ	8 （0.8%）
気道感染	5 （0.5%）
喉頭炎	4 （0.4%）
鼻炎	4 （0.4%）
細菌性上気道感染	4 （0.4%）
無症候性細菌尿	3 （0.3%）
蜂巣炎	3 （0.3%）
感染性下痢	3 （0.3%）
せつ	3 （0.3%）
爪真菌症	3 （0.3%）
口腔カンジダ症	3 （0.3%）
腟感染	3 （0.3%）
急性副鼻腔炎	2 （0.2%）
体部白癬	2 （0.2%）
歯肉炎	2 （0.2%）
麦粒腫	2 （0.2%）
中耳炎	2 （0.2%）
爪囲炎	2 （0.2%）
ウイルス性気道感染	2 （0.2%）
皮下組織膿瘍	2 （0.2%）
歯感染	2 （0.2%）
腹部感染	1 （0.1%）
腹壁膿瘍	1 （0.1%）
四肢膿瘍	1 （0.1%）
細菌性腎盂腎炎	1 （0.1%）
細菌性敗血症	1 （0.1%）
ウイルス性気管支炎	1 （0.1%）
慢性副鼻腔炎	1 （0.1%）
ウイルス性結膜炎	1 （0.1%）
感染性皮膚炎	1 （0.1%）
播種性サイトメガロウイルス感染	1 （0.1%）
播種性結核	1 （0.1%）
感染性小腸結腸炎	1 （0.1%）
大腸菌性敗血症	1 （0.1%）
大腸菌性尿路感染	1 （0.1%）
皮膚真菌感染	1 （0.1%）
細菌性胃腸炎	1 （0.1%）
クロストリジウム菌性胃腸炎	1 （0.1%）
ウイルス性胃腸炎	1 （0.1%）
ヘルペス性皮膚炎	1 （0.1%）
単純ヘルペス	1 （0.1%）
感染性皮膚嚢腫	1 （0.1%）
感染性皮膚潰瘍	1 （0.1%）
感染性大腸炎	1 （0.1%）
ウイルス性喉頭炎	1 （0.1%）
下気道感染	1 （0.1%）
性病性リンパ肉芽腫症	1 （0.1%）
結核性髄膜炎	1 （0.1%）
マイコバクテリア感染	1 （0.1%）
爪床感染	1 （0.1%）
ウイルス性骨髄炎	1 （0.1%）
細菌性中耳炎	1 （0.1%）
骨盤内炎症性疾患	1 （0.1%）
レンサ球菌性咽頭炎	1 （0.1%）
毛巣嚢胞	1 （0.1%）
細菌性肺炎	1 （0.1%）
レンサ球菌性肺炎	1 （0.1%）
処置後感染	1 （0.1%）
急性腎盂腎炎	1 （0.1%）
膿尿	1 （0.1%）
膿疱性皮疹	1 （0.1%）
敗血症	1 （0.1%）
皮膚細菌感染	1 （0.1%）
皮膚感染	1 （0.1%）
ブドウ球菌感染	1 （0.1%）
ブドウ球菌皮膚感染	1 （0.1%）
足部白癬	1 （0.1%）
扁桃炎	1 （0.1%）
歯膿瘍	1 （0.1%）
気管炎	1 （0.1%）
気管気管支炎	1 （0.1%）
トリコフィトン感染症	1 （0.1%）
結核性胸膜炎	1 （0.1%）
尿管炎	1 （0.1%）
細菌性腟炎	1 （0.1%）
水痘	1 （0.1%）
ウイルス性鼻炎	1 （0.1%）
外陰部炎	1 （0.1%）
外陰腟真菌感染	1 （0.1%）
ブドウ球菌性創感染	1 （0.1%）
胃腸障害	59 （5.7%）
悪心	23 （2.2%）
下痢	13 （1.3%）
嘔吐	8 （0.8%）
腹痛	7 （0.7%）
上腹部痛	3 （0.3%）
便秘	3 （0.3%）
口腔内潰瘍形成	3 （0.3%）
腹水	2 （0.2%）
胃炎	2 （0.2%）
口の感覚鈍麻	2 （0.2%）
腹部膨満	1 （0.1%）
下腹部痛	1 （0.1%）
肛門潰瘍	1 （0.1%）
アフタ性潰瘍	1 （0.1%）
口唇炎	1 （0.1%）
消化不良	1 （0.1%）
小腸炎	1 （0.1%）
胃腸音異常	1 （0.1%）
口唇浮腫	1 （0.1%）
ループス腸炎	1 （0.1%）
慢性膵炎	1 （0.1%）
口の錯感覚	1 （0.1%）
神経系障害	50 （4.8%）
頭痛	23 （2.2%）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	10mg/kg （1033 例）
浮動性めまい	11 （1.1%）
傾眠	4 （0.4%）
片頭痛	3 （0.3%）
睡眠の質低下	3 （0.3%）
健忘	1 （0.1%）
意識レベルの低下	1 （0.1%）
異常感覚	1 （0.1%）
ループス脳炎	1 （0.1%）
記憶障害	1 （0.1%）
錯感覚	1 （0.1%）
痙攣発作	1 （0.1%）
緊張性頭痛	1 （0.1%）
振戦	1 （0.1%）
一般・全身障害および投与部位の状態	42 （4.1%）
発熱	16 （1.5%）
疲労	11 （1.1%）
無力症	5 （0.5%）
悪寒	5 （0.5%）
熱感	3 （0.3%）
倦怠感	3 （0.3%）
非心臓性胸痛	3 （0.3%）
末梢性浮腫	3 （0.3%）
疼痛	3 （0.3%）
胸痛	2 （0.2%）
冷感	2 （0.2%）
胸部不快感	1 （0.1%）
インフルエンザ様疾患	1 （0.1%）
皮膚および皮下組織障害	39 （3.8%）
そう痒症	6 （0.6%）
発疹	6 （0.6%）
蕁麻疹	4 （0.4%）
湿疹	3 （0.3%）
全身性そう痒症	3 （0.3%）
血管浮腫	2 （0.2%）
アレルギー性皮膚炎	2 （0.2%）
紅斑性皮疹	2 （0.2%）
脱毛症	1 （0.1%）
皮膚エリテマトーデス	1 （0.1%）
皮膚血管炎	1 （0.1%）
皮膚嚢腫	1 （0.1%）
アトピー性皮膚炎	1 （0.1%）
薬疹	1 （0.1%）
汗腺炎	1 （0.1%）
多汗症	1 （0.1%）
皮膚疼痛	1 （0.1%）
点状出血	1 （0.1%）
痒疹	1 （0.1%）
紫斑	1 （0.1%）
そう痒性皮疹	1 （0.1%）
皮膚潰瘍	1 （0.1%）
顔面腫脹	1 （0.1%）
筋骨格系および結合組織障害	29 （2.8%）
関節痛	11 （1.1%）
筋肉痛	9 （0.9%）
関節炎	3 （0.3%）
関節腫脹	3 （0.3%）
四肢痛	3 （0.3%）
背部痛	2 （0.2%）
筋骨格系胸痛	2 （0.2%）
骨壊死	2 （0.2%）
関節硬直	1 （0.1%）
筋痙縮	1 （0.1%）
筋力低下	1 （0.1%）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	10mg/kg （1033 例）
筋膜疼痛症候群	1 （0.1%）
SLE 関節炎	1 （0.1%）
顎関節症候群	1 （0.1%）
腱痛	1 （0.1%）
臨床検査	24 （2.3%）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9 （0.9%）
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	6 （0.6%）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 （0.5%）
体重増加	5 （0.5%）
体重減少	3 （0.3%）
血中アルカリホスファターゼ増加	2 （0.2%）
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 （0.1%）
細菌検査陽性	1 （0.1%）
血中クレアチニン増加	1 （0.1%）
血中カリウム減少	1 （0.1%）
血中尿素増加	1 （0.1%）
補体成分 C3 減少	1 （0.1%）
ヘモグロビン減少	1 （0.1%）
肝酵素上昇	1 （0.1%）
赤血球数減少	1 （0.1%）
白血球数増加	1 （0.1%）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	24 （2.3%）
咳嗽	15 （1.5%）
鼻漏	3 （0.3%）
口腔咽頭痛	2 （0.2%）
アレルギー性気管支炎	1 （0.1%）
発声障害	1 （0.1%）
呼吸困難	1 （0.1%）
間質性肺疾患	1 （0.1%）
鼻閉	1 （0.1%）
胸膜炎	1 （0.1%）
アレルギー性鼻炎	1 （0.1%）
喀痰増加	1 （0.1%）
咽喉刺激感	1 （0.1%）
上気道咳症候群	1 （0.1%）
血液およびリンパ系障害	16 （1.5%）
白血球減少症	8 （0.8%）
貧血	3 （0.3%）
リンパ球減少症	2 （0.2%）
好中球減少症	2 （0.2%）
低色素性貧血	1 （0.1%）
鉄欠乏性貧血	1 （0.1%）
リンパ節痛	1 （0.1%）
血小板減少症	1 （0.1%）
心臓障害	15 （1.5%）
動悸	7 （0.7%）
第一度房室ブロック	1 （0.1%）
徐脈	1 （0.1%）
うっ血性心不全	1 （0.1%）
心筋虚血	1 （0.1%）
結節性不整脈	1 （0.1%）
心嚢液貯留	1 （0.1%）
ループス心膜炎	1 （0.1%）
頻脈	1 （0.1%）
血管障害	15 （1.5%）
高血圧	6 （0.6%）
低血圧	6 （0.6%）
潮紅	1 （0.1%）
ほてり	1 （0.1%）
ループス血管炎	1 （0.1%）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	10mg/kg （1033 例）
レイノー現象	1 （0.1%）
傷害、中毒および処置合併症	14 （1.4%）
注入に伴う反応	13 （1.3%）
術後創合併症	1 （0.1%）
代謝および栄養障害	11 （1.1%）
食欲減退	3 （0.3%）
高尿酸血症	3 （0.3%）
脱水	1 （0.1%）
高カルシウム血症	1 （0.1%）
高血糖	1 （0.1%）
高脂血症	1 （0.1%）
低リン酸血症	1 （0.1%）
鉄欠乏	1 （0.1%）
腎および尿路障害	8 （0.8%）
ループス腎炎	3 （0.3%）
腎不全	3 （0.3%）
排尿困難	2 （0.2%）
血尿	1 （0.1%）
頻尿	1 （0.1%）
蛋白尿	1 （0.1%）
生殖系および乳房障害	8 （0.8%）
不正子宮出血	2 （0.2%）
萎縮性外陰腟炎	1 （0.1%）
乳房過形成	1 （0.1%）
子宮内膜増殖症	1 （0.1%）
月経過多	1 （0.1%）
月経遅延	1 （0.1%）
卵巣嚢胞	1 （0.1%）
腟分泌物	1 （0.1%）
腟出血	1 （0.1%）
女性外陰部潰瘍	1 （0.1%）
眼障害	7 （0.7%）
アレルギー性結膜炎	2 （0.2%）
結膜充血	1 （0.1%）
複視	1 （0.1%）
眼瞼湿疹	1 （0.1%）
眼痛	1 （0.1%）
眼瞼浮腫	1 （0.1%）
霧視	1 （0.1%）
耳および迷路障害	4 （0.4%）
回転性めまい	3 （0.3%）
耳鳴	1 （0.1%）
肝胆道系障害	4 （0.4%）
肝機能異常	3 （0.3%）
慢性胆嚢炎	1 （0.1%）
肝損傷	1 （0.1%）
免疫系障害	4 （0.4%）
アナフィラキシー反応	2 （0.2%）
薬物過敏症	1 （0.1%）
低γグロブリン血症	1 （0.1%）
精神障害	4 （0.4%）
不安	1 （0.1%）
抑うつ気分	1 （0.1%）
リビドー消失	1 （0.1%）
躁病	1 （0.1%）
気分変化	1 （0.1%）
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 （0.3%）
皮膚乳頭腫	2 （0.2%）
肛門性器疣贅	1 （0.1%）
妊娠、産褥および周産期の状態	2 （0.2%）
自然流産	1 （0.1%）
不全自然流産	1 （0.1%）
内分泌障害	1 （0.1%）
甲状腺腫	1 （0.1%）

