

審議結果報告書

平成 29 年 9 月 12 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ベンリスタ点滴静注用120mg、同点滴静注用400mg、同皮下注200mgオートインジェクター、同皮下注200mgシリンジ
[一 般 名] ベリムマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 28 年 12 月 13 日

[審 議 結 果]

平成 29 年 9 月 8 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[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。

審査報告書

平成 29 年 8 月 30 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ①ベンリスタ点滴静注用 120 mg、同点滴静注用 400 mg
②ベンリスタ皮下注 200 mg オートインジェクター、同皮下注 200 mg シリンジ
- [一 般 名] ベリムマブ（遺伝子組換え）
- [申 請 者] グラクソ・スミスクライン株式会社
- [申請年月日] 平成 28 年 12 月 13 日
- [剤形・含量] ①1 バイアル中にベリムマブ（遺伝子組換え）136 mg¹⁾又は 432 mg²⁾を含有する用時溶解注射剤
②1 シリンジ（1 mL）中にベリムマブ（遺伝子組換え）200 mg を含有する注射剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
- [本 質] ベリムマブは、可溶性ヒト B 細胞活性化因子（BAFF）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（ γ 1 鎖）2 分子及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（ λ 1 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。
- 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 (γ 1-chain) molecules consisting of 453 amino acid residues each and 2 L-chain (λ 1-chain) molecules consisting of 214 amino acid residues each.

¹⁾ 日本薬局方注射用水 1.5 mL で溶解した全量約 1.7 mL のうち、ベリムマブ（遺伝子組換え）120 mg を含む注射液 1.5 mL を採取可能となるよう設計されており、調製時の損失を考慮し過量充填されている。

²⁾ 日本薬局方注射用水 4.8 mL で溶解した全量約 5.4 mL のうち、ベリムマブ（遺伝子組換え）400 mg を含む注射液 5.0 mL を採取可能となるよう設計されており、調製時の損失を考慮し過量充填されている。

[構造]

アミノ酸配列:

L鎖

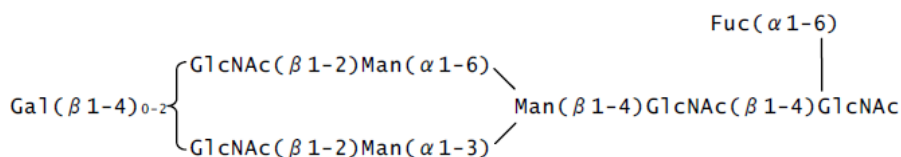
SSELTQDPAV SVALGQTVRV TCQGDSLRSY YASWYQKPG QAPVLVIYGK
NNRPSGIPDR FSGSSGNTA SLTITGAQAE DEADYYCSSR DSSGNHWVFG
GGTELTVLQQ PKAAPSVTLF PPSSEELQAN KATLVCLISD FYPGAFTVAW
KADSSPVKAG VETTTPSKQS NNKYAASSYL SLTPEQWKSH RSYSCQVTHE
GSTVEKTVAP TECS

H鎖

QVQLQQSGAE VKKPGSSVRV SCKASGGTFN NNAINWVRQA PGQGLEWMGG
IIPMFGTAKY SQNFQGRVAI TADESTGTAS MELSSLRSED TAVYYCARSR
DLLLFPFHAL 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
PPVLDSGGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSL
PGK

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
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

主な糖鎖の推定構造



分子式: C₆₃₅₈H₉₈₆₈N₁₇₂₈O₂₀₀₈S₄₄ (タンパク質部分、4本鎖)

(軽鎖) C₉₉₂H₁₅₃₁N₂₇₁O₃₃₃S₅

(重鎖) C₂₁₈₇H₃₄₀₇N₅₉₃O₆₇₁S₁₇

分子量: 144,051.62 (タンパク質部分、4本鎖)

(軽鎖) 22,741.71

(重鎖) 49,288.13

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデスに対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、重篤な感染症等の有害事象が認められ、進行性多巣性白質脳症（PML）、悪性腫瘍等の重篤な副作用が発現する可能性も考えられることから、本剤の投与開始前には患者の症状等を十分に観察し、リスク・ベネフィットを判断した上で投与するよう注意喚起すること、有害事象発現時には適切な対応がなされるよう注意喚起すること等の安全対策を実施する必要があると考える。また、製造販売後には、未知の有害事象の発現も含め本剤の安全性プロファイルを早期に把握できるよう、本剤が投与された症例のデータが一定数集積されるまでの間は、投与症例全例を対象とした製造販売後調査を実施し、更に長期投与時の重篤な感染症、PML、悪性腫瘍等の発現状況が追跡可能な調査を実施する必要があると考える。

[効能又は効果]

<ベンリスタ点滴静注用 120 mg、同点滴静注用 400 mg>

既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデス

<ベンリスタ皮下注 200 mg オートインジェクター、同皮下注 200mg シリンジ>

既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデス

[用法及び用量]

<ベンリスタ点滴静注用 120 mg、同点滴静注用 400 mg>

通常、成人にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1回 10 mg/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。

<ベンリスタ皮下注 200 mg オートインジェクター、同皮下注 200mg シリンジ>

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

[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。

審査報告 (1)

平成 29 年 7 月 28 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ①ベンリスタ点滴静注用 120 mg、同点滴静注用 400 mg
②ベンリスタ皮下注 200 mg オートインジェクター、同皮下注 200 mg シリンジ
- [一般名] ベリムマブ（遺伝子組換え）
- [申請者] グラクソ・スミスクライン株式会社
- [申請年月日] 平成 28 年 12 月 13 日
- [剤形・含量] ①1 バイアル中にベリムマブ（遺伝子組換え）136 mg³⁾又は 432 mg⁴⁾を含有する用時溶解注射剤
②1 シリンジ（1 mL）中にベリムマブ（遺伝子組換え）200 mg を含有する注射剤

[申請時の効能又は効果] 全身性エリテマトーデス

- [申請時の用法及び用量] ①通常、成人にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 10 mg/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。
②通常、成人にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200 mg を 1 週間間隔で皮下注射する。

目次

申請品目	1
1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	5
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	11
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	13
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	15
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	19
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	25
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	56
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	57
10. その他	58
審査報告 (2)	60

³⁾ 日本薬局方注射用水 1.5 mL で溶解した全量約 1.7 mL のうち、ベリムマブ（遺伝子組換え）120 mg を含む注射液 1.5 mL を採取可能となるよう設計されており、調製時の損失を考慮し過量充填されている。本報告書においては、本剤の投与量はベリムマブ（遺伝子組換え）としての投与量を表記する。

⁴⁾ 日本薬局方注射用水 4.8 mL で溶解した全量約 5.4 mL のうち、ベリムマブ（遺伝子組換え）400 mg を含む注射液 5.0 mL を採取可能となるよう設計されており、調製時の損失を考慮し過量充填されている。本報告書においては、本剤の投与量はベリムマブ（遺伝子組換え）としての投与量を表記する。

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
ADCC	antibody-dependent cell cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
AI	auto injector	オートインジェクター
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANA	anti nuclear antibody	抗核抗体
APRIL	a proliferation-inducing ligand	—
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the serum concentration versus time curve	血清中濃度－時間曲線下面積
AUC _{inf}	area under the serum concentration versus time curve from time zero to infinity	投与後 0 時間から無限時間までの血清中濃度－時間曲線下面積
AUC _t	area under the serum concentration versus time curve during one dosing interval	投与間隔の血清中濃度－時間曲線下面積
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCMA	B cell maturation antigen	—
BILAG	british isles lupus assessment group	—
BlyS	B lymphocyte stimulator	B リンパ球刺激因子
BMI	body mass index	体格指数
BR3	BAFF receptor	—
C _{ave}	average serum drug concentration	平均血清中濃度
CAL	cells at the limit of <i>in vitro</i> cell age used for production	医薬品製造のための <i>in vitro</i> 細胞齢を超えて培養された細胞
CDC	complement-dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CGE	capillary gel electrophoresis	キャピラリーゲル電気泳動
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
C _{max}	maximum observed serum drug concentration	最高血清中濃度
CNS ループス	central nervous system lupus	中枢神経ループス
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
dsDNA	double stranded DNA	2 本鎖デオキシリボ核酸
EC ₅₀	50% effective concentration	50%反応濃度
ECL	immunological electrochemiluminescence	免疫学的電気化学発光
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定
F	absolute bioavailability	絶対的バイオアベイラビリティ
Fab	fragment antigen binding	抗原結合領域
Fc	Immunoglobulin constant region (fragment crystallizable)	免疫グロブリン定常領域 (結晶化可能な断片)
FcγR	Fcγ receptor	Fcγ 受容体
FcRn	neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	international council for harmonization of technical requirements for pharmaceuticals for human use	日米欧医薬品規制調和国際会議
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IV	intravenous injection	静脈内投与
LIGHT	homologous to lymphotoxin, exhibits inducible expression and competes with HSV glycoprotein D for binding to herpesvirus entry mediator, a receptor expressed on T lymphocytes	—
MCB	master cell bank	マスターセルバンク
mITT	modified intent-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
MedDRA/J	medical dictionary for regulatory activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MMF	mycophenolate mofetil	ミコフェノール酸モフェチル

