

## 完全ヒト型抗BLySモノクローナル抗体製剤

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)

**ベンリスタ** 点滴静注用 120mg  
400mg  
皮下注 200mgオートインジェクター  
200mgシリンジ*Benlysta* for I.V. infusion / S.C. injection ベリムマブ(遺伝子組換え)製剤

## 適正使用ガイド

## 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\*<sup>1</sup>、\*<sup>2</sup>]

## 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\*<sup>1</sup>] [8.3、9.1.1、11.1.2参照\*<sup>2</sup>]

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。

## 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\*<sup>1</sup>] [8.4参照\*<sup>2</sup>]

\*1: ベンリスタ点滴静注用120mg/ベンリスタ点滴静注用400mg 電子添文 2025年11月改訂(第2版)

\*2: 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シリンジ電子添文 2025年11月改訂(第3版)

## 本冊子について

ベンリスタは本邦では、グラクソ・スミスクライン株式会社が開発し、2017年9月、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）及び皮下注製剤（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）として承認されました。また、5歳以上の小児に対して、点滴静注用製剤は2019年9月、ベンリスタ皮下注 200mg オートインジェクターは2024年6月に、小児用量の追加に係る製造販売承認事項一部変更承認を取得しました。

本冊子では、本剤の適正使用の推進と患者の安全確保のために、本剤投与開始前から投与開始後の注意すべき事項、発現する可能性のある副作用とその対策について解説しました。ベンリスタの投与にあたっては、最新の電子添文をご熟読の上、本冊子を参考に適正使用をお願いいたします。

効能又は効果、用法及び用量、警告、禁忌を含む注意事項等情報は、最新の電子添文をご参照ください。

# Contents

## 投与開始前の確認事項

効能又は効果	1
禁忌	2
特定の背景を有する患者に関する注意	2
インフォームド・コンセント	3
投与前に行う問診・検査	4

## 投与にあたっての注意事項

用法及び用量	6
注射に関する注意	7
自己投与に関する注意	8

## 投与中の確認事項

患者への注意事項	9
----------	---

## 副作用

重大な副作用	10
重篤な過敏症	10
重篤な感染症	11
進行性多巣性白質脳症（PML）	12
間質性肺炎	13
うつ病及び自殺／自傷行為に関連する事象	14
注意を要するその他の副作用	16
B型肝炎ウイルスの再活性化	16
悪性腫瘍	16
免疫原性	17
予防接種における免疫反応性への影響	17

## 臨床試験の成績

第Ⅲ相国際共同試験（BEL113750 試験）	19
第Ⅲ相海外試験（BEL110751 試験）	23
第Ⅲ相海外試験（BEL110752 試験）	25
第Ⅱ相国際共同試験（BEL114055 試験）	27
第Ⅲ相国際共同試験（BEL112341 試験）	31
第Ⅱ相国際共同試験（200908 試験）	34

# 投与開始前の確認事項

## ■ 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

### 〈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樞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] \*<sup>1</sup>  
[17.1.1、17.1.2 参照] \*<sup>2</sup>
- 5.4 「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。

\* 1: ベンリスタ点滴静注用 120mg/ ベンリスタ点滴静注用 400mg 電子添文 2025 年 11 月改訂 (第 2 版)

\* 2: 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 シリンジ電子添文 2025 年 11 月改訂 (第 3 版)

18 ページ以降の臨床試験の成績を参照し、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ってください。

## ■ 禁忌（次の患者には投与しないでください）

禁 忌	解 説
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	重篤なアレルギー反応を発現するおそれがあります。
重篤な感染症の患者	本剤は免疫機能に影響し、感染症の症状を悪化させるおそれがあります。
活動性結核の患者	本剤は免疫機能に影響し、結核の症状を悪化させるおそれがあります。

## ■ 特定の背景を有する患者に関する注意

対 象	解 説
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	本剤は免疫機能に影響し、感染症が悪化するおそれがあります。
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	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ります。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してください。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してください。 <ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者</li> <li>インターフェロン-<math>\gamma</math>遊離試験等の検査により、既感染が強く疑われる患者</li> <li>結核患者との濃厚接触歴を有する患者</li> </ul>
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）	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ため、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してください。
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	本剤の投与後に自殺念慮、自殺企図があらわれるおそれがあります。
間質性肺炎の既往歴のある患者	定期的に関診を行うなど、間質性肺炎の徴候や症状に十分注意してください。

対 象	解 説
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してください。 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してください。
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してください。 サルデベリムマブは胎盤を通過することが報告されています。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ましたが、91日までに回復しました。
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してください。サルデベリムマブは乳汁中へ移行することが報告されています。
小児等	〈点滴静注用製剤〉 5歳未満の幼児等を対象とした臨床試験は実施していません。 〈皮下注製剤〉 5歳未満又は体重15kg未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していません。
高齢者	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してください。

## ■ インフォームド・コンセント

ベンリスタの治療開始に先立ち、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、治療を開始してください。

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ります。

本剤の投与によって発現する可能性のある副作用については、具体的に説明を行うとともに、本剤の投与中に異変を感じた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導してください。

## ■ 投与前に行う問診・検査

ベンリスタの投与前に、以下の項目について必ず問診・検査を実施してください。

### 1. 結核感染有無の確認

結核に関する十分な問診を行い、以下の検査を適宜行ってください。

- 胸部 X 線検査
- インターフェロン -  $\gamma$  遊離試験又はツベルクリン反応検査
- 胸部 CT 検査

◇結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合	結核の診療経験がある医師に相談してください。
◇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 - $\gamma$ 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、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	原則として本剤を投与する前に適切な抗結核薬を投与してください。
◇結核の活動性が確認された場合	結核の治療を開始し、本剤を投与しないでください。

### 2. B 型肝炎ウイルス感染有無の確認

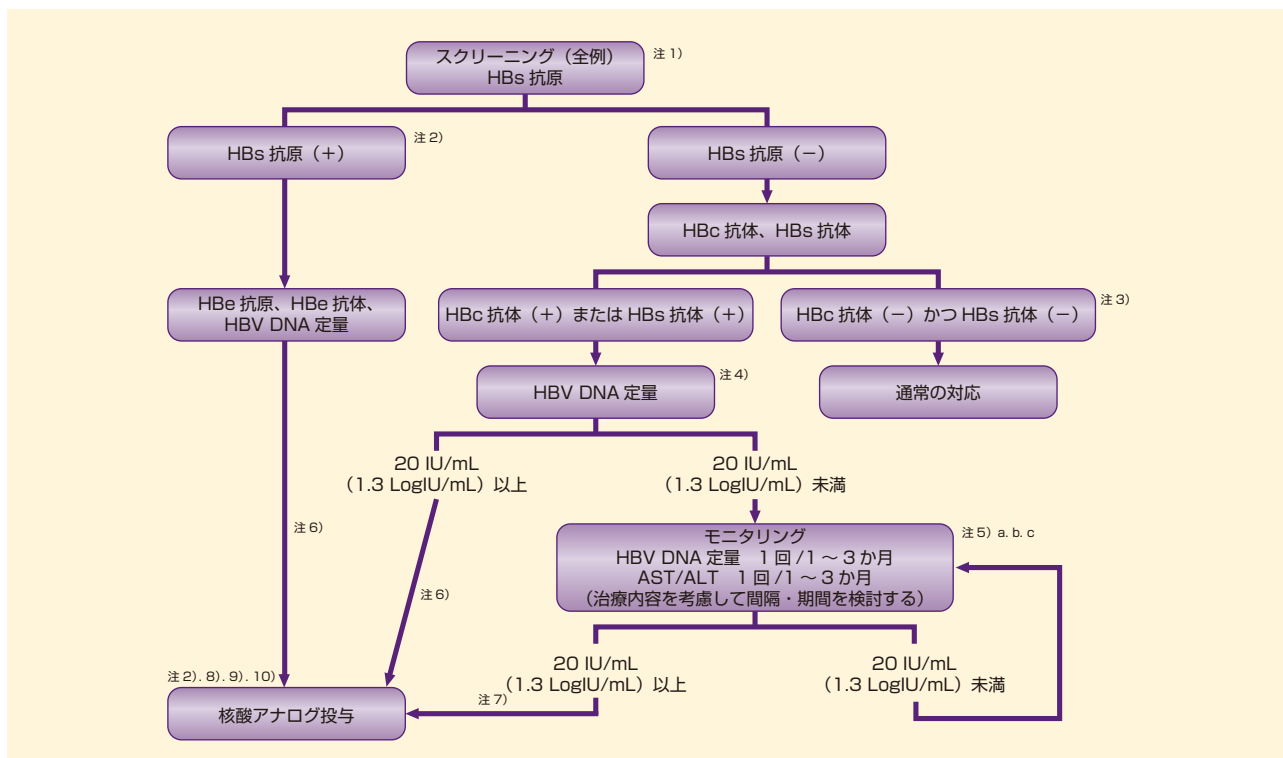
B 型肝炎ウイルスに関する十分な問診を行い、以下の検査を適宜行ってください。

- HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体

B 型肝炎ウイルス検査に際しては、P.5「免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン」を参照してください。