MedDRA/J Version 19.0

〈点滴静注用製剤〉〔小児〕（BEL114055）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	10mg/kg （53例）
副作用発現例数（発現率）	19 （35.8%）
感染症および寄生虫症	6 （11.3%）
帯状疱疹	2 （3.8%）
咽頭炎	1 （1.9%）
膿痂疹	2 （3.8%）
肺炎	1 （1.9%）
四肢膿瘍	1 （1.9%）
耳感染	1 （1.9%）
限局性感染	1 （1.9%）
爪感染	1 （1.9%）
水痘	1 （1.9%）
胃腸障害	1 （1.9%）
下痢	1 （1.9%）
神経系障害	3 （5.7%）
頭痛	2 （3.8%）
錯感覚	1 （1.9%）
皮膚および皮下組織障害	3 （5.7%）
発疹	1 （1.9%）
白色粃糠疹	1 （1.9%）
斑状丘疹状皮疹	1 （1.9%）
一般・全身障害および投与部位の状態	2 （3.8%）
胸痛	1 （1.9%）
発熱	1 （1.9%）
血液およびリンパ系障害	4 （7.5%）
好中球減少症	2 （3.8%）
低グロブリン血症	1 （1.9%）
リンパ球減少症	1 （1.9%）
臨床検査	5 （9.4%）
トランスアミナーゼ上昇	2 （3.8%）
血中免疫グロブリンG減少	1 （1.9%）
ヘモグロビン減少	1 （1.9%）
白血球数減少	1 （1.9%）
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 （1.9%）
腎および尿路障害	1 （1.9%）
頻尿	1 （1.9%）
精神障害	1 （1.9%）
初期不眠症	1 （1.9%）
免疫系障害	1 （1.9%）
過敏症	1 （1.9%）
生殖系および乳房障害	1 （1.9%）
月経過多	1 （1.9%）
心臓障害	1 （1.9%）
頻脈	1 （1.9%）