略語	英語	日本語
MRT	mean residence time	平均滞留時間
MTX	methotrexate	メトトレキサート
NMSC	nonmelanoma skin cancer	非黒色腫皮膚癌
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drug	非ステロイド性抗炎症薬
PBMC	peripheral blood mononuclear cell	ヒト末梢血単核球
PFS	prefilled syringe	プレフィルドシリンジ
PML	progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
Q	—	コンパートメント間のクリアランス
Q _x W	—	x 週間隔投与。ただし x=1 の場合は省略。
SC	subcutaneous injection	皮下投与
SELENA	safety of estrogens in lupus erythematosus national	—
SLEDAI	assessment SLE disease activity index	
SLE	systemic lupus erythematosus	全身性エリテマトーデス
SLEDAI	systemic lupus erythematosus disease activity index	
SPR	surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴
SRI	SLE responder index	—
t _{1/2}	elimination half-life	消失半減期
t _{max}	time to reach maximum serum concentration	最高血清中濃度到達時間
TAC1	transmembrane activator 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
V ₂	peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの分布容積
V _{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態の分布容積
WCB	working cell bank	ワーキングセルバンク
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	ベンリスタ点滴静注用 120 mg、同点滴静注用 400 mg、同皮下注 200 mg オートインジェクター、同皮下注 200 mg シリンジ
本薬	—	ベリムマブ（遺伝子組換え）
点滴静注用製剤	—	ベンリスタ点滴静注用 120 mg、同点滴静注用 400 mg
皮下注製剤	—	ベンリスタ皮下注 200 mg オートインジェクター、同皮下注 200 mg シリンジ

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

「ベンリスタ点滴静注用 120 mg」他の有効成分であるベリムマブ（遺伝子組換え）は、Human Genome Science 社（現 GlaxoSmithKline 社）によって創製された可溶性 B リンパ球刺激因子（BLyS）に対するモノクローナル抗体である。

全身性エリテマトーデス（Systemic Lupus Erythematosus, SLE）は、抗 DNA 抗体や抗核抗体を特徴とする自己抗体の産生、B リンパ球の機能異常等の免疫異常を伴う自己免疫疾患であり、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（公益財団法人難病医学研究財団/難病情報センター；<http://www.nanbyou.or.jp/entry/215>、Harrison's internal medicine. 18th edition. The McGraw-Hill Companies, Inc; 2012. p2724-35 等）。SLE の主な臨床症状として、全身症状（疲労、倦怠感、発熱、食欲不振、体重減少等）、皮膚・粘膜症状（蝶形紅斑、ディスクロイド疹等）、筋・関節症状（筋肉痛、関節炎等）、腎症状（糸球体腎炎〔ループス腎炎〕等）、神経症状（中枢神経症状〔CNS ループス〕等）、血液学的症状（貧血症、白血球減少症、血小板減少症等）が認められるが、個々の患者で認められる症状は障害される臓器や程度により多彩である。多くの患者では、寛解と再燃を繰り返し、慢性の経過を辿る。本邦において、SLE は指定難病（平成 26 年 10 月 21 日付け厚生労働省告示第 393 号）であり、2014 年度末時点における特定疾患医療受給者証所持者数は 63,622 人（男性：7,066 人、女性：56,556 人）、人口 10 万人あたりの有病率は約 50 人である（厚生労働省 特定疾患医療受給者証所持数 平成 26 年度衛生行政報告例の概況: 2015）。

現在、本邦では、SLE の効能・効果で承認されている薬剤として、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、アザチオプリン、シクロホスファミド水和物、ヒドロキシクロロキン硫酸塩及びバルプロスタジルがある。また、ループス腎炎の効能・効果で承認されているミコフェノール酸モフェチル（MMF）、タクロリムス水和物等も使用されている。SLE に対する治療の中心はステロイド療法であり、寛解導入後は、再燃しない最低限の維持量を投与し、低疾患活動性を維持することが治療目標となる。また、ステロイド抵抗性の場合やステロイドによる重篤な副作用が認められる場合には免疫抑制剤の投与が考慮されている。

BLyS は、腫瘍壊死因子（TNF）リガンドスーパーファミリーに属し、B 細胞のアポトーシス阻害、免疫グロブリン産生細胞への分化に寄与することが知られている（Science 1999; 285: 260-63、J Exp Med 2000; 192: 953-64）。さらに、SLE 及びその他の自己免疫疾患患者で BLyS が過剰発現していること（Arthritis Rheum 2001; 44: 1313-9、J Immunol 2001; 166: 6-10 等）、血清中 BLyS 濃度とループス疾患の活動性が相関すること（Arthritis Rheum 2008; 58: 2453-9）等、BLyS が SLE の病態形成との関連を示唆する報告が複数ある。本薬は可溶性 BLyS に結合し、その生物活性を阻害することから、SLE 治療薬として臨床開発が進められた。

海外においては、本薬を有効成分とする点滴静注用製剤が、標準治療を施行されている自己抗体陽性の活動性 SLE に対する治療薬として、米国では 2011 年 3 月に、欧州では同年 7 月に承認されており、2017 年 7 月現在、欧米を含む 70 カ国以上で承認されている。また、本薬を有効成分とする皮下注製剤は、2016 年 9 月に欧州及び米国で承認申請され、欧州では 2017 年 7 月現在審査中であり、米国では 2017 年 7 月に承認されている。

本邦において、本剤の SLE に対する臨床開発は点滴静注用製剤の海外第Ⅲ相試験終了後の ■■■ 年 ■ 月より開始され、今般、日本を含む国際共同試験の成績等に基づき製造販売承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1、2.1.3、2.1.5 及び 2.1.6 項は、点滴静注用製剤と皮下注製剤の原薬での共通事項である。

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

健康人由来の B 細胞から単離した mRNA より構築されたフェージディスプレイライブラリーから、ヒト BLyS タンパク質に高い親和性を有する単鎖可変領域クローンが選択され、重鎖可変領域又は軽鎖可変領域をコードする dsDNA がそれぞれ作成された。それぞれをヒト IgG1 遺伝子の定常領域又は λ 軽鎖遺伝子の定常領域を含むベクターに挿入し、完全な重鎖遺伝子又は軽鎖遺伝子を含むベクターがそれぞれ作成され、さらに、重鎖発現ユニットを軽鎖発現ベクターに挿入することで、本薬の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体を NS0 細胞株に導入し、本薬の製造に適切なクローンを起原として、MCB 及び WCB が調製された。

ICH Q5A (R1)、Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って MCB、WCB 及び CAL の特性解析及び純度試験が実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、また、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められるレトロウイルス及びレトロウイルス様粒子が認められたが、実施された試験項目の範囲において、その他のウイルス及び非ウイルス性感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は液体窒素中で保管される。MCB 及び WCB の更新予定はない。

2.1.2 製造方法

2.1.2.1 製造方法（点滴静注用製剤）

点滴静注用製剤の原薬の製造工程は、WCB の解凍、拡大培養、生産培養、ハーベスト、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、低 pH ウイルス不活化、XXXX、XXXX、ウイルスろ過、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、濃縮／限外ろ過／原薬調製、最終ろ過／充填及び試験工程からなる。重要工程は、生産培養、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、低 pH ウイルス不活化、XXXX、XXXX、ウイルスろ過及びXXXXXXXXXXクロマトグラフィー工程とされている。

点滴静注用製剤の原薬製造工程は、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.1.2.2 製造方法（皮下注製剤）

皮下注製剤の原薬の製造工程は、WCB の解凍、拡大培養、生産培養、ハーベスト、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、低 pH ウイルス不活化、XXXX、XXXX、ウイルスろ過、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、濃縮／限外ろ過、XXXXXXXXXXによる濃縮、最終ろ過・充填及び試験工程からなる。重要工程は、生産培養、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、低 pH ウイルス不活化、XXXX、XXXX、ウイルスろ過及びXXXXXXXXXXクロマトグラフィー工程とされている。

皮下注製剤の原薬製造工程は、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、宿主細胞である NS0 細胞株、ウシ乳由来ペプトン、ウシ乳由来カゼイン加水分解物及びブタ膵臓由来パンクレアチンが使用されている。いずれの原材料も生物由来原料基準に適合することが確認されている。

MCB、WCB 及び CAL について、純度試験が実施されている（2.1.1 参照）。また、実生産スケールで

得られたハーベスト前の未精製バルクで、微生物限度試験、マイコプラズマ否定試験、*in vitro* 外来性ウイルス試験及びマウス微小ウイルス試験が実施され、実施された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感感染性物質による汚染は認められなかった。ハーベスト前の未精製バルクに対して、これらの試験が工程内管理試験として設定されている。

精製工程に関して、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された（表1）。

表1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)			
	異種指向性 マウス白血病ウイルス	マウス微小ウイルス	レオウイルス	仮性狂犬病 ウイルス
クロマトグラフィー	■	■	■ ^{a)}	未実施
低 pH ウイルス不活化	■	未実施	未実施	■
■	■	■	■	■
ウイルス除去ろ過	■	■	■	■
クロマトグラフィー	■	未実施	未実施	未実施
総ウイルスクリアランス指数	≥20.61	8.56	≥9.34	≥14.85

a) 総ウイルスクリアランス指数算出には用いられなかった。

2.1.4 製造工程の開発の経緯

2.1.4.1 製造工程の開発の経緯（点滴静注用製剤）

点滴静注用製剤の原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は、表2のとおりである。第I相試験ではM10製法及びM11製法、第II相試験ではM12製法、並びに第III相試験ではM13製法、M14製法及びM15製法（申請製法）の原薬を用いて製造された製剤がそれぞれ使用された。原薬の製法変更時には、原薬の品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、各製法変更前後の原薬の同等性／同質性が確認されている。また、M12製法からM13製法への製法変更前後ではカニクイザルを用いて薬物動態の同等性が確認されている。