上記以外にも、必要に応じてその他の感染症や悪性腫瘍等に関する検査を実施してください。

免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン



補足：血液悪性疾患に対する強力な化学療法中あるいは終了後に、HBs 抗原陽性あるいは HBs 抗原陰性例の一部において HBV 再活性化により B 型肝炎が発症し、その中には劇症化する症例があり、注意が必要である。また、血液悪性疾患または固形癌に対する通常の化学療法およびリウマチ性疾患・膠原病などの自己免疫疾患に対する免疫抑制療法においても HBV 再活性化のリスクを考慮して対応する必要がある。通常の化学療法および免疫抑制療法においては、HBV 再活性化、肝炎の発症、劇症化の頻度は明らかでなく、ガイドラインに関するエビデンスは十分ではない。また、核酸アナログ投与による劇症化予防効果を完全に保証するものではない。

- 注 1) 免疫抑制・化学療法前に、HBV キャリアおよび既往感染者をスクリーニングする。HBs 抗原、Hbc 抗体および HBs 抗体を測定し、HBs 抗原が陽性のキャリアか、HBs 抗原が陰性で HBs 抗体、Hbc 抗体のいずれか、あるいは両者が陽性の既往感染かを判断する。HBs 抗原・Hbc 抗体および HBs 抗体の測定は、高感度の測定法を用いて検査することが望ましい。また、HBs 抗体単独陽性 (HBs 抗原陰性かつ Hbc 抗体陰性) 例においても、HBV 再活性化は報告されており、ワクチン接種歴が明らかである場合を除き、ガイドラインに従った対応が望ましい。
- 注 2) HBs 抗原陽性例は肝臓専門医にコンサルトすること。また、すべての症例において核酸アナログの投与開始ならびに終了にあたって肝臓専門医にコンサルトするのが望ましい。
- 注 3) 初回化学療法開始時に Hbc 抗体、HBs 抗体未測定例の再治療例および既に免疫抑制療法が開始されている例では、抗体価が低下している場合があり、HBV DNA 定量検査などによる精査が望ましい。
- 注 4) 既往感染者の場合は、リアルタイム PCR 法により HBV DNA をスクリーニングする。
- 注 5) a. リツキシマブ・オビヌツズマブ (±ステロイド)、フルダラビンをを用いる化学療法および造血幹細胞移植：既往感染者からの HBV 再活性化の高リスクであり、注意が必要である。治療中および治療終了後少なくとも 12 か月の間、HBV DNA を月 1 回モニタリングする。造血幹細胞移植例は、移植後長期間のモニタリングが必要である。  
 b. 通常の化学療法および免疫作用を有する分子標的治療薬を併用する場合：頻度は少ないながら、HBV 再活性化のリスクがある。HBV DNA 量のモニタリングは 1 ~ 3 か月ごとを目安とし、治療内容を考慮して間隔および期間を検討する。血液悪性疾患においては慎重な対応が望ましい。  
 c. 副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬、免疫抑制作用あるいは免疫修飾作用を有する分子標的治療薬による免疫抑制療法：HBV 再活性化のリスクがある。免疫抑制療法では、治療開始後および治療内容の変更後 (中止を含む) 少なくとも 6 か月間は、月 1 回の HBV DNA 量のモニタリングが望ましい。なお、6 か月以降は 3 か月ごとの HBV DNA 量測定を推奨するが、治療内容に応じて高感度 HBs 抗原測定 (感度 0.005 IU/mL) で代替することを考慮する。
- 注 6) 免疫抑制・化学療法を開始する前、できるだけ早期に核酸アナログ投与を開始すること。ことに、ウイルス量が多い HBs 抗原陽性例においては、核酸アナログ予防投与中であっても劇症肝炎による死亡例が報告されており、免疫抑制・化学療法を開始する前にウイルス量を低下させておくことが望ましい。
- 注 7) 免疫抑制・化学療法中あるいは治療終了後に、HBV DNA 量が 20 IU/mL (1.3 LogIU/mL) 以上になった時点で直ちに核酸アナログ投与を開始する (20 IU/mL 未満陽性の場合は、別のポイントでの再検査を推奨する)。また、高感度 HBs 抗原モニタリングにおいて 1 IU/mL 未満陽性 (低値陽性) の場合は、HBV DNA を追加測定して 20 IU/mL 以上であることを確認した上で核酸アナログ投与を開始する。免疫抑制・化学療法中の場合、免疫抑制薬や免疫抑制作用のある抗腫瘍薬は直ちに投与を中止するのではなく、対応を肝臓専門医と相談する。
- 注 8) 核酸アナログは薬剤耐性の少ない ETV、TDF、TAF の使用を推奨する。
- 注 9) 下記の①か②の条件を満たす場合には核酸アナログ投与の終了が可能であるが、その決定については肝臓専門医と相談した上で行う。①スクリーニング時に HBs 抗原陽性だった症例では、B 型慢性肝炎における核酸アナログ投与終了基準を満たしていること。②スクリーニング時に Hbc 抗体陽性または HBs 抗体陽性だった症例では、(1) 免疫抑制・化学療法終了後、少なくとも 12 か月間は投与を継続すること。(2) この継続期間中に ALT (GPT) が正常化していること (ただし HBV 以外に ALT 異常の原因がある場合は除く)。(3) この継続期間中に HBV DNA が持続陰性化していること。(4) HBs 抗原および HB コア関連抗原も持続陰性化することが望ましい。
- 注 10) 核酸アナログ投与終了後少なくとも 12 か月間は、HBV DNA モニタリングを含めて厳重に経過観察する。経過観察方法は各核酸アナログの使用上の注意に基づく。経過観察中に HBV DNA 量が 20 IU/mL (1.3 LogIU/mL) 以上になった時点で直ちに投与を再開する。

# 投与にあたっての注意事項

## ■ 用法及び用量

### <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。

### <200mg オートインジェクター>

**成人** 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。

**小児** 通常、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200mgを、体重に応じ以下の間隔で皮下注射する。

40kg以上：1週間の間隔    15kg以上40kg未満：2週間の間隔

### <200mg シリンジ>

**成人** 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。

### <点滴静注用製剤> <皮下注製剤>

#### 〈用法及び用量に関連する注意〉

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。
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。〔「臨床成績」の項参照〕
3. 5歳以上18歳未満の患者を対象とした臨床試験成績等を踏まえ、1回200mgを1週間の間隔で皮下注射した場合に曝露量が増加する可能性があることを考慮した上で、15歳以上18歳未満で体重40kg未満の患者では、1回200mgを2週間の間隔で皮下注射することも考慮すること。

#### 〈用法及び用量に関する補足〉

5歳以上18歳未満の患者を対象とした臨床試験等に基づき、小児患者では、40kgを境に体重に応じた投与間隔で皮下注射することにより、概して、成人と同程度の曝露量に調整できると予測されました。

したがって、境界となる体重40kg付近の小児患者では、体重変動の経過及び患者の状態、ベリムマブの有効性及び安全性(P.10～「副作用」参照)等を考慮して投与間隔の変更の必要性を検討してください。

また、15歳以上18歳未満で40kg未満の患者においては、成人の用法及び用量に従って1回200mgを1週間の間隔で皮下注射すると成人に比べて平均血清中濃度が増加する可能性を踏まえ、体重変動の経過及び患者の状態、ベリムマブの有効性及び安全性(P.10～「副作用」参照)等を考慮して、1回200mgを2週間の間隔での皮下注射に変更するか検討してください。

## ■ 注射に関する注意

### < 点滴静注用製剤 > < 皮下注製剤 >

- 本剤による治療反応は、通常投与開始から 6 ヶ月以内に得られます。6 ヶ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してください。

### < 点滴静注用製剤 >

- 本剤は 1 時間以上かけて点滴静注してください。
- 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でください。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あります。