MedDRA/J Version 20.1

〈皮下注製剤〉（BEL112341）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	200mg （556 例）
副作用発現例数（発現率）	173 （31.1%）
感染症および寄生虫症	104 （18.7%）
ウイルス性上気道感染	16 （2.9%）
細菌性尿路感染	15 （2.7%）
鼻咽頭炎	13 （2.3%）
帯状疱疹	12 （2.2%）
細菌性上気道感染	10 （1.8%）
細菌性気管支炎	6 （1.1%）
無症候性細菌尿	5 （0.9%）
気管支炎	5 （0.9%）
尿路感染	5 （0.9%）
大腸菌性尿路感染	4 （0.7%）
上気道感染	4 （0.7%）
外陰腟真菌感染	4 （0.7%）
蜂巣炎	3 （0.5%）
皮膚真菌感染	3 （0.5%）
口腔カンジダ症	3 （0.5%）
肺炎	3 （0.5%）
外陰部腟カンジダ症	3 （0.5%）
膀胱炎	2 （0.4%）
細菌性膀胱炎	2 （0.4%）
大腸菌性膀胱炎	2 （0.4%）
麦粒腫	2 （0.4%）
口腔ヘルペス	2 （0.4%）
咽頭炎	2 （0.4%）
鼻炎	2 （0.4%）
癜風	2 （0.4%）
腟感染	2 （0.4%）
膿瘍	1 （0.2%）
四肢膿瘍	1 （0.2%）
急性副鼻腔炎	1 （0.2%）
細菌性敗血症	1 （0.2%）
細菌性腟症	1 （0.2%）
細菌尿	1 （0.2%）
体部白癬	1 （0.2%）
ウイルス性気管支炎	1 （0.2%）
ヒト乳頭腫ウイルス性子宮頚管炎	1 （0.2%）
結膜炎	1 （0.2%）
細菌性結膜炎	1 （0.2%）
爪の皮膚糸状菌症	1 （0.2%）
感染性腸炎	1 （0.2%）
せつ	1 （0.2%）
細菌性胃腸炎	1 （0.2%）
ノロウイルス性胃腸炎	1 （0.2%）
ウイルス性胃腸炎	1 （0.2%）
陰部帯状疱疹	1 （0.2%）
単径部膿瘍	1 （0.2%）
ヘルペスウイルス感染	1 （0.2%）
感染	1 （0.2%）
インフルエンザ	1 （0.2%）
腎感染	1 （0.2%）
喉頭炎	1 （0.2%）
卵巣炎	1 （0.2%）
口腔真菌感染	1 （0.2%）
急性中耳炎	1 （0.2%）
細菌性中耳炎	1 （0.2%）
爪囲炎	1 （0.2%）
耳下腺炎	1 （0.2%）
細菌性咽頭炎	1 （0.2%）
咽頭扁桃炎	1 （0.2%）
肺結核	1 （0.2%）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	200mg （556 例）
慢性腎盂腎炎	1 （0.2%）
気道感染	1 （0.2%）
ウイルス性気道感染	1 （0.2%）
副鼻腔炎	1 （0.2%）
細菌性副鼻腔炎	1 （0.2%）
皮下組織膿瘍	1 （0.2%）
歯感染	1 （0.2%）
中枢神経系結核	1 （0.2%）
尿道炎	1 （0.2%）
尿路性敗血症	1 （0.2%）
細菌性腟炎	1 （0.2%）
ウイルス性咽頭炎	1 （0.2%）
ウイルス性鼻炎	1 （0.2%）
ウイルス性副鼻腔炎	1 （0.2%）
外陰部腟炎	1 （0.2%）
細菌性創感染	1 （0.2%）
一般・全身障害および投与部位の状態	35 （6.3%）
注射部位紅斑	9 （1.6%）
注射部位疼痛	9 （1.6%）
注射部位そう痒感	4 （0.7%）
発熱	4 （0.7%）
疲労	3 （0.5%）
注射部位硬結	3 （0.5%）
適用部位紅斑	2 （0.4%）
注射部位血腫	2 （0.4%）
注射部位反応	2 （0.4%）
注射部位蕁麻疹	2 （0.4%）
胸部不快感	1 （0.2%）
胸痛	1 （0.2%）
冷感	1 （0.2%）
熱感	1 （0.2%）
空腹	1 （0.2%）
注射部位内出血	1 （0.2%）
注射部位不快感	1 （0.2%）
注射部位過敏反応	1 （0.2%）
注射部位腫脹	1 （0.2%）
倦怠感	1 （0.2%）
胃腸障害	18 （3.2%）
悪心	11 （2.0%）
下痢	5 （0.9%）
腹痛	3 （0.5%）
上腹部痛	3 （0.5%）
口内乾燥	1 （0.2%）
消化不良	1 （0.2%）
口唇腫脹	1 （0.2%）
嘔吐	1 （0.2%）
血液およびリンパ系障害	17 （3.1%）
好中球減少症	6 （1.1%）
白血球減少症	5 （0.9%）
リンパ球減少症	3 （0.5%）
貧血	2 （0.4%）
鉄欠乏性貧血	2 （0.4%）
播種性血管内凝固	1 （0.2%）
好酸球減少症	1 （0.2%）
好酸球増加症	1 （0.2%）
内出血発生の増加傾向	1 （0.2%）
リンパ球増加症	1 （0.2%）
単球減少症	1 （0.2%）
好中球増加症	1 （0.2%）
神経系障害	16 （2.9%）
頭痛	7 （1.3%）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	200mg （556 例）
浮動性めまい	4 （0.7%）
全身性強直性間代性発作	1 （0.2%）
感覚鈍麻	1 （0.2%）
片頭痛	1 （0.2%）
神経精神ループス	1 （0.2%）
ヘルペス後神経痛	1 （0.2%）
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 （0.2%）
臨床検査	13 （2.3%）
体重増加	3 （0.5%）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 （0.4%）
体温上昇	2 （0.4%）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 （0.2%）
細菌検査陽性	1 （0.2%）
芽球細胞陽性	1 （0.2%）
血中ブドウ糖増加	1 （0.2%）
血中リン増加	1 （0.2%）
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 （0.2%）
肝酵素上昇	1 （0.2%）
好中球数減少	1 （0.2%）
腎機能検査異常	1 （0.2%）
白血球数減少	1 （0.2%）
皮膚および皮下組織障害	13 （2.3%）
多汗症	2 （0.4%）
そう痒症	2 （0.4%）
蝶形皮疹	1 （0.2%）
アレルギー性皮膚炎	1 （0.2%）
網状皮斑	1 （0.2%）
爪甲脱落症	1 （0.2%）
アレルギー性そう痒症	1 （0.2%）
丘疹性皮疹	1 （0.2%）
そう痒性皮疹	1 （0.2%）
皮膚灼熱感	1 （0.2%）
顔面腫脹	1 （0.2%）
蕁麻疹	1 （0.2%）
筋骨格系および結合組織障害	7 （1.3%）
関節痛	2 （0.4%）
肋軟骨炎	1 （0.2%）
筋肉痛	1 （0.2%）
肋間筋肉痛	1 （0.2%）
四肢痛	1 （0.2%）
滑膜炎	1 （0.2%）
精神障害	7 （1.3%）
不眠症	3 （0.5%）
うつ病	2 （0.4%）
気分動揺	1 （0.2%）
自殺念慮	1 （0.2%）
腎および尿路障害	6 （1.1%）
白血球尿	4 （0.7%）
急性腎障害	1 （0.2%）
ループス腎炎	1 （0.2%）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 （1.1%）
咳嗽	2 （0.4%）
労作性呼吸困難	1 （0.2%）
鼻出血	1 （0.2%）
胸膜痛	1 （0.2%）
副鼻腔うっ血	1 （0.2%）
生殖系および乳房障害	5 （0.9%）
無月経	1 （0.2%）
子宮頚部上皮異形成	1 （0.2%）
月経過多	1 （0.2%）
不正子宮出血	1 （0.2%）
頻発月経	1 （0.2%）
腟分泌物	1 （0.2%）
血管障害	4 （0.7%）
血腫	1 （0.2%）
ほてり	1 （0.2%）
高血圧	1 （0.2%）
低血圧	1 （0.2%）
代謝および栄養障害	3 （0.5%）
食欲減退	1 （0.2%）
電解質失調	1 （0.2%）
低血糖	1 （0.2%）
耳および迷路障害	2 （0.4%）
回転性めまい	2 （0.4%）
免疫系障害	2 （0.4%）
アナフィラキシー反応	1 （0.2%）
季節性アレルギー	1 （0.2%）
心臓障害	1 （0.2%）
動悸	1 （0.2%）
眼障害	1 （0.2%）
眼乾燥	1 （0.2%）
眼刺激	1 （0.2%）
肝胆道系障害	1 （0.2%）
脂肪肝	1 （0.2%）
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 （0.2%）
骨髄異形成症候群	1 （0.2%）

MedDRA/J Version 19.0

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

〈点滴静注用製剤〉

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は用時溶解及び希釈して使用すること。

14.1.2 本剤は5%ブドウ糖注射液と混合しないこと。

14.1.3 本剤は保存剤を含有していないので、溶解及び希釈は無菌的に操作すること。

14.1.4 溶解方法

(1) 注射用水を1バイアルあたり120mgバイアルには1.5mL、400mgバイアルには4.8mL加えると、濃度80mg/mLの溶解液となる。
溶解時には、内容物を泡立てないように注射用水をバイアルの壁面に沿って静かに注入する。

(2) 60秒間バイアルを回転させて、その後5分間バイアルを常温に静置する。粉末が溶解するまで、5分ごとに60秒間バイアルを緩やかに回転させる操作を繰り返す。振り混ぜないこと。通常は注射用水を加えてから10～15分で完全に溶解するが、30分程度かかる場合もある。溶解装置を用いて本剤を溶解する場合は500rpm以下で30分以内の使用にとどめること。