表2 原薬の開発過程における製造方法の主な変更点（点滴静注用製剤）

	変更点
M10製法からM11製法	製造スケール
M11製法からM12製法	■方式、■
M12製法からM13製法	■の変更、■クロマトグラフィー工程の追加、■変更
M13製法からM14製法	製造スケール
M14製法からM15製法（申請製法）	製造スケール

2.1.4.2 製造工程の開発の経緯（皮下注製剤）

皮下注製剤の原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は、表3のとおりである。第I相試験ではM16製法及びM18製法、並びに第III相試験ではM18製法の原薬を用いて製造された製剤がそれぞれ使用された。原薬の製法変更時には、原薬の品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、各製法変更前後の原薬の同等性／同質性が確認されている。

表3 原薬の開発過程における製造方法の主な変更点（皮下注製剤）

	変更点
M15製法からM16製法	■変更、■の変更
M16製法からM18製法	■変更、■のスケール
M18製法からM21製法（申請製法）	■による■工程の追加

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表 4 に示す特性解析が実施された。

表 4 特性解析における評価項目

一次構造	アミノ酸配列、翻訳後修飾（C 末端アミノ酸配列、N 末端アミノ酸配列、脱アミド化、糖鎖付加、酸化）
高次構造	ジスルフィド結合、二次構造、三次構造
物理的・化学的性質	分子量、分子変化体、吸光係数
糖鎖構造	単糖組成、シアル酸、N-結合型糖鎖プロファイル
生物活性	BR3-Fc 結合親和性、TAC1-Fc 結合親和性、BCMA-Fc 結合親和性 結合阻害活性、 XXXXXXXXXX 増殖阻害活性

生物活性について、SPR 法を用いた動態解析により本薬の BLYS 受容体（BR3、TAC1 及び BCMA）に対する IC₅₀ が算出された。また、XXXXXXXXXXした BLYS と 3 種の BLYS 受容体（BR3、TAC1 及び BCMA）を発現する XXXXXXXXXX細胞を用いた *in vitro* 細胞アッセイにより、本薬が BLYS とその受容体との結合を濃度依存的に阻害することが確認された。さらに、本薬は、マウス由来 XXXXXXXXXXの XXXXXXXXXX存在下 BLYS 刺激による細胞増殖を、濃度依存的に阻害することが確認された。

いずれの検討においても、凝集体、フラグメント体、クロスリンク体、脱アミド体又は酸化体を多く含む強制劣化試料では生物活性は低下した。一方、脱グリコシル化試料は、本薬と同程度の生物活性を示した。

本薬は、ADCC 活性及び CDC 活性を示さなかった（3.2.3 参照）。

2.1.5.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

「2.1.5.1 構造及び特性」の項に示す特性解析により得られた結果等に基づき、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及び XXXXXXXXXXが目的物質関連物質とされた。また、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及び XXXXXXXXXXで認められた XXXXXXXXXXが目的物質由来不純物とされた。なお、目的物質由来不純物は、原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理されている。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

宿主細胞由来タンパク質、宿主細胞由来 DNA、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、低分子、エンドトキシン、バイオバーデン、抽出物及び浸出物が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。なお、エンドトキシンは原薬及び製剤の規格及び試験方法（エンドトキシン）、宿主細胞由来タンパク質及びバイオバーデンは原薬の規格及び試験方法（宿主細胞由来タンパク質及び微生物限度）により、それぞれ管理される。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（XXXXXXXXXX-HPLC、XXXXXXXXXX及びペプチドマップ）、糖鎖プロファイル、浸透圧、pH、電荷不均一性、純度試験（SEC 及び CGE〔還元〕）、宿主細胞由来タンパク質、エンドトキシン、微生物限度、相対力価（結合阻害活性）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

2.1.7.1 原薬の安定性（点滴静注用製剤）

点滴静注用製剤の原薬の主な安定性試験は、表 5 のとおりである。

表 5 点滴静注用製剤の原薬の主要な安定性試験の概略

	製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	■製法	3	-80■℃及び-40■℃	■カ月	■製バッグ
加速試験			-20■℃及び5■℃	■カ月	
光安定性試験	■製法	1	総照度 120 万 lux・h 以上及び 総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上		■製ゴム栓付き ガラスバイアル

長期保存試験では、実施期間を通し品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験（-20■℃）では、実施期間を通し品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験（5■℃）では、■で■の減少及び■で■の増加傾向が認められた。

光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

以上より、点滴静注用製剤の原薬の有効期間は、■製バッグを用いて、遮光下、-40℃以下で保存するとき、■カ月とされた。

2.1.7.2 原薬の安定性（皮下注製剤）

皮下注製剤の原薬の主な安定性試験は、表 6 のとおりである。

表 6 皮下注製剤の原薬の主要な安定性試験の概略

	製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	■製法	3	-40■℃	■カ月 ^{a)}	■製バッグ
	■製法			■カ月 ^{a)}	
加速試験	■製法	3	-20■℃及び5■℃	■カ月	
	■製法				
光安定性試験	■製法	1	総照度 120 万 lux・h 以上及び 総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上		

a) ■カ月まで継続中

長期保存試験では、■で■の増加傾向が認められたが、他の試験項目では実施期間を通し明確な変化は認められなかった。

加速試験（-20■℃）では、■で■の増加及び■で■の減少が認められた。

加速試験（5■℃）では、■で■の増加傾向、並びに■で■の減少傾向及び■の増加傾向が認められた。

光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

以上より、皮下注製剤の原薬の有効期間は、■製バッグを用いて、遮光下、-40℃以下で保存するとき、■カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

2.2.1.1 製剤及び処方並びに製剤設計（点滴静注用製剤）

点滴静注用製剤は、1 バイアル中に本薬 136 又は 432 mg を含有する用時溶解型の注射剤である。製剤には、クエン酸水和物、クエン酸ナトリウム水和物、精製白糖及びポリソルベート 80 が添加剤として含まれる。なお、それぞれ注射用水 1.5 又は 4.8 mL で溶解したときに、本薬 120 又は 400 mg を含む注射液 1.5 又は 5.0 mL を採取可能となるよう、表示量に対して過量に充填されている。

2.2.1.2 製剤及び処方並びに製剤設計（皮下注製剤）

皮下注製剤は、1 mL あたり本薬 200 mg を含有する水性注射剤である。製剤には、塩化ナトリウム、L-アルギニン塩酸塩、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、L-ヒスチジン、ポリソルベート 80 及び注射用水が添加剤として含まれる。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が申請されている。いずれも医薬品たるコンビネーション製品に該当する。

2.2.2 製造方法

2.2.2.1 製造方法（点滴静注用製剤）

製剤の製造工程は、原薬の解凍、原薬のプール及び混合、処方用緩衝液の調製、処方用緩衝液のバイオオーバーデン除去ろ過、希釈、バイオオーバーデン除去ろ過、ろ過滅菌、充填及び半打栓、凍結乾燥及び打栓、巻締め及び施栓、検査、包装及び表示並びに試験及び保管工程からなる。重要工程は、 の 及び 、 、 及び 並びに 及び 工程とされている。

製剤の製造工程は、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.2.2 製造方法（皮下注製剤）

製剤の製造工程は、原薬の解凍、原薬のプール及び混合、処方用緩衝液の調製、処方用緩衝液のバイオオーバーデン除去ろ過、希釈、バイオオーバーデン除去ろ過、ろ過滅菌、充填及び施栓、検査、デバイス組立て、包装及び表示並びに試験及び保管工程からなる。重要工程は、 の 及び 、 、 、 及び 並びに 工程とされている。

製剤の製造工程は、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

2.2.3.1 製造工程の開発の経緯（点滴静注用製剤）

製剤の開発過程で、製剤処方が変更された。第 I 相及び第 II 相試験では変更前の製剤、第 III 相試験では変更後の製剤がそれぞれ使用された。製剤の製法変更時には、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の製剤の同等性／同質性が確認されている。

2.2.3.2 製造工程の開発の経緯（皮下注製剤）

製剤の開発過程で、製剤処方が変更された。初期の臨床試験では変更前の製剤が使用され、点滴静注用製剤の第 III 相試験の結果が得られた後から実施された、第 I 相及び第 III 相試験では変更後の製剤が使用された。

2.2.4 製剤の管理

2.2.4.1 製剤の管理（点滴静注用製剤）

点滴静注用製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ -HPLC 及び ）、pH、電荷不均一性、純度試験（SEC 及び CGE [還元]）、水分、エンドトキシン、再調製時間、製剤均一性、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、相対力価（結合阻害活性）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.2.4.2 製剤の管理（皮下注製剤）

皮下注製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（**■**-HPLC 及び **■**）、浸透圧、pH、電荷不均一性、純度試験（SEC 及び CGE [還元]）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、相対力価（結合阻害活性）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