### 《溶解方法》

1. 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 の注射用水で溶解します。
2. 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してください。
3. 5 分に 1 回、バイアルを 60 秒間、泡立てないようにゆっくり回転させます。完全に溶解するまでこの操作を繰り返してください。振り混ぜないでください。
4. バイアルスターラー（攪拌機）を使用する場合は、回転数を 500rpm 未満、攪拌時間を 30 分以内としてください。
5. 溶解液は直射日光を避けてください。溶解後速やかに使用しない場合は、溶解液は 2 ～ 8℃で保存してください。溶解後 8 時間以内に点滴静注を完了してください。

### 《希釈方法》

1. 患者の体重から溶解液の使用量（mL）を算出します。

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

\*：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）

2. 生理食塩液の 250mL 点滴バッグ（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きます。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）を使用することができます。
3. 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、希釈します。
4. 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ください。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でください。

### <皮下注製剤>

- 本剤は皮下注射にのみ使用してください。
- 投与前に常温で30分程度放置してください。12時間以上常温に放置した場合は使用しないでください。
- 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してください。腕には投与しないようにしてください。
- 同一箇所へ繰り返し注射することは避けてください。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でください。
- 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してください。
- 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でください。使用後は針が格納されるため、分解しないでください。
- 投与を忘れた場合には、可能な限り速やかに投与してください。その後は予定していた曜日に戻るか、又はその日を投与の起算日として新たに投与を開始することができます。

## ■ 自己投与に関する注意

### <皮下注製剤>

- 5歳以上10歳未満の小児患者は自己投与を行わず、保護者が投与してください。その際、投与する保護者には十分な教育訓練を実施し、保護者が確実に患者へ投与できることを確認してください。
- 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ってください。本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能です。
- 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してください。
- 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ってください。
- 安全な廃棄方法について指導してください。

# 投与中の確認事項

## ■ 患者への注意事項

- 本剤の投与中に異変を感じた場合には、速やかに主治医に相談するように指導してください。
- 患者向解説資材（「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ご家族の方へ～うつ病の症状について～」）を用いて説明を行ってください。詳細は、GSK MR にコンタクトしてください。

# 副作用

## ■ 重大な副作用

### 重篤な過敏症

#### ●背景

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、過敏症及びinfusion reactionの発現が報告されています。

全身性エリテマトーデス(以下、SLE)患者を対象とした静脈内投与(iv)にて実施した第II相試験(LBSL02試験)及び第III相試験(BEL110751試験及びBEL110752試験)(以下、IV-CRD試験)の52週時までにおいて、infusion reactionの発現割合は10mg/kg-iv群11.9%(80/674例)、プラセボiv群9.6%(65/675例)でした。重篤で急性のinfusion reaction及び過敏症の発現割合は10mg/kg-iv群0.9%(6/674例)、プラセボiv群0.3%(2/675例)でした。

日本、韓国及び中国のSLE患者を対象とした静脈内投与にて実施した第III相試験(BEL113750試験)の52週時までにおいて、infusion reaction及び過敏症の発現割合は10mg/kg-iv群13.6%(64/470例)、プラセボiv群13.6%(32/235例)でした。重篤例は認められませんでした。

5~17歳のSLE患者を対象とした静脈内投与にて実施した第II相試験(BEL114055試験)の52週時までにおいて、infusion reactionの発現割合は10mg/kg-iv群7.5%(4/53例)、プラセボiv群7.5%(3/40例)でした。重篤例は認められませんでした。

SLE患者を対象とした皮下投与(sc)にて実施した第III相試験(BEL112341試験)の52週時までにおいて、投与時反応の発現割合は200mg-sc群6.8%(38/556例)、プラセボsc群8.9%(25/280例)でした。重篤例は200mg-sc群0.2%(1/556例)に対し、プラセボsc群では認められませんでした。

5~17歳のSLE患者を対象としたsc(オートインジェクターのみ)にて実施した第II相試験(200908試験)の52週時までにおいて、アナフィラキシー反応による注射後全身性反応の発現割合は12.0%(3/25例)でした。重篤例は認められませんでした。

#### ●主な症状

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ります。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ります。

#### ●対処方法

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、適切な処置を行ってください。アナフィラキシーの処置方法については、重篤副作用疾患別対応マニュアル アナフィラキシー\*もご参照ください。

#### ●注意事項

- ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないでください。
- ・臨床試験では、特に本剤の初回及び2回目の投与時に過敏症発現が高い頻度で認められました。

\*：厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル アナフィラキシー 平成20年3月(令和8年2月改定)

## 重篤な感染症

### ●背景

SLE自体が感染のリスクが高く、免疫抑制剤の使用もリスクとなります。本剤は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、感染症への感受性を高める可能性があります。IV-CRD試験の52週時までにおいて、MedDRA器官別大分類「感染症および寄生虫症」の発現割合は、10mg/kg-iv群69.9%(471/674例)、プラセボiv群66.7%(450/675例)、重篤な事象は10mg/kg-iv群5.2%(35/674例)、プラセボiv群5.2%(35/675例)でした。感染症による死亡例は10mg/kg-iv群0.3%(2/674例)に対し、プラセボiv群では認められませんでした。

BEL113750試験の52週時までにおいて、「感染症および寄生虫症」の発現割合は10mg/kg-iv群51.1%(240/470例)、プラセボiv群50.6%(119/235例)、重篤な事象は10mg/kg-iv群5.3%(25/470例)、プラセボiv群5.5%(13/235例)でした。感染症による死亡例は認められませんでした。

BEL114055試験の52週時までにおいて、「感染症および寄生虫症」の発現割合は10mg/kg-iv群56.6%(30/53例)、プラセボiv群70.0%(28/40例)、重篤な事象は10mg/kg-iv群7.5%(4/53例)、プラセボiv群12.5%(5/40例)でした。感染症による死亡例は認められませんでした。

BEL112341試験の52週時までにおいて、「感染症および寄生虫症」の発現割合は200mg-sc群55.4%(308/556例)、プラセボsc群56.8%(159/280例)、重篤な事象は200mg-sc群4.1%(23/556例)、プラセボsc群5.4%(15/280例)でした。感染症による死亡例は200mg-sc群0.5%(3/556例)に対し、プラセボsc群では認められませんでした。

なお、臨床試験では本剤群及びプラセボ群における結核の発現割合は1%未満でした。

200908試験の52週時までにおいて、「感染症および寄生虫症」の発現割合は72.0%(18/25例)でした。重篤な事象は4.0%(1/25例)でした。感染症による死亡は認められませんでした。

### ●主な症状

発熱、咳嗽、呼吸困難、倦怠感等

### ●対処方法

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してください。

重篤な感染症が発症した場合には、適切な処置を行ってください。

### ●注意事項

- ・重篤な感染症及び活動性結核の患者には投与しないでください。
- ・感染症の患者又は感染症が疑われる患者、結核の既往歴を有する患者には慎重に投与してください。
- ・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してください。

## 進行性多巣性白質脳症（PML）

### ●背景

BLyS 抑制作用により、PML を含む感染症のリスクを増加させる可能性があります。

IV-CRD 試験、BEL113750 試験、BEL114055 試験、BEL112341 試験及び 200908 試験からの PML の報告は認められませんでした。上記以外の臨床試験及び市販後において少数ですが PML 発現例が報告されており、死亡に至った症例もありました。

### ●主な症状

意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等

### ●対処方法

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、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、適切な処置を行ってください。

症状を早期に発見し、可能な限り早期に原因薬剤の投与を中止することが最も重要です。白質脳症の治療には、副腎皮質ホルモン、濃グリセリン、マンニトール、脳循環改善剤、脳代謝賦活剤及び各種ビタミン剤が用いられていますが、治療効果は少なく、全身管理及び合併症の予防・治療を行いながら自然回復を待つこととなります。とくに、四肢の拘縮予防、褥創予防が重要です。

## 間質性肺炎

### ●背景

本剤を含む免疫調節作用を持つ生物製剤において間質性肺炎が報告されています。

BEL110751 試験の 76 週時まで及び BEL110752 試験及び BEL113750 試験の 52 週時までにおいて、間質性肺炎の発現割合は 10mg/kg-iv 群で 0.3% (3/1033 例)、1mg/kg-iv 群で 0.2% (1/559 例) 及びプラセボ群で 0.4% (3/797 例) でした。

BEL114055 試験の 52 週時までにおいて、間質性肺炎の発現は認められませんでした。

BEL112341 試験の 52 週時までにおいて、間質性肺炎の発現割合は 200mg-sc 群で 0.2% (1/556 例) 及びプラセボ群で 0.4% (1/280 例) でした。