(3) 溶解液は直射日光を避けること。溶解後速やかに使用しない場合は、溶解液は2～8℃で保存する。

14.1.5 希釈方法

(1) 溶解液は250mLの生理食塩液で希釈し、点滴静注用とする。溶解液の必要量と同容量を生理食塩液の250mL点滴バッグ又はボトルからあらかじめ抜き取る。患者の体重が40kg以下の場合には、生理食塩液の100mL点滴バッグ又はボトルを使用することが出来る。溶解液の入ったバイアルから本剤の必要量の溶解液を採取し、生理食塩液のバッグ又はボトルへ加え、穏やかに反転させて混和する。バイアルに残った未使用の溶解液は廃棄すること。

(2) 希釈した溶解液を確認し、粒子又は変色が認められた場合は使用しないこと。

(3) 生理食塩液で希釈した溶解液は2～8℃又は常温で保存してもよい。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は点滴静注にのみ用いること。急速静注で投与しないこと。

14.2.2 本剤は、注射用水で溶解後、生理食塩液で希釈して独立したラインにより投与するものとし、他の注射剤・輸液等と混合しないこと。

14.2.3 本剤は1時間以上かけて点滴静注すること。

14.2.4 本剤を溶解してから8時間以内に点滴静注を完了すること。

（解説）

14.1 薬剤調製時の注意

溶解時の注意事項：

本剤は使用時に調製して投与する点滴用の製剤である。注射用水で溶解後、生理食塩液で希釈する。調製の際には無菌的に操作を行うこと。

ベリムマブは5%ブドウ糖注射液で希釈すると、酸性変異体の増加により力価が低下する可能性が示されているため、希釈に用いる点滴製剤として5%ブドウ糖注射液は用いないこと。

・バイアルを冷蔵庫から取り出して10~15分放置して常温になったら、120mgバイアルには1.5mL、400mgバイアルには4.8mLの注射用水で溶解する。

・内容物を泡立てないように注射用水をバイアルの壁面に沿って静かに注入すること。

・5分に1回、バイアルを60秒間、泡立てないようゆっくり回転させる。完全に溶解するまでこの操作を繰り返すこと。振り混ぜないこと。

・バイアルスターラー（撹拌機）を使用する場合は、回転数を500rpm未満、撹拌時間を30分以内とすること。

希釈時の注意事項：

・患者の体重からベンリスタ溶液の使用量（mL）を算出する。

$$\text{使用量（mL）} = \frac{\text{体重（kg）}\times 10\text{（mg/kg）}}{80\text{（mg/mL）}^{*}} = \frac{\text{体重}}{8}$$

*：溶解後の溶液濃度（120mg バイアルを 1.5mL の注射用水で希釈して最終液量を 1.5mL にした場合、又は 400mg バイアルを 4.8mL の注射用水で希釈して最終液量を 5mL にした場合）

・生理食塩液の 250mL 点滴静注バッグ（又はボトル）から、溶解液の使用量と同量の生理食塩液を抜き取っておく。この際、患者の体重が 40kg 以下の場合は、生理食塩液の 100mL 点滴バッグ（又はボトル）を使用することが出来る。

・点滴バッグ（又はボトル）に、バイアルから抜き取った溶解液を加え、希釈する。

14.2 薬剤投与時の注意

点滴静注用製剤は点滴静注にのみ使用し、全量を 1 時間以上かけて投与すること。

調製後、できるだけ速やかに点滴投与を開始し、溶解から 8 時間以内に完了すること。

ベリムマブとの適合性がないもの（5%ブドウ糖注射液）との混合を防ぐ必要があるため、本剤を投与するときは独立したラインで投与すること。

モノクローナル抗体を含む蛋白質製剤の静脈内投与時に、過敏反応を含む infusion reaction の発現が報告されている。国内外の臨床試験でも infusion reaction の発現を抑えるため治験薬は 1 時間以上かけて点滴静脈内投与した。確実に投与が行われるよう推奨される点滴速度で投与すること。（「ⅩⅢ．備考　2．その他の関連資料」の項参照）

〈皮下注製剤〉

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

患者には本剤に添付の使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。

14.2 薬剤投与前の注意

投与前に常温で 30 分程度放置すること。

14.3 薬剤投与時の注意

14.3.1 注射部位は腹部又は大腿部とすること。

14.3.2 同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。また、皮膚が敏感な部位、内出血、発赤又は硬結のある部位には注射しないこと。

14.3.3 ベリムマブ（遺伝子組換え）点滴静注用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 1～4 週後に本剤の投与を開始すること。

14.3.4 本剤は 1 回使用の製剤であり、1 回に全量を使用し再使用しないこと。使用後は針が格納されるため、分解しないこと。

（解説）

14.1 患者には皮下注製剤に添付の使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。（「ⅩⅢ．備考　2．その他の関連資料」の項参照）

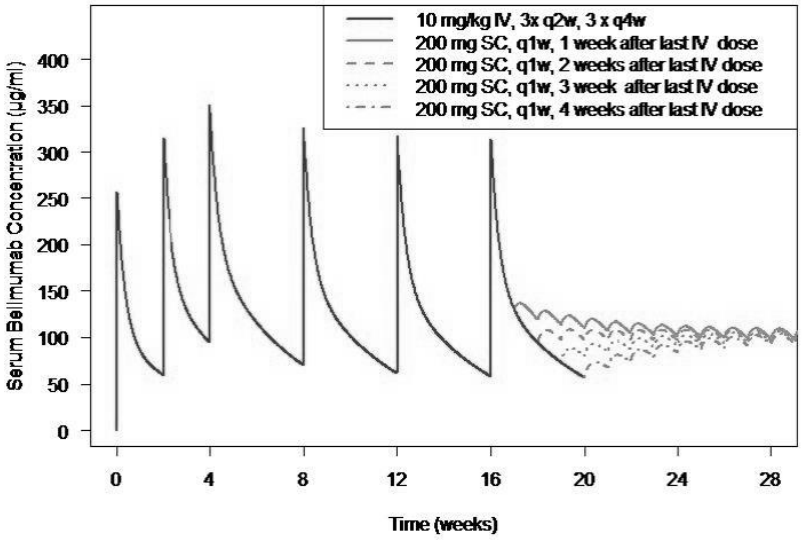
14.2 本剤が常温になっていることを確認してから投与すること。なお、12 時間以上室温に放置した場合は使用しないこと。

14.3.1 投与部位は臍部の周囲から約 5cm を避けた腹部及び大腿部に投与すること。腕には投与しないこと。

14.3.2 毎回投与箇所を変更し、同じ箇所に繰り返し投与しないこと。また、皮膚に異常がみられる箇所への投与は避けること。

14.3.3 本剤は点滴静注用製剤から皮下注製剤への切り替えが可能である。切り替える際は、医療施設において投与を開始すること。

点滴静注用製剤から皮下注製剤に切り替えたときの切り替え間隔別（1～4 週）の血清中濃度推移（母集団薬物動態解析によるシミュレーション）を以下に示す（図）。概して切り替え後 3 週以降は定常状態に達すると予測された。



14.3.4 オートインジェクター及びシリンジとも単回使用となっており、適切な用法及び用量で使用するために、1 回に全量を投与すること。また、投与後は自動的に注射針がプラスチック製の外筒内部に収納され針に触れられないように設計された針刺し防止機構を有している。分解するなど再利用はしないこと。

12. その他の注意

（1）臨床使用に基づく情報

〈点滴静注用製剤〉

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

悪性腫瘍（非メラノーマ性皮膚癌を除く）の発現率は、国際共同第 III 相試験の BEL113750 試験において、本剤 10mg/kg 群で 0.2/100 人年、プラセボ群で 0/100 人年であった。海外第 III 相試験の BEL110751 試験、BEL110752 試験を含む併合解析では、本剤 10mg/kg を投与された患者において悪性腫瘍（非メラノーマ性皮膚癌を除く）は報告されなかった。また、皮下注製剤の国際共同第 III 相試験の BEL112341 試験における悪性腫瘍（非メラノーマ性皮膚癌を除く）の発現率は、本剤 200mg 群で 0.4/100 人年、プラセボ群で 0.4/100 人年であった。小児 SLE 患者を対象とした国際共同第 II 相試験の BEL114055 試験では悪性腫瘍は報告されなかった。［8.5 参照］