2.2.5.1 製剤の安定性（点滴静注用製剤）

点滴静注用製剤の主要な安定性試験は、表 7 のとおりである。

表 7 製剤の主要な安定性試験の概略

	製法	製剤規格	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	■ 製法	120 mg	3	5±3℃	48 カ月 ^{a)}	■ 製ゴム栓付きガラスバイアル
		400 mg				
加速試験		120 mg		25 ■ ℃/60 ■ %RH 及び 40 ■ ℃/75 ■ %RH	6 カ月	
		400 mg				
光安定性試験		120 mg	2	総照度 120 万 lux・h 以上及び 総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上		
		400 mg				

a) **■** カ月まで継続中

長期保存試験では、両製剤（120 及び 400 mg 製剤）について、実施期間を通し明確な変化は認められなかった。

加速試験（25**■**℃/60**■**%RH）では、両製剤ともに **■** で **■** の増加傾向が認められた。

加速試験（40**■**℃/75**■**%RH）では、両製剤ともに **■** で **■** の増加及び **■** で **■** の減少が認められた。

光安定性試験の結果、両製剤は光に不安定であった。

以上より、点滴静注用製剤の有効期間は、**■** 製ゴム栓付きガラスバイアルを用いて、紙箱で遮光下、2～8℃で保存するとき、48 カ月とされた。

2.2.5.2 製剤の安定性（皮下注製剤）

皮下注製剤の主要な安定性試験は、表 8 のとおりである。安定性試験はプレフィルドシリンジを用いて実施された。

表 8 製剤の主要な安定性試験の概略

	製法	製剤規格	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態	
長期保存試験	■ 製法	200 mg	5	5±3℃	48 カ月 ^{a)}	■ 製プランジヤーストッパー付きガラスシリンジ	
	■ 製法		3		18 カ月 ^{a)}		
加速試験	■ 製法		5	25 ■ ℃/60 ■ %RH 及び 40 ■ ℃/75 ■ %RH	6 カ月		
	■ 製法		3				
光安定性試験	■ 製法			2	総照度 120 万 lux・h 以上及び 総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上		

a) **■** カ月まで継続中

長期保存試験では、**■** で **■** の増加傾向、並びに **■** で **■** の減少傾向及び **■** の増加傾向が認められたが、他の試験項目では実施期間を通し明確な変化は認められなかった。

加速試験（25**■**℃/60**■**%RH）では、**■** で **■** の増加傾向、並びに **■** で **■** の減少及び **■** の増加が認められた。

加速試験（40**■**℃/75**■**%RH）では、**■** で **■** の増加、**■** で **■** の減少及び **■** の減少が認められた。

の増加、純度（、）の低下、並びにの減少が認められた。
光安定性試験の結果、光に不安定であった。

以上より、皮下注剤の有効期間は、製プランジヤーストッパー付きガラスシリンジを用いて、紙箱で遮光下、2~8℃で保存するとき、36 カ月とされた。

2.3 QbD

QbD の概念が、表 9 に示す CQA の特定等、本薬の管理戦略の策定作業に利用された。

表 9 特定された CQA 一覧

原薬の CQA	体 ^{a)} 、内源性ウイルス ^{b)} 、外来性ウイルス ^{b)} 、宿主細胞由来タンパク質 ^{c)} 、宿主細胞由来 DNA ^{c)} 、のキャリーオーバー、
原薬と各製剤に共通の CQA	確認試験、不溶性微粒子
点滴静注用製剤の CQA	純度（）、エンドトキシン ^{c)} 、無菌、
皮下注剤の CQA	純度（）、エンドトキシン ^{c)} 、無菌、

a) 目的物質由来不純物 (2.1.5.2 参照)

b) 工程内管理試験にて管理 (2.1.3 参照)

c) 製造工程由来不純物 (2.1.5.3 参照)

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、BLyS に対する結合、BLyS と受容体との結合に対する作用及び BLyS による細胞増殖に対する作用が検討され、カニクイザルの B 細胞数に対する作用が毒性試験の一部として評価された。副次的薬理試験として、TNF スーパーファミリー分子に対する結合、Fc 受容体への結合及び Fc を介する作用が検討された。安全性薬理試験は実施されていないが、カニクイザルを用いた 4 週間及び 6 カ月間反復静脈内投与毒性試験において、安全性薬理コアバッテリー項目が検討された (5.2 参照)。

なお、特に記載のない限り、薬理学的パラメータは平均値で示す。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro* 試験

3.1.1.1 ヒト BLyS に対する結合 (CTD 4.2.1.1.1 及び 4.2.1.1.2)

BLyS は細胞膜上に膜結合型 BLyS として存在し、細胞外領域がフーリン様プロテアーゼで切断されて可溶性 BLyS として遊離される (Science 1999; 285: 260-3、J Exp Med 1999; 189: 1747-56)。

本薬のヒト可溶性 BLyS に対する結合活性が ELISA 法により検討された。固定化したヒト可溶性 BLyS と本薬の結合は、添加した可溶性 BLyS により濃度依存的に阻害され、その IC₅₀ は 8.5 nmol/L であった。

膜結合型 BLyS を発現するヒト慢性骨髄性白血病由来 K-562 細胞株及び健康ドナーから調製した末梢単核細胞を用いて、本薬のヒト膜結合型 BLyS に対する結合がフローサイトメトリー法により検討され、いずれの細胞株においても本薬のヒト膜結合型 BLyS に対する結合は検出されなかった。

3.1.1.3 種特異性 (CTD 4.2.1.1.4~6)

カニクイザル可溶性 BLyS に対する本薬の結合親和性を SPR 法で 2 回測定した際の K_D 値は 0.264 及び 0.338 nmol/L であり、ヒト可溶性 BLyS に対する K_D 値 (0.274 及び 0.250 nmol/L) と同程度であった。

マウス可溶性 BLyS に対する本薬の結合親和性を SPR 法で測定した際の K_D 値は 9.480 nmol/L であり、ヒト可溶性 BLyS に対する K_D 値 (0.993 nmol/L) の約 10 倍であった。

3.1.1.4 BLyS の受容体への結合に対する作用 (CTD 4.2.1.1.7)

SPR 法を用いた競合阻害試験において、可溶性 BLyS と B 細胞に発現する 3 種類の受容体 (BR3、TACI 及び BCMA) との結合に対する本薬の IC_{50} は、それぞれ 69、52 及び 97 nmol/L であった。

3.1.1.5 BLyS による細胞増殖に対する作用 (CTD 4.2.1.1.8 及び 4.2.1.1.9)

本薬は、マウス脾細胞又はヒト末梢単核細胞から単離した初代培養 B 細胞のヒト BLyS 刺激による細胞増殖を濃度依存的に抑制し、 IC_{50} はいずれも 0.06 nmol/L であった。

3.1.2 *in vivo* 試験

3.1.2.1 ヒト BLyS 投与マウスにおける作用 (CTD 4.2.1.1.10)

ヒト BLyS 投与により誘発されるマウスの脾臓重量、脾臓 B 細胞数及び血清中 IgA 濃度の増加に対する本薬 (0.05~5 mg/kg 静脈内投与) 又は同じ用量の陰性対照抗体 (ヒト IgG1) の作用が検討された。陰性対照抗体と比較して、本薬 5.0 mg/kg 群で脾臓重量の増加抑制、0.15 mg/kg 以上の群で脾臓 B 細胞数及び血清中 IgA 濃度の増加抑制が認められた。

3.1.2.2 マウスにおける作用 (CTD 4.2.1.1.11)

マウスに本薬を静脈内又は腹腔内投与した際、一過性に総白血球数に対する B 細胞数の割合が減少したが、この作用は持続せず、反復投与に伴い減弱した。本薬の反復投与により ADA が検出されたことから、これら作用減弱は ADA による影響と考察されている。また、反復投与後に複数のマウスが呼吸困難の症状を呈し、死亡例も認められた。これらの症状は、本薬の反復投与により ADA が産生されたことによるアナフィラキシー反応と考察されている。

3.1.2.3 カニクイザルの B 細胞数に対する作用 (CTD 4.2.3.2.1、4.2.3.2.2、4.2.3.5.3 及び 4.2.3.7.7.1)

B 細胞数に対する本薬の作用が毒性試験 (カニクイザル 4 週間及び 6 カ月間反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験、免疫原性試験) より評価され、カニクイザルに本薬を反復静脈内投与又は皮下投与することにより、末梢血、脾臓及びリンパ節において B 細胞数の持続的減少が認められた (5.2 参照)。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 TNF スーパーファミリーに対する結合 (CTD 4.2.1.2.1)

BLyS 以外の 6 種類の TNF スーパーファミリーに属するリガンド (APRIL、TL1A、LIGHT、TNF- α 、TNF- β [Lymphotoxin α] 及び Fas ligand) に対する本薬の結合活性が SPR 法により検討され、いずれのリガンドに対しても本薬の結合は認められなかった。

3.2.2 Fc 受容体への結合及び Fc を介する作用 (CTD 4.2.1.2.3 及び 4.2.1.2.4)

本薬のヒト FcRn 及びヒト Fc γ RIIIa との結合親和性が SPR 法により検討された。本薬のヒト FcRn に対する K_D は 618 nmol/L であり、IgG1 対照抗体である raxibacumab の 590 nmol/L 及びリツキシマブ (遺伝子組換え) の 318 nmol/L と同程度であった。また、本薬のヒト Fc γ RIIIa に対する K_D は 1.79 μ mol/L で