このうち、本剤と関連ありと判断された間質性肺炎は 1 例で認められました (BEL110751 試験、10mg/kg-iv 群)。

200908 試験の 52 週時までにおいて、間質性肺炎の発現は認められませんでした。

### ●主な症状

発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状

### ●対処方法

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 ( $\beta$ -Dグルカンの測定等)を考慮に入れ適切な処置を行ってください。間質性肺炎の処置方法については、重篤副作用疾患別対応マニュアル 間質性肺炎\* もご参照ください。

### ●注意事項

間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的に関診を行うなど、注意してください。

\* : 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル 間質性肺炎 平成 18 年 11 月 (令和 8 年 2 月改定)

## うつ病及び自殺／自傷行為に関連する事象

### ●背景

SLE 患者では神経精神性事象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ります。本剤やその他のモノクローナル抗体を含む製剤と精神障害との関連性は薬理学的には不明ですが、臨床試験からうつ病及び自殺に関連する事象が報告されています。

IV-CRD 試験の 52 週時までにおけるうつ病の発現割合は 10mg/kg-iv 群 8.6% (58/674 例)、プラセボ iv 群 8.3% (56/675 例)、重篤なうつ病の発現割合は 10mg/kg-iv 群 0.6% (4/674 例)、プラセボ iv 群 0.3% (2/675 例) でした。自殺／自傷は 10mg/kg-iv 群 0.1% (1/674 例)、プラセボ iv 群 0.1% (1/675 例) で、全て重篤と判定されました。

BEL113750 試験の 52 週時までにおいて、うつ病の発現割合は 10mg/kg-iv 群で 1.9% (9/470 例)、プラセボ iv 群で 2.6% (6/235 例) で、重篤と判定された事象は認められませんでした。自殺／自傷は 10mg/kg-iv 群 0.2% (1/470 例)、プラセボ iv 群 0.4% (1/235 例) で、全て重篤と判定されました。

BEL114055 試験の 52 週時までにおけるうつ病の発現割合は、10mg/kg-iv 群 1.9% (1/53 例)、プラセボ iv 群 5.0% (2/40 例) でした。プラセボ iv 群の 1 例は重篤と判定されました。自殺／自傷は 10mg/kg-iv 群では認められず、プラセボ iv 群 7.5% (3/40 例) であり、2 例は重篤と判定されました。

BEL112341 試験の 52 週時までにおけるうつ病の発現割合は、200mg-sc 群 2.7% (15/55 例)、プラセボ sc 群 3.6% (10/280 例) でした。両群において重篤なうつ病は報告されませんでした。自殺／自傷は 200mg-sc 群 0.4% (2/556 例) で、このうち 1 例 (0.2%) は重篤と判定されました。プラセボ sc 群では認められませんでした。

海外で実施された SLE 患者 4,003 名 (1:1 で無作為化) を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照製造販売後臨床試験 (BEL115467 試験) における自殺念慮、自殺行動又は自傷行為に関する重篤な有害事象の発現割合は、10mg/kg-iv 群 0.7% (15/2002 例)、プラセボ iv 群 0.2% (5/2001 例) でした。自殺に関連した死亡例は認められていません。また、重篤なうつ病に関する有害事象の発現割合は、10mg/kg-iv 群 0.3% (7/2002 例)、プラセボ iv 群 0.1% 未満 (1/2001 例) でした。更に、本試験では試験期間中、約 4 週間に 1 回、コロンビア自殺評価スケール (C-SSRS) \* による自殺念慮及び自殺行為の評価が実施され、10mg/kg-iv 群 2.4% (48/1974 例)、プラセボ iv 群 2.0% (39/1988 例) にそれぞれ自殺念慮又は自殺行動が認められました。

200908 試験の 52 週時までにおいて、うつ病及び自殺／自傷行為は認められませんでした。

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

### ●主な症状

不眠、不安、イライラ、興味・意欲の減退、食欲減退、気分の落ち込み等

## ●対処方法

うつ病、自殺念慮、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、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してください。

患者の観察を十分に行い、異常が認められた場合には使用を中止するなど、適切な処置を行ってください。うつ病の症状をスクリーニングする際は、必要に応じて PHQ-9\* などの評価尺度のご活用をご検討ください。また、必要に応じて精神科の専門医にご相談ください。

うつ病の処置方法については重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤惹起性うつ病\*\* もご参照ください。

## ●注意事項

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は慎重に投与してください。

\* : PHQ-9 (Patient Health Questionnaire)

\*\* : 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤惹起性うつ病 平成20年6月(令和4年2月改定)

症状評価：「全くない=0点」、「数日=1点」、「半分以上=2点」、「ほとんど毎日=3点」として総スコア(0~27点)  
スクリーニング評価：「0~4点:なし」、「5~9点:軽微~軽度」、「10~14点:中等度」、「15~19点:中等度~重度」、「20~27点:重度」

この2週間、次のような問題にどのくらい頻繁(ひんぱん)に悩まされていますか?	全くない	数日	半分以上	ほとんど毎日
(A) 物事に対してほとんど興味が無い、または楽しめない	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(B) 気分が落ち込む、憂うつになる、または絶望的な気持ちになる	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(C) 寝付きが悪い、途中で目がさめる、または逆に眠り過ぎる	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(D) 疲れた感じがする、または気がない	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(E) あまり食欲がない、または食べ過ぎる	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(F) 自分はダメな人間だ、人生の敗北者だと気に病む、または自分自身あるいは家族に申し訳がないと感じる	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(G) 新聞を読む、またはテレビを見ることなどに集中することが難しい	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(H) 他人が気づくぐらいに動きや話し方が遅くなる、あるいは反対に、そわそわしたり、落ちつかず、ふだんよりも動き回ることがある	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(I) 死んだ方がましだ、あるいは自分を何らかの方法で傷つけようと思ったことがある	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

あなたが、いずれかの問題に1つでもチェックしているなら、それらの問題によって仕事をしたり、家事をしたり、他の人と仲良くやっていくことがどのくらい困難になっていますか?

全く困難でない	やや困難	困難	極端に困難
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

©kumiko.muramatsu [PHQ-9 日本語版 (2018)]

無断転載、改変、電子化、転送化を禁じます。

出典：Muramatsu K., Miyaoka H., Kamijima K., et al. Performance of the Japanese version of the Patient Health Questionnaire-9 (J-PHQ-9) for depression in primary General Hospital Psychiatry. 52: 64-69, 2018.  
新潟青陵大学大学院臨床心理学研究, 第7号, p35-39, 2014.

## ■ 注意を要するその他の副作用

### B型肝炎ウイルスの再活性化

#### ●背景

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ませんが、海外市販後に急性B型肝炎が報告されています。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ます。

\*：第Ⅲ相試験（BEL110751、BEL110752、BEL113750及びBEL112341試験）、第Ⅱ相試験（BEL114055試験）及び200908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が陽性の場合にはさらにHBV DNA検査を実施し、陽性の場合には除外した。200908試験では、HBsAgが陽性、又はHBcAbが陽性の患者は除外した。

#### ●主な症状

倦怠感、発熱、黄疸、発疹、吐き気、嘔吐、かゆみ等

#### ●対処方法

B型肝炎ウイルスの再活性化が疑われる場合は、直ちに投与を中止せず、対応を肝臓専門医と相談してください。

#### ●注意事項

- ・肝炎ウイルス感染の有無を確認してください。
- ・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、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してください。

B型肝炎ウイルス検査に際しては、P.5「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン」を参照してください。

### 悪性腫瘍

#### ●背景

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、本剤を含む免疫調節作用を持つ生物製剤において悪性腫瘍が懸念されます。

IV-CRD試験の52週時までにおいて、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）でした。

BEL113750試験の52週時までにおいて、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 群では認められませんでした。

BEL114055 試験の 52 週時までにおいて、悪性腫瘍の発現は認められませんでした。

BEL112341 試験の 52 週時までにおいて、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) でした。

200908 試験の 52 週時までにおいて、悪性腫瘍の発現は認められませんでした。

#### ●注意事項

本剤との関連性は明らかではありませんが、悪性腫瘍等の発現に注意してください。

### 免疫原性

#### ●背景

タンパクを含む生物製剤は免疫原性を有する可能性があります。抗ベリムマブ抗体が産生されると分子の機能部位に結合し、その機能を阻害することによって、または免疫複合体を形成し薬剤クリアランスが増加することによって、血中濃度が低下する可能性があります。