〈皮下注製剤〉

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

悪性腫瘍（非メラノーマ性皮膚癌を除く）の発現率は、国際共同第 III 相試験の BEL112341 試験において、本剤 200mg 群で 0.4/100 人年、プラセボ群で 0.4/100 人年であった。また、点滴静注用製剤の国際共同第 III 相試験の BEL113750 試験における悪性腫瘍（非メラノーマ性皮膚癌を除く）の発現率は、本剤 10mg/kg 群で 0.2/100 人年、プラセボ群で 0/100 人年であった。海外第 III 相試験の BEL110751 試験、BEL110752 試験を含む併合解析では、本剤 10mg/kg を投与された患者において悪性腫瘍（非メラノーマ性皮膚癌を除く）は報告されなかった。［8.6 参照］

（解説）

本剤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。（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目　5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

試験項目※	動物種	評価項目	投与方法	投与量	試験結果
中枢神経系	カニクイザル	一般状態観察	静脈内	5、15 及び 50mg/kg	影響なし
心血管系	カニクイザル	心電図検査	静脈内	5、15 及び 50mg/kg	影響なし
呼吸系	カニクイザル	一般状態観察	静脈内	5、15 及び 50mg/kg	影響なし
腎機能	カニクイザル	尿検査	静脈内	5、15 及び 50mg/kg	影響なし

※ベリムマブの安全性薬理試験として独立した試験は実施せず、カニクイザルの 4 週間（週 1 回投与)及び 6 ヵ月間（隔週投与）反復静脈内投与毒性試験のデータから安全性薬理パラメータを評価した。

(3) その他の薬理試験

1) TNF スーパーファミリー分子に対する結合（参考情報）

BLyS は TNF スーパーファミリーの一種であることから、他の TNF スーパーファミリー分子（いずれもヒト APLIL、TL1A、LIGHT、TNF-α、TNF-β 及び FasL）に対するベリムマブの結合能を検討した。ベリムマブは、BLyS 以外のいずれのリガンドに対しても結合性を示さなかった。

2) 組織交差反応性試験（参考情報）

ヒト及びカニクイザルの組織に対するベリムマブの組織交差反応性を検討した。ベリムマブは、いずれのヒト組織に対しても交差反応性を示さなかった。一方、カニクイザルでは膵臓（外分泌腺）及び子宮頸部（上皮細胞）に特異的な染色が認められたが、4 週間反復投与毒性試験で影響がみられた甲状腺濾胞上皮組織では特異的な染色像はみられなかった。

3) FcR への結合及び Fc を介する作用（参考情報）

ベリムマブとヒト FcRn（胎児性 Fc 受容体）及び FcγR（Fcγ 受容体）IIIa との結合性を *in vitro* で評価した。ベリムマブは、FcRn 及び FcγRIIIa に結合した（KD はそれぞれ 618 及び 1790nM）が、その親和性は他の IgG1 モノクローナル抗体と同程度であった。また、抗体依存性細胞介在性細胞障害（ADCC）及び補体依存性細胞障害（CDC）の誘発能について検討した結果、ベリムマブは、*in vitro* において ADCC 及び CDC のいずれも誘発しなかった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施しなかった。雌カニクイザルに 150mg/kg のベリムマブを単回静脈内投与した薬物動態試験及び妊娠カニクイザルに最高 150mg/kg のベリムマブを反復静脈内投与した生殖発生毒性試験において急性毒性の徴候は認められなかった。概略の致死量は 150mg/kg 超であった。

(2) 反復投与毒性試験

カニクイザルに最高 50mg/kg のベリムマブを週 1 回 4 週間又は隔週 1 回 6 ヵ月間反復静脈内投与した結果、一般状態、体重、摂餌量、心電図検査、眼科学的検査及び臨床検査（血液生化学的検査、血液学的検査、凝固系検査及び尿検査）においてベリムマブに関連する変化は認められなかった。ベリムマブの毒性試験において一貫して薬理作用に関連する B 細胞の減少がみられた。末梢血において、投与 4 週まで B 細胞数に影響はみられなかったが、投与 13 週（6 ヵ月間投与試験の初回検査日）以降に減少が認められた。末梢

血 B 細胞数は休薬 13 週より回復し始め、休薬 32 週（6 ヵ月間投与試験）までに回復した。リンパ組織においても、脾臓及び腸間膜リンパ節の B 細胞減少が投与 4 週よりみられ、8 ヵ月間の休薬後に回復した。無毒性量は最長 6 ヵ月間の反復投与毒性試験より 50mg/kg と推定された。

動物種	投与経路/期間	投与量（mg/kg）	無毒性量（mg/kg）	主な所見
カニクイザル	静脈内/4 週間（週 1 回投与）	5，15，50	15	5mg/kg：リンパ組織中 B 細胞の減少（薬理作用に関連する）
カニクイザル	静脈内/6 ヵ月間（隔週 1 回投与）	5，15，50	50	5mg/kg：血中及びリンパ組織中 B 細胞の減少、並びに脾臓重量低値（薬理作用に関連する）

（3）遺伝毒性試験

ベリムマブは抗体医薬品であり、DNA 及び他の染色体成分に直接相互作用しないと考えられるため、「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」（平成 24 年 3 月 23 日付薬食審査発 0323 第 1 号）に基づき、標準的な遺伝毒性試験を実施しなかった。

（4）がん原性試験

げっ歯類ではベリムマブ及び相同抗体のハムスター抗マウス BLyS 抗体に対して速やかに抗薬物抗体が産生され、標準的ながん原性試験の実施は不適当と考えられたため、「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」（平成 24 年 3 月 23 日付薬食審査発 0323 第 1 号）に基づき、がん原性試験は実施しなかった。

（5）生殖発生毒性試験

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において、150mg/kg までのベリムマブを妊娠確認日（妊娠 20～22 日）から帝王切開（妊娠 150 日）又は分娩まで、隔週 1 回、カニクイザルに静脈内投与した結果、母体毒性、胚・胎児毒性及び催奇形性はみられず、ベリムマブに関連した胎児及び出生児死亡の増加は認められなかった。ベリムマブの胎盤通過及び乳汁移行が認められた。薬理作用に関連する B 細胞数の減少が母動物、胎児及び出生児にみられたが、休薬による回復性が認められた。母動物、胎児及び出生児に対する無毒性量はいずれも 150mg/kg と推定された。

試験系	動物種	投与経路/期間	投与量（mg/kg）	無毒性量（mg/kg）
出生前・後発生	カニクイザル（雌）	静脈内/妊娠確認日（妊娠 20～22 日）から帝王切開（妊娠 150 日）又は分娩まで（隔週 1 回投与）	0，5，150	150

（6）局所刺激性試験

カニクイザルに 150mg/kg までのベリムマブを反復静脈内投与した反復毒性試験及び生殖発生毒性試験において、ベリムマブに関連した投与部位の刺激性変化は認められなかった。

カニクイザルに 200mg/mL（1000mg/animal/dose、244～294mg/kg）のベリムマブを 3 回隔週皮下投与又は 25mg/kg を 4 回隔日皮下投与した結果、ベリムマブに関連した投与部位の刺激性変化は認められなかった。

（7）その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤：生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品（注意―医師等の処方箋により使用すること）
有効成分：ベリムマブ（遺伝子組換え）　劇薬

2. 有効期間

〈点滴静注用製剤〉
有効期間：60ヵ月

〈皮下注製剤〉
有効期間：36ヵ月

3. 包装状態での貯法

貯　　法：2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

〈点滴静注用製剤〉〈皮下注製剤〉

20. 取扱い上の注意 外箱開封後は遮光して保存すること。

本剤の有効成分はベリムマブ（遺伝子組換え）であり、光に対して不安定である。
「Ⅳ．製剤に関する項目　6．製剤の各種条件下における安定性」の項参照

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り
くすりのしおり：有り
その他の患者向け資材：
「ベンリスタの使い方」及び「ベンリスタを安全に使用していただくために」、「ベンリスタを投与される患者さんとご家族の方へ～うつ病の症状について～」（RMPのリスク最小化活動のために作成された資材）
「Ⅰ．概要に関する項目　4．適正使用に関して周知すべき特性」、「ⅩⅢ．備考　2．その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし
同　効　薬：なし