あり、IgG1 対照抗体であるリツキシマブ（遺伝子組換え）の 2.09 $\mu\text{mol/L}$ 及びヒト IgG1 κ の 2.68 $\mu\text{mol/L}$ と同程度であった。

膜結合型 BLYS を発現するヒトリンパ腫由来 U937 細胞株及びヒト末梢血 CD14 陽性単核球並びに BLYS 受容体を発現し可溶型 BLYS を結合させた ST486 細胞株を用いて、本薬の ADCC 活性がフローサイトメトリー法により検討され、いずれの細胞株においても、本薬の ADCC 活性は認められなかった。また、膜結合型 BLYS を発現する U937 細胞株及びヒト末梢血 CD14 陽性単核球を用いて、本薬の CDC 活性がフローサイトメトリー法により検討され、いずれの細胞株においても、本薬の CDC 活性は認められなかった。

3.3 安全性薬理試験

カニクイザルを用いた 4 週間及び 6 カ月間反復静脈内投与毒性試験 (5.2.1 及び 5.2.2 参照) において、安全性薬理コアバッテリー項目が検討された。カニクイザルに本薬 5、15 又は 50 mg/kg を 1 週間隔で 4 週間又は 2 週間隔で 6 カ月間静脈内投与したとき、中枢神経系及び呼吸器系に対する本薬投与の影響は認められず、心電図検査においても本薬投与に関連した変化は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

申請者は、SLE に対する BLYS の役割及び本薬の作用機序について、以下のように説明している。BLYS は TNF スーパーファミリーに属し、B 細胞のアポトーシスを抑制し、B 細胞から免疫グロブリンを産生する形質細胞への分化を誘導する (J Exp Med 2000; 192: 953-64)。SLE の病態形成には自己反応性 B 細胞の活性化及び形質細胞への分化が重要な役割を果たすと考えられている (Clin Immunol 2013; 148: 322-27、日臨免疫会誌 2005; 28: 333-42)。SLE を含む自己免疫疾患患者での血漿中 BLYS 濃度は健康成人と比較して高く (Arthritis Rheum 2001; 44: 1313-9、J Immunol 2001; 166: 6-10)、BLYS 濃度と SLE の疾患活動性との間に関連性がみられ (Arthritis Rheum 2008; 58: 2453-9)、BLYS 過剰発現トランスジェニックマウスでは自己免疫疾患様の症状を示す (J Exp Med 1999; 190: 1697-710、Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97: 3370-5) 等から、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。本薬は、BLYS と結合することにより BLYS による B 細胞増殖を抑制することが示された。また、マウス及びカニクイザルへの投与により、B 細胞数減少作用を示すことが確認された。以上より、本薬は病態形成への BLYS の関与が示唆されている SLE に対して有効性を示すと考えられる。

機構は、提出された資料より、本薬の抗 BLYS 作用は示されており、SLE に対する本薬の効果は期待しうると判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

吸収、分布及び排泄に関する資料として、カニクイザルを用いた本薬の静脈内及び皮下投与試験の成績が提出された。なお、本薬を含む抗体医薬品は、生体内ではペプチド断片やアミノ酸へと分解されると考えられるため、代謝に関する試験は未実施である。血清中 (定量下限 : 0.25~1.25 ng/mL)、羊水中 (定量下限 : 0.25 ng/mL) 及び乳汁中 (定量下限 : 0.25 ng/mL) の本薬濃度並びに ADA (検出下限 : 0.02~2.5 $\mu\text{g/mL}$) は ELISA により測定された。

なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与 (CTD4.2.2.2)

雌雄カニクイザルに本薬 5、10、30、50 若しくは 150 (雌のみ) mg/kg を単回静脈内投与、又は本薬 10 若しくは 30 mg/kg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは表 10 のとおりであった。曝露量に明らかな性差は認められず、皮下投与時の F は 79.0~92.1%であった。また、ADA は本薬 50 mg/kg 静脈内投与群では雄 2/2 例及び雌 1/2 例並びに本薬 30 mg/kg 皮下投与群では雌 1/2 例で検出され、うち、本薬 50 mg/kg 静脈内投与群の雌 1 例及び本薬 30 mg/kg 皮下投与群の雌 1 例で血清中本薬濃度の低値が認められた。

表 10 カニクイザルに本薬を単回静脈内又は皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与経路	投与量	性別	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{inf} (day·µg/mL)	t _{1/2} (day)	CL 又は CL/F (mL/day/kg)	V _{ss} 又は V _{Z/F} (mL/kg)
IV	5 mg/kg	雄	2	111±2	901±40	11.2±0.7	5.6±0.2	85.0±2.1
		雌	2					
	10 mg/kg	雄	2	284±49	1,601±65	7.8±0.9	6.3±0.3	70.0±6.3
		雌	2					
	30 mg/kg	雄	2	852±140	4,807±505	8.5±1.9	6.4±0.6	72.9±6.0
		雌	2					
	50 mg/kg	雄	2	1,230±180 ^{a)}	8,970±320 ^{a)}	14±1.8 ^{a)}	5.6±0.2 ^{a)}	108±14 ^{a)}
		雌	2					
	150 mg/kg	雌	3	3,778±326	22,693±3,990	11.5±1.7	6.8±1.3	89.8±11.4
	SC	10 mg/kg	雄	2	91.1±12.9	1,264±162	8.0±0.9	8.0±1.2
雌			2					
30 mg/kg		雄	2	281±55 ^{b)}	4,421±595 ^{b)}	10.8±1.0 ^{b)}	6.9±0.9 ^{b)}	109±20 ^{b)}
		雌	2					

平均値±標準偏差、5 及び 50 mg IV は平均値±標準誤差

a) ADA が陽性であり、血清中本薬濃度が投与 8 日後に低値を示した雌 1 例は除外された。

b) ADA が陽性であった雌 1 例は除外された。

4.1.2 反復投与 (トキシコキネティクス) (CTD4.2.2.2)

雌雄カニクイザルを用いた 4 週間反復静脈内投与毒性試験 (5.2.1 参照) 及び 13 週間反復皮下投与免疫原性試験 (5.7.1 参照) において、本薬 5、15、50 mg/kg を週 1 回静脈内又は本薬 1 mg/kg を週 2 回若しくは 4 回皮下投与したときのトキシコキネティクスが検討された。本薬の薬物動態パラメータは表 11 のとおりであった。ADA は本薬 15 mg/kg 静脈内投与群では雌 1/5 例、本薬 50 mg/kg 静脈内投与群では雄 2/5 例及び本薬 1 mg/kg 週 4 回皮下投与群では雄 1/5 例で検出され、いずれにおいても血清中本薬濃度の低値は認められなかった。

表 11 カニクイザルに本薬を反復静脈内又は皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与経路	用法・用量	測定時点	性別	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC (day·µg/mL)	t _{1/2} (day)
IV ^{a)}	5 mg/kg 週 1 回	4 週目	雄	2	153±9	2,868±259	13.5±0.9
			雌	2			
	15 mg/kg 週 1 回	4 週目	雄	2	472±22	9,459±1000	14.0±1.6
			雌	2			
	50 mg/kg 週 1 回	4 週目	雄	2	1,713±142	37,145±3617	14.6±1.1
			雌	2			
SC ^{b)}	1 mg/kg 週 2 回	1 週目	雄	5	22.2±1.4	101±12	NA
			雌	5	19.9±3.6	92.2±14.3	NA
		13 週目	雄	5	71.8±12.6	443±54	12.2±2.7
			雌	5	73.3±9.3	446±74	11.0±3.5
	1 mg/kg 週 4 回	1 週目	雄	5	36.0±4.8	124±15	NA
			雌	5	35.6±3.4	129±11	NA
		13 週目	雄	5	126±31	796±218	10.9±2.8
			雌	5	122±13	765±84	10.9±3.2

a) 平均値±標準誤差、b) 平均値±標準偏差。NA: 該当なし。

4.2 分布 (CTD4.2.2.3)

妊娠カニクイザルを用いた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、本薬 5 又は 150 mg/kg を妊娠 20～22 日及び 34 日に静脈内投与し、その後、出産（最長でも妊娠 175 日）まで本薬 5 又は 150 mg/kg を 2 週間隔投与したときのトキシコキネティクスが検討された。母動物、出生児及び臍帯の血清中本薬濃度、並びに羊水中本薬濃度は表 12 のとおりであり、出生児及び臍帯の血清中、並びに羊水中に本薬の曝露が認められた。

表 12 母動物、出生児及び臍帯の血清中本薬濃度並びに羊水中本薬濃度 (µg/mL)

投与量	母動物 ^{a)}		出生児 ^{a)}		臍帯 ^{b)}		羊水 ^{b)}	
	例数	濃度	例数	濃度	例数	濃度	例数	濃度
5 mg/kg	10	12.9±11.9	8	21.6±26.4	7	35.7±36.7	9	2.9±3.3
150 mg/kg	11	972±303	6	370±233	9	582±382	8	52.2±14.6

平均値±標準偏差

a) 分娩後 7 日目に測定、b) 妊娠 150 日目に測定

4.3 排泄 (CTD4.2.2.5)