BEL110751 及び BEL110752 試験の 76 週時までにおいて、抗ベリムマブ抗体は 10mg/kg-iv 群で 1.6% (9/563 例) にみられました。ベリムマブ投与後に抗ベリムマブ抗体が認められた患者で軽度の infusion reaction が認められました。

BEL113750 試験の 52 週時までにおいて、抗ベリムマブ抗体は 10mg/kg-iv 群で 0.2% (1/470 例) にみられました。BEL114055 試験及び BEL112341 試験の 52 週時までにおいては、ベリムマブに対する抗体を発現した患者は認められませんでした。200908 試験の 52 週時までにおいて、ベリムマブに対する免疫原性応答が一過性又は持続性の陽性となった患者は認められませんでした。

#### ●注意事項

本剤の効果の減弱や、副作用発現頻度が上昇する可能性があります。

## 予防接種における免疫反応性への影響

### ●背景

本剤によるB細胞への影響を考慮すると、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ります。免疫抑制状態にある患者に対して生ワクチンを接種することにより死に至るおそれがあります。

### ●注意事項

生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため、本剤投与中は生ワクチン接種は行わないでください。また、不活化ワクチンについては、本剤投与前に接種しておくことが望ましいです。

## 臨床試験の成績

### 〈SRI レスポンダーの定義〉

SLE responder index (SRI) は、SLE の疾患活動性の評価として広く認められ確立されている 3 つの基準 [SELENA SLEDAI : 全般的な疾患活動性の低下を評価、British Isles Lupus Assessment Group Index (BILAG) : 特定の臓器で意義のある悪化がないことを評価、医師による全般的評価 (PGA) : 患者の全般的な症状の悪化を伴わない疾患活動性の改善を評価] から成る、疾患活動性の改善効果指標である。SRI レスポンダーは以下のとおり疾患活動性を評価する複数の指標を用いて定義される。

- 1) SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善 (減少)
- 2) PGA の悪化なし (スコアの増加が 0.3 点未満)
- 3) 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

### 〈点滴静注用製剤〉

## ■ 第Ⅲ相国際共同試験 (BEL113750 試験)

下記の主な登録基準を満たす SLE 患者 (重症のループス腎炎及び重症の中枢神経ループスは除外\*) 705 例 (日本で参加した患者 60 例を含む) を対象とした二重盲検プラセボ対照比較試験 (52 週間) を実施した。

- ・既存の SLE 治療\*\* (単剤又は併用) を受けている
- ・抗核抗体陽性又は抗 dsDNA 抗体陽性
- ・スクリーニング時の SELENA SLEDAI スコア 8 以上の疾患活動性を有する

\* : 重症のループス腎炎として以下の患者を除外

- ・ 24 時間尿蛋白又は随時尿の蛋白/クレアチニン比が 6g 超、又は血清クレアチニンが 2.5mg/dL 超の腎炎を有する患者
- ・ 急性期治療 (シクロホスファミド静注療法など)、血液透析又は大量ステロイド (プレドニゾン換算で 100mg/日超) を必要とする活動期腎炎を有する患者

重症の中枢神経ループスとして以下の患者を除外

- ・ 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) を有する患者

\*\* : 既存の SLE 治療とは、ステロイド、ヒドロキシクロロキン、NSAID 又は免疫抑制薬 (アザチオプリン等) による治療とした。なお、ステロイドの投与量はプレドニゾン換算で、単独の場合は 7.5-40mg/日、他の SLE 治療薬との併用の場合は 0-40mg/日とした。

●試験方法

既存の SLE 治療薬との併用下で本剤 10mg/kg 又はプラセボを初回、2 週間後、4 週間後、以降は 4 週間ごとに静脈内投与した。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。

●有効性

SLE responder index (SRI) のレスポンド率について、52 週時では本剤 10mg/kg 群において 53.8%、プラセボ群において 40.1%であり、本剤 10mg/kg 群ではプラセボ群に比べて統計学的に有意に SRI レスポンド率が高かった(調整済みオッズ比 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 レスポンド率は、プラセボ群で 25.0%、本剤 10mg/kg 群で 46.2%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 レスポンド率

全体集団		
	プラセボ群 226 例	本剤 10mg/kg 群 451 例
52 週時の評価例数 <sup>1</sup>	217	446
SRI レスポンド率, 例数 (%)	87 (40.1)	240 (53.8)
プラセボ群との差, %	—	13.72
プラセボ群との調整済みオッズ比 (95% CI) <sup>2</sup>	—	1.99 (1.40, 2.82)
p 値 <sup>2</sup>	—	0.0001
日本人集団		
	プラセボ群 21 例	本剤 10mg/kg 群 39 例
52 週時の評価例数 <sup>1</sup>	20	39
SRI レスポンド率, 例数 (%)	5 (25.0)	18 (46.2)
プラセボ群との差, %	—	21.15
プラセボ群との調整済みオッズ比 (95% CI) <sup>3</sup>	—	2.57 (0.78, 8.47)

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. 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
3. 投与群のみを独立変数とした (オッズ比は未調整)。

## 52 週時の SRI レスポonder率：ベースラインの疾患活動性（SELENA SLEDAI スコア）別のサブグループ解析

	日本人集団		全体集団（北東アジア人）	
	プラセボ群 21 例	本剤10mg/kg 群 39 例	プラセボ群 226 例	本剤10mg/kg 群 451 例
ベースラインの SELENA SLEDAI スコアが 9 点以下				
52 週時の評価例数	5	15	94	213
SRI レスポonder率, 例数 (%)	0	4 (26.7)	29 (30.9)	76 (35.7)
プラセボ群との差, %	–	26.67	–	4.83
プラセボ群とのオッズ比 (95% CI) <sup>1</sup>	–	NC	–	1.24 (0.74, 2.09)
p 値 <sup>1</sup>	–	NC	–	0.4114
ベースラインの SELENA SLEDAI スコアが 10 点以上				
52 週時の評価例数	15	24	123	233
SRI レスポonder率, 例数 (%)	5 (33.3)	14 (58.3)	58 (47.2)	164 (70.4)
プラセボ群との差, %	–	25.00	–	23.23
プラセボ群とのオッズ比 (95% CI) <sup>1</sup>	–	2.80 (0.73, 10.75)	–	2.66 (1.69, 4.19)
p 値 <sup>1</sup>	–	0.1338	–	<0.0001
交互作用の p 値 <sup>2</sup>	–	NC	–	0.0302

NC: 算出不能

1. 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。独立変数は投与群とした。日本人のベースラインの SELENA SLEDAI スコアが 9 点以下のサブグループでは、オッズ比の 95%信頼区間及び p 値は収束の問題から提示していない。
2. 治療とサブグループの交互作用は、ロジスティック回帰分析を用いた。

## 52 週時の SRI レスポonder率：ベースラインの補体値別のサブグループ解析

SRI レスポonder, n/N (%)	日本人集団		全体集団（北東アジア人）	
	プラセボ群 21 例	本剤10mg/kg 群 39 例	プラセボ群 226 例	本剤10mg/kg 群 451 例
ベースラインの C3 又は C4				
C3 と C4 いずれも低値でない	0/4 (0)	4/6 (66.7)	31/61 (50.8)	63/115 (54.8)
C3 及び/又は C4 の低値	5/16 (31.3)	14/33 (42.4)	56/156 (35.9)	177/331 (53.5)
交互作用の p 値 <sup>1</sup>	–	NC	–	0.1355

NC: 算出不能

注：C3 低値：90mg/dL 未満、C4 低値：10mg/dL 未満

1. 治療とサブグループの交互作用はロジスティック回帰分析を用いた。

52 週時の SELENA SLEDAI 臓器系病変別の改善率

	全体集団（北東アジア人）	
	プラセボ群 226 例	本剤 10mg/kg 群 451 例
中枢神経系	0 (0/2)	100 (1/1)
血管系	57.6 (19/33)	66.7 (42/63)
筋骨格系	54.7 (41/75)	74.1 (103/139)
腎系	41.0 (32/78)	61.8 (84/136)
粘膜皮膚系	53.0 (97/183)	61.9 (229/370)
免疫系	12.9 (26/202)	27.8 (114/410)
血液系（発熱を含む）	37.0 (10/27)	38.5 (15/39)
心血管系及び呼吸器系	66.7 (2/3)	50.0 (1/2)

%（ベースラインよりスコアが減少した患者 / ベースラインでスコアが 0 点超の患者）

## ■ 第Ⅲ相海外試験 (BEL110751 試験)

下記の主な登録基準を満たす SLE 患者(重症のループス腎炎及び重症の中枢神経ループスは除外\*) 819 例を対象とした二重盲検プラセボ対照比較試験 (76 週間) を実施した。