7. 国際誕生年月日

2011 年 3 月 9 日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
ベンリスタ点滴静注用 120mg	2017 年 9 月 27 日	22900AMX00985	2017 年 11 月 22 日	2017 年 12 月 13 日
ベンリスタ点滴静注用 400mg	2017 年 9 月 27 日	22900AMX00986	2017 年 11 月 22 日	2017 年 12 月 13 日
ベンリスタ皮下注 200mg オートインジェクター	2017 年 9 月 27 日	22900AMX00987	2017 年 11 月 22 日	2017 年 12 月 13 日
ベンリスタ皮下注 200mg シリンジ	2017 年 9 月 27 日	22900AMX00988	2017 年 11 月 22 日	2017 年 12 月 13 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

〈点滴静注用製剤〉

2019 年 9 月 20 日：小児の用法及び用量追加

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

〈点滴静注用製剤〉〈皮下注製剤〉

① 既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデス：8 年（2017 年 9 月 27 日～2025 年 9 月 26 日）

〈点滴静注用製剤〉

② 既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデス（小児の用法及び用量追加）：①の残余期間（2019 年 9 月 20 日から 2025 年 9 月 26 日）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販　売　名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
ベンリスタ点滴静注用 120mg	3999445D1020	3999445D1020	125874501	622587401
ベンリスタ点滴静注用 400mg	3999445D2027	3999445D2027	125873801	622587301
ベンリスタ皮下注 200mg オートインジェクター	3999445G2023	3999445G2023	125871401	622587101
ベンリスタ皮下注 200mg シリンジ	3999445G1027	3999445G1027	125872101	622587201

14. 保険給付上の注意

在宅自己注射指導管理料の対象である。

ＸＩ．文献

1．引用文献

1）Baker KP，et al．：Arthritis Rheum．2003；48（11）：3253-3265．（PMID:14613291）
2）Cheema GS，et al．：Arthritis Rheum．2001；44（6）：1313-1319．（PMID:11407690）
3）Daridon C，et al．：Curr Opin Rheumatol．2009；21（3）：205-210．（PMID:19346949）
4）Groom J，et al．：J Clin Invest．2002；109（1）：59-68．（PMID:11781351）
5）Mariette X，et al．：Ann Rheum Dis．2003；62（2）：168-171．（PMID:12525388）
6）Zhang J，et al．：J Immunol．2001；166（1）：6-10．（PMID:11123269）
7）公益財団法人難病医学研究財団/難病情報センター．全身性エリテマトーデス（SLE）．Available at URL(2016.6)：http://www.nanbyou.or.jp/entry/215.
8）Pisetsky DS．Systemic lupus erythematosus: a epidemiology，pathology and pathogenesis．In: Klippel JH，et al, editor．Primer on the rheumatic diseases．12th ed. Atlanta：Arthritis Foundation；2001：329-35.
9）Manson JJ，et al．：Orphanet J Rare Dis．　2006；1：6．（PMID:16722594）
10）Wallace DJ，et al．：Arthritis Rheum．2009；61（9）：1168-1178．（PMID:19714604）
11）Furie RA，et al．：Arthritis Rheum．：2009；61（9）：1143-1151．（PMID:19714615）
12）社内資料:第I相試験（点滴静注用製剤及び皮下注用製剤、BEL116119試験）（2017年9月27日承認、CTD2.7.6）
13）社内資料：第I相試験（点滴静注用製剤、BEL114243試験）（2017年9月27日承認、CTD2.7.6）
14）社内資料：第I相試験（点滴静注用製剤、LBSL01試験）（2017年9月27日承認、CTD2.7.6）
15）社内資料：第I相試験（皮下注用製剤、BEL117100試験）（2017年9月27日承認、CTD2.7.6）
16）社内資料：第II相試験（皮下注用製剤、200339試験）（2017年9月27日承認、CTD2.7.6）
17）社内資料：第II相試験（点滴静注用製剤、LBSL02試験）（2017年9月27日承認、CTD2.7.6）
18）社内資料：5～17歳の小児のSLE患者を対象とした国際共同第II相二重盲検並行群間比較試験（点滴静注用製剤、BEL114055試験）（2019年9月20日承認、CTD2.7.6）
19）社内資料：SLE患者を対象とした海外第III相二重盲検並行群間比較試験（点滴静注用製剤、BEL110751試験）（2017年9月27日承認、CTD2.7.6）
20）社内資料：SLE患者を対象とした海外第III相二重盲検並行群間比較試験（点滴静注用製剤、BEL110752試験）（2017年9月27日承認、CTD2.7.6）
21）社内資料:SLE患者を対象とした国際共同第III相二重盲検並行群間比較試験（点滴静注用製剤、BEL113750試験）（2017年9月27日承認、CTD2.7.6）
22）社内資料：SLE患者を対象とした国際共同第III相二重盲検並行群間比較試験（皮下注用製剤、BEL112341試験）（2017年9月27日承認、CTD2.7.6）
23）社内資料：第II相試験（点滴静注用製剤、BEL112626試験）（2017年9月27日承認、CTD2.7.6）
24）社内資料:第III相試験（点滴静注用製剤、BEL113750試験オープンラベル期及びBEL114333試験併合）（2017年9月27日承認、CTD2.7.6）
25）社内資料：第III相試験（点滴静注用製剤、BEL112233試験）（2017年9月27日承認、CTD2.7.6）
26）社内資料：第III相試験（点滴静注用製剤、BEL112234試験）（2017年9月27日承認、CTD2.7.6）
27）La Cava A：Clin Immunol．2013；148：322-327．（PMID:23269199）
28）Bossen C，et al．：Eur J Immunol．2011；41：787-797．（PMID:21287546）
29）Cancro MP，et al．：J Clin Invest．2009；119：1066-1073．（PMID:19411764）
30）Zhao LD, et al．：Lupus．2010；19：1534-1549．（PMID:20974656）
31）Petri M，et al．：Arthritis Rheum．2008；58：2453-2459．（PMID:18668552）
32）社内資料:薬効薬理試験　カニクイザル可溶型BLySに対する結合親和性（2017年9月27日承認、CTD2.6.2）
33）社内資料：薬効薬理試験　ヒトBLyS受容体と可溶型BLySとの相互作用の阻害（2017年9月27日承認、CTD2.6.2）
34）社内資料：薬効薬理試験　カニクイザル又はヒトBLySによるマウス脾細胞増殖に対する抑制作用（2017年9月27日承認、CTD2.6.2）

35）社内資料：薬効薬理試験　ヒトBLySによる初代培養ヒトB細胞の増殖に対する作用（2017年9月27日承認、CTD2.6.2）
36）Halpern WG，et al.：Toxicol Sci．2006；91：586-599.（PMID:16517838）
37）社内資料：薬効薬理試験　カニクイザルのB細胞数に及ぼす影響（2017年9月17日承認、CTD2.6.2）
38）Struemper H，et al.：Clin Pharmacokinet．2018；57（6）：717-728.（PMID:28887801）
39）Struemper H，et al.：J Clin Pharmacol．2013；53（7）：711-720.（PMID:23681782）
40）社内資料：静脈内投与における母集団薬物動態解析報告書（2016N291332_00）（2017年9月27日承認、CTD2.7.2）