妊娠カニクイザルを用いた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、妊娠カニクイザル（10 例）に本薬 150 mg/kg を妊娠 20～22 日及び 34 日に静脈内投与し、その後出産（最長でも妊娠 175 日）まで本薬 150 mg/kg を 2 週間隔投与したとき、分娩 7 日後及び分娩 28 日後に各 1 例から採取した乳汁中本薬濃度は 1.9 µg/mL 及び 11.7 µg/mL（母動物血清中本薬濃度に対する比：0.14%及び 4.3%）であり、本薬の乳汁中への移行が認められた。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提示された非臨床薬物動態試験成績から、本薬の生体内挙動について一定の把握は可能と判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の試験（免疫原性試験、組織交差反応性試験）が実施された。本薬は、ヒト可溶型 BLyS への親和性と比べて、げっ歯類可溶型 BLyS では約 1/10 と低く、カニクイザル可溶型 BLyS では同程度の親和性を有すること（3.1.1.3 参照）等から、本薬の毒性試験はカニクイザルを用いて実施された。反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験において ADA の産生が認められた個体は少数であり（4.1.2 参照）、いずれの試験においても投与期間中の本薬の曝露量は毒性評価を行う上で十分であると判断された。

5.1 単回投与毒性試験

本薬の単回投与毒性試験は実施されていない。カニクイザルを用いた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 (CTD4.2.3.5.3) において、本薬 150 mg/kg までの用量が静脈内投与された。初回投与後に本薬投与に関連する急性の毒性所見及び死亡は認められなかったことから、静脈内投与時の概略の致死量は 150 mg/kg 超と判断された。

5.2 反復投与毒性試験

カニクイザルを用いた 4 週間及び 6 カ月間静脈内投与毒性試験が実施された。6 カ月間静脈内投与毒性試験（2 週間隔投与）の無毒性量は 50 mg/kg と判断されており、このときの推定 AUC_{0-τ} (9,101 µg・

day/mL)⁵⁾ は、日本人 SLE 患者に対する臨床用量 10 mg/kg 静脈内投与時の AUC_{0-τ} (2,660 μg·day/mL)⁶⁾ と比較し 3.4 倍、臨床用量 200 mg 皮下投与時の AUC_{0-τ} (781 μg·day/mL)⁷⁾ と比較し 5.8 倍であった。

5.2.1 カニクイザル 4 週間反復静脈内投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2)

雌雄カニクイザルに本薬 0 (溶媒⁸⁾)、5、15 又は 50 mg/kg が 1 週間隔で 4 回静脈内投与され、一部の個体では最終投与後 28 日間の休薬期間が設定された。本試験では、末梢血単核球のフローサイトメトリー検査等が実施された。

死亡又は切迫屠殺例は認められなかった。5 mg/kg 以上の群で、回腸消化管関連リンパ組織のリンパ球数減少、脾臓及び腸間膜リンパ節の総 B 細胞比又は成熟 B 細胞比低値、脾臓の総 B 細胞比低値、脾臓及び腸間膜リンパ節において B 細胞比の低値に伴う二次的な変化として総 T 細胞比高値及びヘルパー T 細胞比又は細胞傷害性 T 細胞比高値が認められ、50 mg/kg 群で、本薬の免疫抑制作用に関連したと考えられる脾臓重量高値及び脾臓瘍、甲状腺、腸間膜リンパ節等における炎症及び細胞浸潤が認められた。28 日間の休薬期間後、50 mg/kg 群の 1 例において、リンパ節の壊死性肉芽腫が認められた。一方、回腸、脾臓及び腸間膜リンパ節において認められたリンパ球減少、総 B 細胞比及び成熟 B 細胞比、総 T 細胞比低値等の所見は、本薬の薬理作用に起因する軽微又は軽度の変化であり、回復性が認められたことから、毒性学的意義は低いと申請者は説明している。

以上より、無毒性量は 15 mg/kg と判断された。

5.2.2 カニクイザル 6 カ月間反復静脈内投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2)

雌雄カニクイザルに本薬 0 (溶媒⁹⁾)、5、15 又は 50 mg/kg が 2 週間隔で 7 (3 カ月間) 又は 13 回 (6 カ月間) 静脈内投与され、13 回投与された一部の個体では最終投与後 8 カ月間の休薬期間が設定された。本試験では、末梢血単核球のフローサイトメトリー検査等が実施された。

死亡又は切迫屠殺例は認められなかった。7 回投与後の 5 mg/kg 以上の群で、脾臓及び腸間膜リンパ節における総 B 細胞比低値、脾臓における成熟 B 細胞比低値、並びに脾臓のリンパ濾胞の小型化又は減少が認められ、15 mg/kg 以上の群で、末梢血の総 B 細胞数及び成熟 B 細胞数の低値が認められた。13 回投与後の 5 mg/kg 以上の群で、末梢血中の総 B 細胞数及び成熟 B 細胞数の低値、脾臓重量の低値、脾臓及び腸間膜リンパ節の総 B 細胞比低値、B 細胞比低値に伴う二次的な変化である脾臓の総 T 細胞比及びヘルパー T 細胞比の高値、並びに脾臓のリンパ濾胞の小型化又は減少が認められ、15 mg/kg 以上の群で、腸間膜リンパ節のリンパ濾胞の小型化又は減少が認められた。上記の所見は、本薬の薬理作用に起因するものであること、及び 8 カ月間の休薬期間後に回復性が認められたことから、毒性学的意義は低いと申請者は説明している。

以上より、無毒性量は 50 mg/kg と判断された。

5.3 遺伝毒性試験

本薬は抗体医薬品であり、DNA 及び他の染色体成分に直接作用しないと考えられることから、遺伝毒性試験は実施されていない。

⁵⁾ 単回投与 PK 試験 (CTD 4.2.2.2) の 50 mg/kg 群の値から算出した推定値。

⁶⁾ 日本人 SLE 患者を対象に本薬 10 mg/kg が反復静脈内投与された臨床試験 (CTD 5.3.3.5 : BEL113750 試験) からの推定値

⁷⁾ SLE 患者を対象に本薬 200 mg が反復皮下投与された臨床試験 (CTD 5.3.3.5 : BEL112341 試験) からの推定値

⁸⁾ 10 mmol/L クエン酸ナトリウム、19 mg/mL グリシン、5.0 mg/mL ショ糖、0.1 mg/mL ポリソルベート 80、pH7.1

⁹⁾ 2.1 mg/mL クエン酸、19mg/mL グリシン、5.0 mg/mL ショ糖、0.1 mg/mL ポリソルベート 80、pH 6.5

5.4 がん原性試験

げっ歯類では本薬及び相同抗体であるハムスター抗マウス BLYS 抗体に対して速やかに抗体が産生されるため、げっ歯類を用いたがん原性試験は実施されていない。申請者は、以下の点を踏まえ、本薬投与による発がんリスクは低いと説明している。

- 本薬のカニクイザル 6 カ月間反復静脈内投与毒性試験において、発がん性を示唆する増殖性の変化及び前がん病変は認められなかったこと (5.2.2 参照)。
- 本薬は TNF スーパーファミリーに属する BLYS の活性を阻害するが、TNF 依存性の腫瘍排除能は TNF- α 又は TNF- β による TNF 受容体を介した細胞応答によるものと考えられており (Curr Med Res Opin. 2015; 31; 557-74)、本薬は TNF- α 及び TNF- β いずれに対しても結合性を示さなかったこと (3.2.1 参照)。

5.5 生殖発生毒性試験

カニクイザルを用いた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が実施された。母動物及び出生児に対する無毒性量は 150 mg/kg と判断され、 $AUC_{0-\tau}$ (27,441 $\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$) は、日本人 SLE 患者に臨床用量 10 mg/kg を静脈内投与したときの $AUC_{0-\tau}$ (2,660 $\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$) ¹⁰⁾と比較し 10.3 倍、200 mg を皮下投与した時の $AUC_{0-\tau}$ (781 $\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$) ¹¹⁾と比較し 17.6 倍であった。なお、カニクイザルにおいて本薬の胎盤通過 (4.2 参照) 及び乳汁中移行 (4.3 参照) が認められている。

5.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

本薬の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験は実施されていない。カニクイザル 6 カ月間静脈内投与毒性試験における、雌雄生殖器の器官重量測定及び病理組織学的検査において、最高用量の 50 mg/kg 群まで本薬投与による影響は認められなかったことから、本薬が雌雄受胎能に影響を及ぼす可能性は低いと判断された。

5.5.2 カニクイザルを用いた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 (CTD 4.2.3.5.3)

妊娠カニクイザルに本薬 0 (溶媒¹²⁾)、5、150 mg/kg が妊娠 20~22 日から帝王切開 (妊娠 150 日) 又は自然分娩まで、2 週間隔で静脈内投与された。本試験では、母動物の末梢血を用いたフローサイトメトリー検査、血清免疫グロブリン測定、また胎児は妊娠 150 日の帝王切開後、出生児は生後 366~368 日に剖検し、リンパ系組織の免疫組織化学的検査等が実施された。

母動物では、5 mg/kg 以上の群で末梢血の総 B 細胞数、成熟 B 細胞数の減少及び単球数の増加が認められた。母動物で認められた所見は本薬の薬理作用に起因するものであり、分娩後 365 日までに投与前値と同程度に回復し、また一般状態に変化は認められなかったことから、毒性学的意義は低いと判断されている。