- ・ 既存の SLE 治療\*\* (単剤又は併用) を受けている
- ・ 抗核抗体陽性又は抗 dsDNA 抗体陽性
- ・ スクリーニング時の SELENA SLEDAI スコア 6 以上の疾患活動性を有する

\* : 重症のループス腎炎として以下の患者を除外

- ・ 24 時間尿蛋白又は随時尿の蛋白 / クレアチニン比が 6g 超、又は血清クレアチニンが 2.5mg/dL 超の腎炎を有する患者
- ・ 急性期治療 (シクロホスファミド静注療法など)、血液透析又は大量ステロイド (プレドニゾロン換算で 100mg/ 日超) を必要とする活動期腎炎を有する患者

重症の中枢神経ループスとして以下の患者を除外

- ・ 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) を有する患者

\*\* : 既存の SLE 治療とは、ステロイド、ヒドロキシクロロキン、NSAID 又は免疫抑制薬 (アザチオプリン等) 等による治療とした。なお、ステロイドの投与量はプレドニゾロン換算で、単独の場合は 7.5-40mg/ 日、他の SLE 治療薬との併用の場合は 0-40mg/ 日とした。

### ● 試験方法

既存の SLE 治療薬との併用下で本剤 1mg/kg、10mg/kg 又はプラセボを初回、2週間後、4週間後、以降は4週間ごとに静脈内投与した。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。

### ● 有効性

SLE responder index (SRI) のレスポンド率について、52週時では本剤 1mg/kg 群において 40.6%、本剤 10mg/kg 群において 43.2%、プラセボ群において 33.5% であり、本剤 10mg/kg 群ではプラセボ群に比べて統計学的に有意に SRI レスポンド率が高かった (調整済みオッズ比 1.54、95% 信頼区間 : 1.08-2.19、 $p=0.0167$ )。

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。

### 52 週時の SRI レスポonder 率

	プラセボ群 275 例	本剤 1mg/kg 群 271 例	本剤 10mg/kg 群 273 例
SRI レスポonder 率, 例数 (%)	92 (33.5)	110 (40.6)	118 (43.2)
プラセボ群との差, %	–	7.14	9.77
プラセボ群との調整済みオッズ比(95% CI) <sup>1</sup>	–	1.36 (0.95, 1.94)	1.54 (1.08, 2.19)
p 値 <sup>1</sup>	–	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 (アフリカ系の子孫又はアメリカ先住民の子孫 vs. その他) を共変量として、本剤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 週時の SRI レスポonder 率：ベースラインの疾患活動性 (SELENA SLEDAI スコア) 別のサブグループ解析

SRI レスポonder 率, n/N (%)	プラセボ群 275 例	本剤 1mg/kg 群 271 例	本剤 10mg/kg 群 273 例
ベースラインの SELENA SLEDAI スコア			
9 点以下	38/135 (28.1)	39/127 (30.7)	45/137 (32.8)
10 点以上	54/140 (38.6)	71/144 (49.3)	73/136 (53.7)
交互作用の p 値 <sup>1</sup>	–	0.3860	0.2772

1. 治療とサブグループの交互作用は、ロジスティック回帰分析を用いた。

### 52 週時の SRI レスポonder 率：ベースラインの補体値別のサブグループ解析

SRI レスポonder 率, n/N (%)	プラセボ群 275 例	本剤 1mg/kg 群 271 例	本剤 10mg/kg 群 273 例
ベースラインの C3			
基準範囲内 / 高値	56/159 (35.2)	72/171 (42.1)	69/158 (43.7)
低値	36/116 (31.0)	38/100 (38.0)	49/115 (42.6)
交互作用の p 値 <sup>1</sup>	–	0.9609	0.6850
ベースラインの C4			
基準範囲内 / 高値	48/132 (36.4)	55/130 (42.3)	55/126 (43.7)
低値	44/143 (30.8)	55/141 (39.0)	63/147 (42.9)
交互作用の p 値 <sup>1</sup>	–	0.7481	0.5368

注：C3 低値：90mg/dL 未満、C4 低値：16mg/dL 未満

1. 治療とサブグループの交互作用は、ロジスティック回帰分析を用いた。

### 52 週時の SELENA SLEDAI 臓器系病変別の改善率

	プラセボ群 275 例	本剤 1mg/kg 群 271 例	本剤 10mg/kg 群 273 例
中枢神経系	0 (0/6)	55.6 (5/9)	69.2 (9/13)
血管系	35.3 (6/17)	40.0 (8/20)	60.0 (6/10)
筋骨格系	42.0 (87/207)	48.7 (94/193)	47.4 (92/194)
腎系	40.0 (12/30)	44.8 (13/29)	51.5 (17/33)
粘膜皮膚系	41.2 (96/233)	43.9 (100/228)	48.3 (101/209)
免疫系	9.8 (20/205)	22.1 (43/195)	26.2 (54/206)
血液系 (発熱を含む)	32.1 (9/28)	55.9 (19/34)	30.3 (10/33)
心血管系及び呼吸器系	61.1 (11/18)	46.2 (12/26)	48.1 (13/27)

% (ベースラインよりスコアが減少した患者 / ベースラインでスコアが 0 点超の患者)

## ■ 第Ⅲ相海外試験（BEL110752 試験）

下記の主な登録基準を満たす SLE 患者（重症のループス腎炎及び重症の中枢神経ループスは除外\*）865 例を対象とした二重盲検プラセボ対照比較試験（52 週間）を実施した。

- ・ 既存の SLE 治療\*\*（単剤又は併用）を受けている
- ・ 抗核抗体陽性又は抗 dsDNA 抗体陽性
- ・ スクリーニング時の SELENA SLEDAI スコア 6 以上の疾患活動性を有する

\*：重症のループス腎炎として以下の患者を除外

- ・ 24 時間尿蛋白又は随時尿の蛋白/クレアチニン比が 6g 超、又は血清クレアチニンが 2.5mg/dL 超の腎炎を有する患者
- ・ 急性期治療（シクロホスファミド静注療法など）、血液透析又は大量ステロイド（プレドニゾン換算で 100mg/日超）を必要とする活動期腎炎を有する患者

重症の中枢神経ループスとして以下の患者を除外

- ・ 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）を有する患者

\*\*：既存の SLE 治療とは、ステロイド、ヒドロキシクロロキン、NSAID 又は免疫抑制薬（アザチオプリン等）等による治療とした。なお、ステロイドの投与量はプレドニゾン換算で、単独の場合は 7.5-40mg/日、他の SLE 治療薬との併用の場合は 0-40mg/日とした。

### ●試験方法

既存の SLE 治療薬との併用下で本剤 1mg/kg、10mg/kg 又はプラセボを初回、2 週間後、4 週間後、以降は 4 週間ごとに静脈内投与した。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。

### ●有効性

SLE responder index (SRI) のレスポンド率について、52 週時では本剤 1mg/kg 群において 51.4%、本剤 10mg/kg 群において 57.6%、プラセボ群において 43.6%であり、本剤 10mg/kg 群ではプラセボ群に比べて統計学的に有意に SRI レスポンド率が高かった（調整済みオッズ比 1.83、95%信頼区間：1.30-2.59、 $p=0.0006$ ）。

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。

### 52 週時の SRI レスポonder 率

	プラセボ群 287 例	本剤 1mg/kg 群 288 例	本剤 10mg/kg 群 290 例
SRI レスポonder 率, 例数 (%)	125 (43.6)	148 (51.4)	167 (57.6)
プラセボ群との差, %	–	7.83	14.03
プラセボ群との調整済みオッズ比(95% CI) <sup>1</sup>	–	1.55 (1.10, 2.19)	1.83 (1.30, 2.59)
p 値 <sup>1</sup>	–	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 (アフリカ系の子孫又はアメリカ先住民の子孫 vs. その他) を共変量として、本剤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 週時の SRI レスポonder 率：ベースラインの疾患活動性 (SELENA SLEDAI スコア) 別のサブグループ解析

SRI レスポonder 率, n/N (%)	プラセボ群 287 例	本剤 1mg/kg 群 288 例	本剤 10mg/kg 群 290 例
ベースラインの SELENA SLEDAI スコア			
9 点以下	47/129 (36.4)	55/149 (36.9)	53/130 (40.8)
10 点以上	78/158 (49.4)	93/139 (66.9)	114/160 (71.3)
交互作用の p 値 <sup>1</sup>	–	0.0409	0.0312