2. その他の参考文献

BEL116119 試験：Shida Y，et al.：J Clin Pharm Ther．2014；39（1）：97-101.（PMID:24117862）
BEL114243 試験：Yamada M，et al.：J Drug Assess．2013；2：40-48.（PMID:27536436）
LBSL01 試験：Furie RA，et al.：Arthritis Res Ther．2008；10：R109.（PMID:18786258）
BEL117100 試験：Struemper H，et al.：Clin Pharmacol Drug Dev．2016；5（3）：208-215.（PMID:27163500）
200339 試験：Sheikh SZ，et al.：Int J Clin Pharmacol Ther．2016；54（11）：914-922.（PMID:27668697）
LBSL02 試験：Furie RA，et al.：Arthritis Rheum．2009；61（9）：1143-1151.（PMID:19714615）
LBSL02 試験：Wallace DJ，et al.：Arthritis Rheum．2009；61（9）：1168-1178.（PMID:19714604）
BEL114055 試験：Brunner HI，et al.：Ann Rheum Dis．2020；79（10）：1340‐1348.（PMID:32699034）
BEL110751 試験：Furie R，et al．Arthritis Rheum．2011；63（12）：3918-3930.（PMID:22127708）
BEL110752 試験：Navarra SV，et al．Lancet．2011；377（9767）：721-731.（PMID:21296403）
BEL112626 試験：Merrill JT，et al.：Arthritis Rheum．2012；64（10）：3364-3373.（PMID:22674457）
BEL112626 試験：Ginzler EM，et al.：J Rheumatol．2014；41（2）：300-309.（PMID:24187095）
BEL113750 試験：Zhang F，et al.：Ann Rheum Dis．2018；77（3）：355-363.（PMID:29295825）
BEL112233 試験：Furie RA，et al.：Arthritis Rheumatol．2018；70（6）：868-877.（PMID:29409143）
BEL112341 試験：Stohl W，et al.：Arthritis Rheumatol．2017；69（5）：1016-1027.（PMID:28118533）

ⅩⅡ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

〈点滴静注用製剤〉

ベリムマブ（遺伝子組換え）点滴静注用製剤は、全身性エリテマトーデスの治療薬（重症のループス腎炎又は重症の中枢神経ループスを除く）として、米国において 2011 年 3 月に世界で初めての承認を取得し、欧州においては 2011 年 7 月に承認を取得した。2019 年 7 月時点で、欧米を含む 70 以上の国と地域で承認されている。海外における小児に係る販売承認については、2019 年 4 月に米国、2019 年 10 月に欧州で 5 歳以上の小児に対して承認を取得した。米国では 2020 年 12 月、欧州では 2021 年 5 月に成人の重症のループス腎炎の適応で承認を取得した。

米国及び欧州における承認状況（2022 年 3 月現在）

国名	販売名	承認年月	効能又は効果及び用法及び用量（該当箇所抜粋）
米国	BENLYSTA (belimumab) for injection, for intravenous use	2011 年 3 月（SLE：成人） 2019 年 4 月（SLE：小児） 2020 年 12 月（重症ループス腎炎：成人）	効能又は効果： BENLYSTA（ベリムマブ）は、次の患者の治療を適応とする。 • 標準治療を受けている自己抗体陽性の活動性全身性エリテマトーデス（SLE）の 5 歳以上の患者 • 標準治療を受けている重症のループス腎炎の成人患者 用法及び用量： 成人と小児の SLE 患者及び成人の重症のループス腎炎患者への静脈内投与 推奨投与方法は、最初の 3 回は 10mg/kg を 2 週間間隔で静脈内投与し、その後は 4 週間間隔で投与する方法である。溶解・希釈して、1 時間かけて静脈内投与する。注入に伴う反応が発現した場合には、投与速度を遅くするか投与を中断する。重篤な過敏症反応が発現した場合には、直ちに投与を中止する必要がある。
欧州	Benlysta 120mg powder for concentrate for solution for infusion Benlysta 400mg powder for concentrate for solution for infusion	2011 年 7 月（成人） 2019 年 10 月（小児） 2021 年 5 月（重症ループス腎炎：成人）	効能又は効果： Benlysta は、標準治療を実施しても高度の疾患活動性（例：抗 dsDNA 陽性、低補体）を呈する自己抗体陽性の活動性全身性エリテマトーデス（SLE）の 5 歳以上の患者の追加療法を適応とする。 Benlysta は、重症のループス腎炎を有する成人患者の治療において、免疫抑制薬との併用療法を適応とする。 用法及び用量： Benlysta 投与前に、抗ヒスタミン剤（必要に応じて解熱剤と共に）等を前投与することができる。 推奨投与方法は、Day 0、14 及び 28 に Benlysta 10mg/kg を投与し、その後は 4 週間間隔で投与する方法である。患者の状態を継続的に評価すること。6 ヵ月間投与しても病勢コントロールが改善されない場合には、Benlysta 投与の中止を検討すること。 Benlysta により重症のループス腎炎患者に寛解導入治療を行う場合、ステロイド及びミコフェノール酸塩又はシクロホスファミド、維持期にはミコフェノール酸塩又はアザチオプリンと併用すること。 <u>点滴静注用製剤から皮下投与製剤へ切り替える場合</u> SLE 患者が Benlysta の点滴静注用製剤から皮下投与製剤に切り替える場合、最初の皮下投与は最後の静脈内投与から 1～4 週間後に行う必要がある。 寛解導入治療を要する重症のループス腎炎の患者が Benlysta の点滴静注用製剤から皮下投与製剤に切り替える場合、200mg 皮下投与の初回投与は、最後の静脈内投与から 1～2 週間後に行う必要がある。この切り替えは、患者が最初の 2 回の静脈内投与を完了した後、いつでも行うことできる。

〈皮下注製剤〉

ベリムマブ（遺伝子組換え）皮下注用製剤は、全身性エリテマトーデスの治療薬（重症のループス腎炎又は重症の中枢神経ループスを除く）として、米国では 2017 年 7 月に、欧州では 2017 年 11 月に承認された。2019 年 5 月時点で、欧米、カナダ、スイス及びイスラエルで承認されている。米国では 2020 年 12 月、欧州では 2021 年 5 月に成人の重症のループス腎炎の適応で承認を取得した。

米国及び欧州における本剤の承認状況（2022 年 3 月現在）

国名	販売名	承認年月	効能又は効果及び用法及び用量（該当箇所抜粋）
米国	BENLYSTA (belimumab) injection, for subcutaneous use	2017 年 7 月（SLE：成人） 2020 年 12 月（重症ループス腎炎：成人）	効能又は効果： BENLYSTA（ベリムマブ）は、次の患者の治療を適応とする。 • 標準治療を受けている自己抗体陽性の活動性全身性エリテマトーデス（SLE）の 18 歳以上の患者 • 標準治療を受けている重症のループス腎炎の成人患者 用法及び用量： 成人の SLE 患者への皮下投与 用量は 200mg を週 1 回、腹部又は大腿に皮下投与することを推奨する。皮下投与量は体重に基づかない。BENLYSTA の静脈内投与から皮下投与に切り替える場合は、静脈内投与の最終投与から 1～4 週間後に皮下投与の初回投与を行う。 成人の重症のループス腎炎患者への皮下投与 BENLYSTA により重症のループス腎炎患者に寛解導入療法を行う場合、用量は 400mg を週 1 回（200mg を 2 回）を 4 回、腹部又は大腿に皮下投与することを推奨する。2 本のオートインジェクター又は 2 本のプレフィルドシリンジを使用する。その後の用量は 200mg を週 1 回とする。BENLYSTA の静脈内投与から皮下投与に切り替える場合、最初 2 回の静脈内投与後に切り替え可能であり、静脈内投与の最終投与から 1～2 週間後に皮下投与の初回投与を行う。
欧州	Benlysta 200mg solution for injection in pre-filled pen Benlysta 200mg solution for injection in pre-filled syringe	2017 年 11 月（SLE：成人） 2021 年 5 月（重症ループス腎炎：成人）	効能又は効果： Benlysta は、標準治療を実施しても高度の疾患活動性（例：抗 dsDNA 陽性、低補体）を呈する自己抗体陽性の活動性全身性エリテマトーデス（SLE）の成人患者の追加療法を適応とする。 Benlysta は、重症のループス腎炎を有する成人患者の治療において、免疫抑制薬との併用療法を適応とする。 用法及び用量： SLE 用量は 200mg の週 1 回皮下投与を推奨する。投与量は体重に基づかない。患者の状態を継続的に評価すること。6 ヵ月間投与しても病勢コントロールが改善されない場合には、Benlysta 投与の中止を検討すること。 ループス腎炎 Benlysta により重症のループス腎炎患者に寛解導入療法を行う場合、用量は 400mg を週 1 回（200mg を 2 回）を 4 回、皮下投与することを推奨する。重症のループス腎炎患者に Benlysta で治療を継続する場合、200mg を週 1 回投与することを推奨する。Benlysta は、導入期にはステロイド及びミコフェノール酸塩又はシクロホスファミド、維持期にはミコフェノール酸塩又はアザチオプリン