胎児では、本薬の薬理作用に起因する所見として、5 mg/kg 以上の群で脾臓重量の低値、鼠径及び腸間膜リンパ節並びに脾臓の B 細胞密度の低下が認められた。0、5 及び 150 mg/kg 群でそれぞれ 3/21 例、6/25 例及び 3/20 例に流産又は死産が認められたが、流産又は死産の発現率は、カニクイザルでの背景値 (Am J Primatol 1996; 40: 41-53) と同程度であったことから、本薬投与との関連性は低いと判断されている。

¹⁰⁾ 日本人 SLE 患者を対象に本薬 10 mg/kg が反復静脈内投与された臨床試験 (CTD 5.3.3.5 : BEL113750 試験) からの推定値

¹¹⁾ SLE 患者を対象に本薬 200 mg が反復皮下投与された臨床試験 (CTD 5.3.3.5 : BEL112341 試験) からの推定値

¹²⁾ 2.1 mg/mL クエン酸、19 mg/mL グリシン、5.0 mg/mL ショ糖、0.1 mg/mL ポリソルベート 80、pH6.5

出生児では、血清中に本薬が検出され、出生後 182 日までの間に緩徐に減少した。5 mg/kg 以上の群で生後 7 及び 28 日に末梢血中の総 B 細胞数及び成熟 B 細胞数の低値、生後 7 又は 91 日に血清 IgM 濃度の低値が認められた。胎児及び出生児で認められた所見は本薬の薬理作用に起因するものであり、出生児では生後 91 日又は生後 182 日以降に回復していたこと及び一般状態に変化は認められなかったことから、毒性学的意義は低いと判断されている。胎児で認められたリンパ節及び脾臓の B 細胞密度の低下は生後 1 年の出生児では認められなかった。5 及び 150 mg/kg 群でそれぞれ 2/10 例及び 1/8 例に出生児死亡が認められたが、いずれの出生児においても本薬投与による毒性所見は認められなかったことから、早産による死亡であったと考えられた。また、出生児の総死亡率はカニクイザルを含むマカク属での背景値 (Lab Anim Sci 1989; 39: 205-12、J Med Primatol 1975; 4: 8-22) と同程度であったことから、出生児の死亡と本薬投与との関連性は低いと判断されている。

以上より、母動物、胎児及び出生児に対する無毒性量は 150 mg/kg と判断された。

5.6 局所刺激性試験 (CTD 4.2.3.6)

カニクイザル 8 週間反復皮下投与局所刺激性試験では、カニクイザルに本薬 0 (溶媒¹³⁾) 又は 200 mg/mL を 5 mL (244~294 mg/kg) が 2 週間隔で 3 回皮下投与された。投与部位 (背部) に本薬投与と関連する変化は認められず、本薬は局所刺激性を示さないと判断された。

カニクイザル 4 回皮下投与局所刺激性試験では、単回及び反復皮下投与による本薬の局所への影響を同時に観察することを目的として、カニクイザルの背部 3 カ所に点滴静注用製剤 (凍結乾燥処方剤) 又は皮下注製剤 (液剤処方剤) 80 mg/mL (25 mg/kg)、プラセボ及び生理食塩液が単回、3 カ所に点滴静注用製剤 (凍結乾燥処方剤) 又は皮下注製剤 (液剤処方剤) 80 mg/mL (25 mg/kg)、プラセボ及び生理食塩液が、2 日間隔で 4 回皮下投与された。いずれの投与部位においても紅斑が認められたが、溶媒群と本薬群で投与部位の所見に差は認められなかったことから、本薬の点滴静注用製剤及び皮下注製剤は局所刺激性を示さないと判断された。

5.7 その他の毒性試験

5.7.1 免疫原性試験 (CTD 4.2.3.7.7)

雌雄カニクイザルに本薬 0 (溶媒¹⁴⁾) 又は 1 mg/kg が、週 2 回又は週 4 回、13 週間皮下投与され、最終投与後 9 週間の休薬期間が設定された。

週 4 回投与群 1/10 例で試験 71 日のみ ADA の発現が認められた。週 2 回及び週 4 回投与群で、それぞれ試験 113 及び 99 日目から末梢血の総 B 細胞数の低値が認められ、週 4 回投与群では、より早期から総 B 細胞数の低値が発現した。休薬期間中も B 細胞数低値が継続した。白血球、リンパ球、総 T 細胞、ヘルパー T 細胞、細胞傷害性 T 細胞及び NK 細胞数に本薬投与と関連した変化は認められなかった。

5.7.2 組織交差反応性試験 (CTD 4.2.3.7.7)

本薬のヒト及びカニクイザルの正常組織に対する交差反応性が検討された。カニクイザル組織では、膵臓チモゲン顆粒及び子宮頸部上皮基底層に染色像が認められたが、カニクイザル 6 カ月間反復静脈内投与毒性試験において、本薬投与に起因すると考えられる膵臓及び子宮への影響は病理組織学的検査で認められていないことから (5.2.2 参照)、毒性学的意義はないと判断された。ヒト組織では、本薬の

¹³⁾ 0.65 mg/mL L-ヒスチジン、1.2 mg/mL L-ヒスチジン一塩酸塩、6.7 mg/mL 塩化ナトリウム、5.3 mg/mL L-アルギニン塩酸塩、0.1 mg/mL ポリソルベート 80、pH 6.0

¹⁴⁾ 0.13 mg/mL クエン酸、2.8 mg/mL クエン酸ナトリウム、80 mg/mL ショ糖、0.4 mg/mL ポリソルベート 80、pH 6.5

特異的な染色は認められなかった。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料より、本剤の臨床使用にあたり毒性学的観点からは特段の問題はないと判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

評価資料として、健康成人を対象とした国内臨床試験 (CTD5.3.3.1 (IV 及び SC) : BEL116119 試験)、SLE 患者を対象とした国内臨床試験 (CTD5.3.3.2 (IV) : BEL114243 試験、海外臨床試験 (CTD5.3.3.2 (IV) : LBSL01、CTD5.3.3.1 (SC) : BEL117100 試験) 等の成績が提出された。また、参考資料として、海外臨床試験 (CTD5.3.3.1 (SC) : BEL114448 試験及び母集団薬物動態解析 (CTD5.3.3.5 (IV) : HGS1006-POPPK、CTD5.3.3.5 (SC) : RA001550188) 等の成績が提出された。

なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で示す。

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血清中本薬濃度は ELISA 法 (定量下限 : 138.5 ng/mL) 又は ECL 法 (定量下限 : 100 ng/mL)、ADA は ELISA 法 (検出下限 : 0.5~5 µg/mL) 又は ECL 法 (検出下限 : 0.1 µg/mL)、中和抗体は ELISA 法 (検出下限 : 0.75~1.5 µg/mL) 又は ECL 法 (検出下限 : 0.39~0.4 µg/mL) により測定された。

6.1.1 皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティ (CTD5.3.3.1 (SC) : BEL114448 試験 [2011年2月~9月])

健康成人 (118 例) を対象とした海外臨床試験において、本剤 200 若しくは 240 mg を単回若しくは 1 週間隔で 4 回反復皮下投与又は本剤 240 mg を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータは表 13 のとおりであり、皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティは 73.5~81.8% と推定された。

表 13 外国人健康成人に本剤を投与したときの薬物動態パラメータ

	例数	用法・用量	C _{max} (µg/mL)	AUC _{inf} (day·µg/mL)	t _{1/2} (day)	t _{max} (day)	F ^{a)} (%)
単回	19	240 mg IV	87.9±17.5	1,080±346	18.2±6.3	0.1 [0.05, 0.3]	NA
	19	240 mg SC ^{b)}	34.3±9.9	830±300	15.9±5.3	3.9 [0.9, 9.8]	76.1
	18	240 mg SC	32.9±9.2	860±311	18.2±6.0	4.9 [2.9, 13.9]	81.8
	18	200 mg SC	27.3±11.0	666±252	16.0±5.1	5.9 [1.9, 13.9]	73.5
反復	17	240 mg SC ^{b)}	22.3±5.2	807±241	20.3±5.2	5.4 [3.5, 9.3]	74.7
	19	200 mg SC	20.1±5.0	694±217	19.8±4.9	5.3 [3.6, 8.6]	77.9

平均値±標準偏差。t_{max} は中央値 [範囲]。NA : 該当なし。

a) F は体重で補正した AUC_{0-inf} の幾何平均値の比から算出。

b) 120 mg を 2 回連続で皮下投与。

6.1.2 製剤間の薬物動態比較 (CTD5.3.1.2 (SC) : BEL117100 試験 [2013年10月~2014年5月])

健康成人 (81 例) を対象とした海外臨床試験において、本剤 200 mg を PFS 又は AI 製剤を用いて単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは表 14 のとおりであった。PFS 製剤に対する AI 製剤の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] はそれぞれ 1.05 [0.94, 1.18] 及び 0.94 [0.83, 1.05] であった。また、腹部投与した場合と比較して大腿部に投与した場合、AUC_{inf} が高い傾向が認められた。申請者は、被験者間変動の範囲内であり、顕著な差ではないと考察している。

表 14 外国人健康成人に本剤 200 mg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

製剤/投与部位	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{inf} (day·µg/mL)	t _{1/2} (h)	t _{max} (h)
PFS 製剤	38	26.6±8.1	790±309	424±184	141 [47.5, 337]
AI 製剤	38	28.2±8.3	743±261	378±134	96.8 [47.4, 238]
PFS 製剤/腹部	20	25.3±7.7	738±306	411±191	134 [68.0, 337]
AI 製剤/腹部	18	26.1±6.3	692±170	378±144	108 [47.7, 168]
PFS 製剤/大腿部	18	28.1±8.4	847±311	438±180	141 [47.5, 239]
AI 製剤/大腿部	20	30.1±9.4	789±319	378±127	96.8 [47.4, 238]