1. 治療とサブグループの交互作用は、ロジスティック回帰分析を用いた。

### 52 週時の SRI レスポonder 率：ベースラインの補体値別のサブグループ解析

SRI レスポonder 率, n/N (%)	プラセボ群 287 例	本剤 1mg/kg 群 288 例	本剤 10mg/kg 群 290 例
ベースラインの C3			
基準範囲内 / 高値	82/155 (52.9)	87/140 (62.1)	83/143 (58.0)
低値	43/132 (32.6)	61/148 (41.2)	84/147 (57.1)
交互作用の p 値 <sup>1</sup>	–	0.9836	0.0183
ベースラインの C4			
基準範囲内 / 高値	71/127 (55.9)	72/115 (62.6)	64/110 (58.2)
低値	54/160 (33.8)	76/173 (43.9)	103/180 (57.2)
交互作用の p 値 <sup>1</sup>	–	0.6609	0.0118

注：C3 低値：90mg/dL 未満、C4 低値：16mg/dL 未満

1. 治療とサブグループの交互作用は、ロジスティック回帰分析を用いた。

### 52 週時の SELENA SLEDAI 臓器系病変別の改善率

	プラセボ群 287 例	本剤 1mg/kg 群 288 例	本剤 10mg/kg 群 290 例
中枢神経系	20.0 (1/5)	66.7 (4/6)	50.0 (3/6)
血管系	45.0 (9/20)	68.8 (11/16)	78.6 (22/28)
筋骨格系	57.6 (95/165)	69.2 (117/169)	66.7 (116/174)
腎系	44.3 (27/61)	49.2 (30/61)	48.1 (25/52)
粘膜皮膚系	48.7 (115/236)	58.3 (133/228)	60.4 (148/245)
免疫系	10.3 (24/234)	18.8 (47/250)	27.8 (69/248)
血液系 (発熱を含む)	65.0 (13/20)	43.5 (10/23)	38.1 (8/21)
心血管系及び呼吸器系	50.0 (7/14)	50.0 (5/10)	70.0 (7/10)

% (ベースラインよりスコアが減少した患者 / ベースラインでスコアが 0 点超の患者)

## < 点滴静注用製剤（小児） >

### ■ 第Ⅱ相国際共同試験（BEL114055 試験）

下記の主な登録基準を満たす SLE 患者（重症のループス腎炎及び重症の中枢神経ループスは除外\*）93 例（日本で参加した患者 6 例を含む）を対象とした二重盲検プラセボ対照比較試験（52 週間）を実施した。

- ・ 5 ～ 17 歳
- ・ 既存の SLE 治療\*\*（単剤又は併用）を受けている
- ・ 抗核抗体陽性又は抗 dsDNA 抗体陽性
- ・ スクリーニング時の SELENA SLEDAI スコア 6 以上の疾患活動性を有する

\*：重症のループス腎炎として以下の患者を除外

- ・ 腎代替療法（血液透析、腹膜透析等）が必要な腎炎
- ・ Schwartz の式を用いて算出された推定糸球体濾過量が 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（高度の蛋白尿が認められる場合でも、治療により管理可能で臨床的に安定している場合は除外しなかった）

重症の中枢神経ループスとして以下の患者を除外

- ・ 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）を有する患者

\*\*：既存の SLE 治療とは、ステロイド、ヒドロキシクロロキン、NSAID 又は免疫抑制薬（アザチオプリン等）等による治療とした。なお、ステロイドの投与量は、プレドニゾン換算で、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/日とした。

●試験方法

既存の SLE 治療薬との併用下で本剤 10mg/kg 又はプラセボを初回、2 週間後、4 週間後、以降は 4 週間ごとに静脈内投与した。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。

●有効性

SLE responder index (SRI) のレスポンド率について、52 週時では本剤 10mg/kg 群において 52.8%、プラセボ群において 43.6% であり、本剤 10mg/kg 群ではプラセボ群に比べて SRI レスポンド率が高かった (調整済みオッズ比 1.49、95% 信頼区間 : 0.64-3.46)。

52 週時の SELENA SLEDAI 臓器系病変別の改善率では、免疫系病変 (抗 DNA 抗体上昇及び低補体血症) における本剤の改善効果は明らかではなかったが、ベースライン時の抗 dsDNA 抗体陽性 (30IU/mL 以上) 又は補体低値 (C3 : 90mg/dL 未満、C4 : 10mg/dL 未満) を示した患者における 52 週時の各々のベースラインからの変化率の中央値 [最小値, 最大値] は、プラセボ群 (抗 dsDNA 抗体値 : 2.2% [- 94.1, 662.2]、C3 値 : 6.0% [- 25.0, 22.9]、C4 値 : 18.1% [- 14.3, 200.0])、本剤群 (抗 dsDNA 抗体値 : - 44.9% [- 90.0, 279.2]、C3 値 : 17.3% [- 40.3, 90.4]、C4 値 : 50.0% [- 42.9, 650.0]) であり、プラセボ群と比較して、いずれの項目においても本剤群で改善傾向が示された。

## 52 週時の SRI レスポンダー率

	プラセボ群 40 例	本剤 10mg/kg 群 53 例
52 週時の評価例数 <sup>1</sup>	39	53
SRI レスポンダー, 例数 (%)	17 (43.6)	28 (52.8)
プラセボ群との差, %	-	9.24
プラセボ群との調整済みオッズ比 (95%CI) <sup>2</sup>	-	1.49 (0.64, 3.46)

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 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 SRI レスポンダー率: ベースラインの疾患活動性 (SELENA SLEDAI スコア) 別のサブグループ解析

	プラセボ群 40 例	本剤 10mg/kg 群 53 例
ベースラインの SELENA SLEDAI スコアが 9 点以下		
52 週時の評価例数	14	22
SRI レスポンダー, 例数 (%)	5 (35.7)	10 (45.5)
プラセボ群との差, %	-	9.74
プラセボ群とのオッズ比 (95%CI) <sup>1</sup>	-	1.50 (0.38, 5.95)
ベースラインの SELENA SLEDAI スコアが 10 点以上		
52 週時の評価例数	25	31
SRI レスポンダー, 例数 (%)	12 (48.0)	18 (58.1)
プラセボ群との差, %	-	10.06
プラセボ群とのオッズ比 (95%CI) <sup>1</sup>	-	1.50 (0.52, 4.33)

1. 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 SRI レスポンダー率: ベースラインの補体値別のサブグループ解析

SRI レスポンダー, n/N (%)	プラセボ群 40 例	本剤 10mg/kg 群 53 例
ベースラインの C3		
低値ではない	14/28 (50.0)	21/33 (63.6)
低値	3/11 (27.3)	7/20 (35.0)
ベースラインの C4		
低値ではない	12/25 (48.0)	20/32 (62.5)
低値	5/14 (35.7)	8/21 (38.1)

注: C3 低値: 90mg/dL 未満、C4 低値: 10mg/dL 未満

52 週時の SELENA SLEDAI 臓器系病変別の改善率

	プラセボ群 40 例	本剤 10mg/kg 群 53 例
中枢神経系	0 (0/1)	50.0 (1/2)
血管系	100.0 (1/1)	50.0 (1/2)
筋骨格系	51.5 (17/33)	71.4 (25/35)
腎系	12.5 (1/8)	40.0 (4/10)
粘膜皮膚系	54.3 (19/35)	64.0 (32/50)
免疫系	21.4 (6/28)	19.5 (8/41)
血液系 (発熱を含む)	0 (0/2)	100.0 (3/3)
心血管系及び呼吸器系	50.0 (1/2)	75.0 (3/4)

% (ベースラインよりスコアが減少した患者 / ベースラインでスコアが 0 点超の患者)

## < 皮下注製剤 >

### ■ 第Ⅲ相国際共同試験 (BEL112341 試験)

下記の主な登録基準を満たす SLE 患者(重症のループス腎炎及び重症の中枢神経ループスは除外\*) 836 例(日本人患者 29 例を含む)を対象とした二重盲検プラセボ対照比較試験(52 週間)を実施した。

- ・既存の SLE 治療\*\* (単剤又は併用) を受けている
- ・抗核抗体陽性又は抗 dsDNA 抗体陽性
- ・スクリーニング時の SELENA SLEDAI スコア 8 以上の疾患活動性を有する