国名	販売名	承認年月	効能又は効果及び用法及び用量（該当箇所抜粋）
			と併用すること。患者の状態を継続的に評価すること。 点滴静注用製剤から皮下投与製剤へ切り替える場合 SLE 患者が Benlysta の点滴静注用製剤から皮下投与製剤に切り替える場合、最初の皮下投与は最後の静脈内投与から 1～4 週間後に行う必要がある。 寛解導入治療を要する重症のループス腎炎の患者が Benlysta の点滴静注用製剤から皮下投与製剤に切り替える場合、200mg 皮下投与の初回投与は、最後の静脈内投与から 1～2 週間後に行う必要がある。この切り替えは、患者が最初の 2 回の静脈内投与を完了した後、いつでも行うことできる。

ただし、本邦においては、2017 年（成人）及び 2019 年（小児）に重症のループス腎炎及び重症の中枢神経ループスを有する全身性エリテマトーデスを含む「既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデス」として承認されており、2020 年より「標準治療を受けている重症のループス腎炎の成人患者」を追加の効能として取得した外国での承認状況とは異なっている（主に、寛解導入療法時の皮下投与の用量、及び静脈内投与から皮下投与に切り替える場合の投与間隔、など）。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。
本邦における効能又は効果、用法及び用量は「V．治療に関する項目　1．効能又は効果、3．用法及び用量」を参照すること。

2. 海外における臨床支援情報

（1）妊婦に関する海外情報

日本の添付文書の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国及び欧州の添付文書やオーストラリア分類とは異なる。

本邦における使用上の注意

〈点滴静注用製剤〉〈皮下注製剤〉

9.4 生殖能を有する者

妊娠を希望する女性については、治療上の有益性と危険性を十分考慮して、本剤投与の継続の可否を慎重に判断すること。また、本剤を中止する場合は、本剤の投与中止後少なくとも 4 ヵ月間までは有効な避妊を行うよう指導すること。［9.5 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。サルでベリムマブは胎盤を通過することが報告されている。妊娠中のサルに臨床曝露量（AUC）の 0.4 倍に相当するベリムマブを投与した時に、出生児で末梢血 B 細胞数の低値が認められたが、91 日までに回復した。［9.4 参照］

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。サルでベリムマブは乳汁中へ移行することが報告されている。

出典	記載内容
米国の添付文書 （2020 年 12 月）	**Pregnancy** Risk Summary Available data on use of BENLYSTA in pregnant women, from observational studies, published case reports, and postmarketing surveillance, are insufficient to determine whether there is a drug-associated risk for major birth defects or miscarriage. There are risks to the mother and fetus associated with SLE. Monoclonal antibodies, such as belimumab, are actively transported across the placenta during the third trimester of pregnancy and may affect immune response in the in utero-exposed infant. In an animal combined embryo-fetal and pre- and post-natal development study with monkeys that received belimumab by intravenous administration, there was no evidence of fetal harm with exposures approximately 9 times (based on intravenous administration) and 20 times (based on subcutaneous administration) the exposure at the maximum recommended human dose (MRHD). Belimumab-related findings in monkey fetuses and/or infants included reductions of B-cell counts, reductions in the density of lymphoid tissue B-lymphocytes in the spleen and lymph nodes, and altered IgG and IgM titers. The no-adverse-effect-level (NOAEL) was not identified for these findings; however, they were reversible within 3 to 12 months after the drug was discontinued. Based on animal data and the mechanism of action of belimumab, the immune system in infants of treated mothers may be adversely affected. It is unknown, based on available data, whether immune effects, if identified, are reversible. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively. **Lactation** Risk Summary No information is available on the presence of belimumab in human milk, the effects of the drug on the breastfed infant, or the effects of the drug on milk production. Belimumab was detected in the milk of cynomolgus monkeys; however, due to species-specific differences in lactation physiology, animal data may not predict drug levels in human milk. Maternal IgG is known to be present in human milk. If belimumab is transferred into human milk, the effects of local exposure in the gastrointestinal tract and potential limited systemic exposure in the infant to belimumab are unknown. The lack of clinical data during lactation precludes clear determination of the risk of BENLYSTA to an infant during lactation; therefore, the developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for BENLYSTA, and any potential adverse effects on the breastfed child from BENLYSTA or from the underlying maternal condition.
欧州の添付文書 （2021 年 4 月）	**Fertility, pregnancy and lactation** Women of childbearing potential/Contraception in males and females Women of childbearing potential must use effective contraception during Benlysta treatment and for at least 4 months after the last treatment. Pregnancy There are a limited amount of data from the use of Benlysta in pregnant women. No formal studies have been conducted. Besides an expected pharmacological effect i.e. reduction of B cells, animal studies in monkeys do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity. Benlysta should not be used during pregnancy unless the potential benefit justifies the potential risk to the foetus. Breast-feeding It is unknown whether Benlysta is excreted in human milk or is absorbed systemically after ingestion. However, belimumab was detected in the milk from female monkeys administered 150mg/kg every 2 weeks.

出典	記載内容
欧州の添付文書（つづき）	Because maternal antibodies (IgG) are excreted in breast milk, it is recommended that a decision should be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue Benlysta therapy, taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman. Fertility There are no data on the effects of belimumab on human fertility. Effects on male and female fertility have not been formally evaluated in animal studies.
オーストラリアの分類（An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy） （2021 年 4 月）	Category：C Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details. IgG antibodies are known to cross the placental barrier. This drug has the potential to affect embryofetal survival due to its pharmacological action.

（2）小児等に関する記載

日本の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国及び欧州の添付文書とは異なる。

本邦における使用上の注意

〈点滴静注用製剤〉

9.7 小児等

5 歳未満の幼児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 （2020 年 12 月）	**Pediatric Use** The safety and effectiveness of BENLYSTA have not been established in pediatric patients younger than 5 years of age. The safety and effectiveness of intravenous administration of BENLYSTA have not been established in pediatric patients with active lupus nephritis younger than 18 years of age.
欧州の添付文書 （2021 年 4 月）	*Paediatric population* *SLE* The recommended dose regimen for children aged 5 years and older is 10 mg/kg Benlysta on Days 0, 14 and 28, and at 4-week intervals thereafter. The safety and efficacy of Benlysta in children aged below 5 years has not been established. No data are available. *Lupus nephritis* The safety and efficacy of Benlysta in children and adolescents aged below 18 years with severe active lupus nephritis have not been established. No data are available.

〈皮下注製剤〉

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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020 年 12 月)	**Pediatric Use** The safety and effectiveness of subcutaneous administration of BENLYSTA have not been established in pediatric patients younger than 18 years of age.
欧州の添付文書 （2021 年 4 月）	*Paediatric population* The safety and efficacy of Benlysta subcutaneous administration in children and adolescents (< 18 years of age) has not been established. No data are available.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

・「適正使用ガイド」
安全性検討事項である重篤な過敏症、重篤な感染症（結核、肺炎、ニューモシスティス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む)、B 型肝炎ウイルスの再活性化、進行性多巣性白質脳症（PML)、うつ病、自殺念慮、自殺企図、間質性肺炎、悪性腫瘍、免疫原性、予防接種における免疫反応性への影響について注意喚起をし、医薬品の適正使用の周知を目的とした医療関係者向け資材

・「ベンリスタを投与される患者さんとご家族の方へ～うつ病の症状について～」
患者及びその家族が、本剤投与期間中に認められるうつ症状及びその際の対応を理解するための患者向け資材

・「ベンリスタの使い方」及び「ベンリスタを安全に使用していただくために」
患者が本剤の自己注射の安全性に関する情報及び自己注射の方法を理解するための患者向け資材

（「グラクソ・スミスクライン株式会社の医療関係者向け情報サイト」https://gskpro.comの「医薬品リスク管理計画（RMP)」より『ベンリスタ』参照）

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

BLNPINTF190001-D2204D
改訂年月2022年4月
（増刷年月2023年12月）