\* : 重症のループス腎炎として以下の患者を除外

- ・24 時間尿蛋白又は随時尿の蛋白/クレアチニン比が 6g 超、又は血清クレアチニンが 2.5mg/dL 超の腎炎を有する患者
- ・急性期治療(シクロホスファミド静注療法など)、血液透析又は大量ステロイド(プレドニゾン換算で 100mg/日超)を必要とする活動期腎炎を有する患者

重症の中枢神経ループスとして以下の患者を除外

- ・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)を有する患者

\*\* : 既存の SLE 治療とは、ステロイド、ヒドロキシクロロキン、NSAID 又は免疫抑制薬(アザチオプリン等)等による治療とした。なお、ステロイドの投与量はプレドニゾン換算で、単独の場合は 7.5-40mg/日、他の SLE 治療薬との併用の場合は 0-40mg/日とした。

#### ●試験方法

既存の SLE 治療薬との併用下で本剤 200mg 又はプラセボを 1 週間ごとに皮下投与した。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。

#### ●有効性

SLE responder index (SRI) のレスポンド率について、52 週時では本剤 200mg 群において 61.4%、プラセボ群において 48.4%であり、本剤群ではプラセボ群に比べて統計学的に有意に SRI レスポンド率が高かった(調整済みオッズ比 1.68、95%信頼区間: 1.25-2.25、 $p=0.0006$ )。日本人集団(プラセボ群 16 例、本剤 200mg 群 13 例)の 52 週時の SRI レスポンド率は、プラセボ群で 75.0%、本剤 200mg 群で 53.8%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 レスポンド率のオッズ比(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

全体集団		
	プラセボ群 280 例	本剤 200mg 群 556 例
52 週時の評価例数 <sup>1</sup>	279	554
SRI レスポンダー, 例数 (%)	135 (48.4)	340 (61.4)
プラセボ群との差, %	–	12.98
プラセボ群との調整済みオッズ比 (95% CI) <sup>2</sup>	–	1.68 (1.25, 2.25)
p 値 <sup>2</sup>	–	0.0006
日本人集団		
	プラセボ群 16 例	本剤 200mg 群 13 例
52 週時の評価例数	16	13
SRI レスポンダー, 例数 (%)	12 (75.0)	7 (53.8)
プラセボ群との差, %	–	-21.15
プラセボ群との調整済みオッズ比 (95% CI) <sup>3</sup>	–	1.02 (0.14, 7.65)

1. Intention-to-treat 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. 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) を共変量として、本剤 200mg 群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析
3. 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) を共変量として、本剤 200mg 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 SRI レスポンダー率：ベースラインの疾患活動性 (SELENA SLEDAI スコア) 別のサブグループ解析

	日本人集団		全体集団	
	プラセボ群 16 例	本剤200mg 群 13 例	プラセボ群 280 例	本剤200mg 群 556 例
ベースラインの SELENA SLEDAI スコアが 9 点以下				
52 週時の評価例数	4	8	111	202
SRI レスポンダー, 例数 (%)	2 (50.0)	3 (37.5)	46 (41.4)	98 (48.5)
プラセボ群との差, %	–	-12.50	–	7.07
プラセボ群とのオッズ比 (95% CI) <sup>1</sup>	–	0.60 (0.05, 6.79)	–	1.33 (0.83, 2.13)
p 値 <sup>1</sup>	–	0.6800	–	0.2302
ベースラインの SELENA SLEDAI スコアが 10 点以上				
52 週時の評価例数	12	5	168	352
SRI レスポンダー, 例数 (%)	10 (83.3)	4 (80.0)	89 (53.0)	242 (68.8)
プラセボ群との差, %	–	-3.33	–	15.77
プラセボ群とのオッズ比 (95% CI) <sup>1</sup>	–	0.80 (0.06, 11.50)	–	1.95 (1.34, 2.85)
p 値 <sup>1</sup>	–	0.8697	–	0.0005
交互作用の p 値 <sup>2</sup>	–	0.8757	–	0.2120

1. オッズ比 (95% CI) 及び p 値はロジスティック回帰分析を用いて算出 (共変量による調整なし)
2. 治療とサブグループの交互作用は、ロジスティック回帰分析を用いた。

## <皮下注製剤（小児）>

### ■ 第Ⅱ相国際共同試験（200908 試験）

下記の主な登録基準を満たす SLE 患者（重症のループス腎炎及び中枢神経ループスは除外\*）25 例（日本で参加した患者 2 例を含む）を対象とした標準治療に加えてベリムマブ 200mg を体重に応じた間隔で反復皮下投与した際の薬物動態及び安全性を評価する単群オープンラベル試験を実施した。

- ・ 体重 15 kg 以上
- ・ 5 ～ 17 歳
- ・ 既存の SLE 治療\*\*（単剤又は併用）を受けている
- ・ 抗核抗体陽性又は抗 dsDNA 抗体陽性
- ・ スクリーニング時に SELENA SLEDAI スコアが 6 点以上の疾患活動性を有する

\*：重症のループス腎炎として以下の患者を除外

- ・ 腎代替療法（血液透析、腹膜透析等）が必要な腎炎
- ・ Schwartz の式を用いて算出された推定糸球体濾過量が 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（高度の蛋白尿が認められる場合でも、治療により管理可能で臨床的に安定している場合は除外しなかった）

重症の中枢神経ループスとして以下の患者を除外

- ・ 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）を有する患者

\*\*：既存の SLE 治療とは、ステロイド、ヒドロキシクロロキン、NSAID 又は免疫抑制薬（アザチオプリン等）による治療とした。なお、ステロイドの投与量は、プレドニゾン換算で、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/日とした

小児 SLE 患者に本剤 200mg を体重に応じた間隔で、  
皮下投与した時の定常状態の血清中ベリムマブの薬物動態パラメータ予測値

本剤 200mg の投与間隔	Cmax ( $\mu\text{g/mL}$ )	AUC <sub>(0-<math>\tau</math>)</sub> (day $\cdot\mu\text{g/mL}$ )
体重 40kg 以上： 1 週間の間隔	134 (67. 7, 263)	899 (444, 1794)
体重 15kg 以上 40kg 未満： 2 週間の間隔	110 (58. 0, 217)	1328 (665, 2768)

幾何平均値(95%予測区間)

●有効性

探索的な有効性評価項目である SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 4 点以上改善した被験者の割合は、12 週時では 66.7% (16/24 例) であり、52 週時では 81.8% (18/22 例) であった\*。

\* 有効性の結果の解釈において、200908 試験は限られた例数にて実施された単群のオープンラベル試験であり、有効性の評価を主要目的として計画された試験ではないことに留意すること。

表 2.7.2.3.1 小児対象の第Ⅱ相皮下投与試験（200908 試験）及び成人対象の第Ⅲ相皮下投与試験（BEL112341 試験）の血清中ベリムマブ濃度（実測値、 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）

Visit Time	Summary	200908 Cohort1 ( $\geq 50\text{kg}$ ) 200mg SC QW	200908 Cohort2 ( $\geq 30$ to $<50\text{kg}$ ) 200mg SC Q10d	BEL112341 200mg SC QW
Week 4 (Day 29/31)	n Median Geo. Mean (CV%) 95% CI for Geo. Mean	13 73.9 78.7(31.7%) 65.3 – 94.8	12 57.9 51.9(56.0%) 37.3 – 72.4	538 65.0 - -
Week 8 (Day 57/61)	n Median Geo. Mean (CV%) 95% CI for Geo. Mean	13 107.7 115.6(29.1%) 97.3 – 137.3	12 69.9 70.5(34.5%) 57.0 – 87.3	527 87.3 - -
Week 12 (Day 85/81)	n Median Geo. Mean (CV%) 95% CI for Geo. Mean	13 139.2 134.2(34.7%) 109.5 – 164.5	12 80.7 82.8(49.3%) 61.5 – 111.3	- - - -
Week 24	n Median Geo. Mean (CV%) 95% CI for Geo. Mean	13 130.3 131.5(27.7%) 111.6 – 155.0	12 86.5 88.7(39.8%) 69.5 – 113.1	489 104.8 - -
Week 52	n Median Geo. Mean (CV%) 95% CI for Geo. Mean	12 138.7 130.8(39.4%) 102.7 – 166.5	8 84.0 79.4(59.1%) 50.3 – 125.5	522 86.8 - -

Data Source: 200908 CSR Table 5.01; 1.13.1.3 SC 製剤 初回承認時資料 5.3.5.1. BEL112341 CSR Table 5.1  
CV%= the coefficient of variation derived as the ratio of standard deviation to the mean and reported as a percentage. Day 1 indicates the first day of belimumab administration.



# *Benlysta*