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値 [範囲]

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 健康成人における検討 (CTD5.3.3.1 (IV 及び SC) : BEL116119 試験 [2011 年 12 月～2012 年 3 月])

健康成人 (16 例) を対象とした国内臨床試験において、本剤 200 mg を単回静脈内又は皮下投与したときの薬物動態パラメータは表 15 のとおりであり、皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティは 77.5%と推定された。ADA は検出されなかった。

表 15 日本人健康成人に本剤 200 mg を単回投与したときの薬物動態パラメータ

用法	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{inf} (day·µg/mL)	t _{1/2} (day)	t _{max} (day)	F ^{a)} (%)
静脈内投与	8	63.7±10.6	1,227±241.3	18.1±4.2	0.045 [0.045, 0.083]	—
皮下投与	8	27.2±9.3	1,079±375.1	17.2±7.3	6.5 [4.0, 14.0]	77.5

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値 [範囲]

a) F は体重で補正した AUC_{0-inf} の幾何平均値の比から算出

6.2.2 患者における検討

6.2.2.1 日本人 SLE 患者 (CTD5.3.3.2 (IV) : BEL114243 試験 [2010 年 7 月～11 月])

日本人 SLE 患者 (12 例のうち本剤投与 8 例) を対象とした国内臨床試験において、本剤 1 又は 10 mg/kg を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータは表 16 のとおりであった。ADA は検出されなかった。

表 16 日本人 SLE 患者に本剤を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

投与群	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{inf} (day·µg/mL)	t _{1/2} (day)	CL (mL/day/kg)	V _{ss} (mL/kg)
1 mg/kg	4	20.5±3.7	217±35	12.6±3.1	4.7±0.8	81.1±15.2
10 mg/kg	4	223±20	2,847±473	16.3±5.0	3.6±0.7	77.7±16.5

平均値±標準偏差

6.2.2.2 SLE 患者 (CTD5.3.5.1 (IV) : BEL113750 試験 [2011 年 5 月～2015 年 9 月])

SLE 患者 (705 例のうち薬物動態解析対象例 80 例) を対象とした国際共同試験において、本剤 10 mg/kg を 4 週間隔 (最初の 3 回のみ 2 週間隔) で 52 週間反復静脈内投与したときの血清中本薬濃度は表 17 のとおりであった。

表 17 SLE 患者に本剤 10 mg/kg を反復静脈内投与したときの血清中本薬濃度

	C _{max} (µg/mL)		C _{min} (µg/mL)	
	2 週時	24 週時	8 週時	52 週時
日本人集団 (39 例)	271 (37 例)	258 (34 例)	64.8 (38 例)	63.2 (34 例)
全体集団 (80 例)	241 (75 例)	239 (71 例)	44.4 (77 例)	44.6 (65 例)

中央値 (解析例数)

6.2.2.3 外国人 SLE 患者 (CTD (IV) 5.3.3.2 : LBSL01 試験 [2002 年 2 月～2003 年 3 月])

SLE 患者 (70 例のうち本剤投与 57 例) を対象とした海外臨床試験において、本剤 1、4、10 又は 20 mg/kg を 1 回又は 3 週間隔で 2 回静脈内投与したときの薬物動態パラメータは表 18 のとおりであった。

ADA は 2 例（1 mg/kg 単回投与群：1 例、20 mg/kg 2 回投与群：1 例）で検出され、うち 1 例（1 mg/kg 単回投与群）で中和抗体が認められた。

表 18 外国人 SLE 患者に本剤を静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

投与回数	投与群	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{inf} (day・µg/mL)	t _{1/2} (day)	CL (mL/day/kg)	V _{ss} (mL/kg)
1 回	1 mg/kg	7	22.3±4.2	156±46	8.5±2.2	7.2±3.2	73.3±13.6
	4 mg/kg	7	81.2±24.6	629±258	9.9±2.2	7.2±2.5	82.3±22.3
	10 mg/kg	7	192±35	1,510±315	10.6±2.9	6.9±1.6	86.3±16.8
	20 mg/kg	6	524±294	3,384±1,424	11.3±3.0	7.3±4.4	112±96
2 回	1 mg/kg	6	20.6±3.0	148±30	9.7±1.3	7.0±1.4	76.5±19.6
	4 mg/kg	7	105±28	729±145	9.9±3.0	5.7±1.1	69.8±22.7
	10 mg/kg	7	241±42	1,849±355	9.6±2.2	5.6±1.0	69.2±13.6
	20 mg/kg	6	368±94	3,221±781	14.1±5.3	6.5±1.5	102±30

平均値±標準偏差

6.2.2.4 SLE 患者（CTD5.3.5.1 (SC) : BEL112341 試験 [2011 年 11 月～2015 年 2 月]）

SLE 患者（836 例のうち薬物動態解析対象例 554 例）を対象とした国際共同試験において、本剤 200 mg を 1 週間隔で 52 週間反復皮下投与したときの血清中本薬濃度は表 19 のとおりであった。

表 19 SLE 患者に本剤 200 mg を週 1 回反復皮下投与したときの血清中本薬濃度

	血清中本薬濃度 (µg/mL)			
	28 日目	56 日目	112 日目	168 日目
日本人集団 (13 例)	78.5 (12 例)	102 (13 例)	105 (13 例)	114 (13 例)
全体集団 (554 例)	65.0 (538 例)	87.3 (527 例)	99.2 (506 例)	105 (489 例)

中央値 (解析例数)

6.2.2.5 外国人 SLE 患者（CTD5.3.5.2 (SC) : 200339 試験 [2014 年 5 月～2015 年 4 月]）

外国人 SLE 患者（本薬静脈内投与による治療サイクル [28 日間] を 3 サイクル以上施行されている又は BEL112341 試験の非盲検期を完了した被験者 95 例）を対象とした海外第 II 相試験において、本剤 200 mg を、AI 製剤を用いて週 1 回皮下投与（自己投与）したときの薬物動態が検討された。最終静脈内投与後 1～4 週後に本剤 200 mg の皮下投与が開始され、血清中本薬トラフ濃度は表 20 のとおりであった。

表 20 外国人 SLE 患者に本剤 200 mg を皮下投与したときの血清中本薬濃度

	C _{trough} (µg/mL)			
	投与開始前 (91 例)	2 週時 (89 例)	4 週時 (93 例)	8 週時 (90 例)
外国人 SLE 患者	145±91.7	136±82.4	121±53.3	121±53.1

平均値±標準偏差

6.3 母集団薬物動態解析（CTD5.3.3.5 (IV) : 2016N291332、CTD5.3.3.5 (SC) : RA001550188）

6.3.1 静脈内投与

SLE 患者対象国際共同試験（BEL113750 試験）及び海外臨床試験（LBSL01、LBSL02、BEL110751 及び BEL110752 試験）から得られた血清中本薬濃度データ（1,683 例、8,439 測定点）を用いて、母集団薬物動態解析（NONMEM Version7.2）が実施された。

1 次消失過程を有する線形 2-コンパートメントモデルが基本モデルとされ、検討の結果、CL に対して試験（LBSL01 及び LBSL02 試験）、ステロイド使用の有無、並びにベースライン時の体重、クレアチニンクリアランス、尿タンパク値、アルブミン値、IgG 値及びアンジオテンシン変換酵素阻害薬併用の有無、V1 に対して試験（LBSL01 及び LBSL02 試験）、並びにベースライン時の体重、BMI、ヘモグロビン値及び白血球数、V2 に対して投与量が、それぞれ共変量として選択された。

最終モデルから推定された本剤の母集団薬物動態パラメータ（相対標準誤差 (%)）は CL : 217 (1.56) mL/day、V1 : 2,611 (0.925) mL、Q : 452 (7.39) mL/day 及び V2 : 2,727 (3.98) mL であった。また、最

終モデルから推定された日本人又は外国人 SLE 患者における定常状態における本剤の薬物動態パラメータは表 21 のとおりであった。

表 21 SLE 患者に本剤 10 mg/kg を静脈内投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ (推定値)

	C _{max} (µg/mL)	C _{min} (µg/mL)	AUC _{0-τ} (day·µg/mL)	t _{1/2} (day)	CL (mL/day)	V _{ss} (mL)
日本人 ^{a)} (39 例)	275 (11.6)	48.2 (30.9)	2,660 (19.5)	20.3 (20.0)	201 (24.2)	5,138 (7.1)
外国人 ^{b)} (563 例)	308 (21.3)	46.2 (55.8)	2,809 (36.7)	18.1 (27.0)	232 (33.0)	5,241 (12.4)

幾何平均値 (個体間変動: CV%)

a) BEL113750 試験、b) BEL110751 及び BEL110752 試験

6.3.2 皮下投与

健康成人対象国内及び海外臨床試験 (BEL116119 及び BEL114448 試験) 及び SLE 患者対象国際共同試験 (BEL112341 試験) から得られた血清中本薬濃度データ (688 例、4,958 測定点) を用いて、母集団薬物動態解析 (NONMEM Version7.3) が実施された。

1 次吸収過程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が基本モデルとされ、検討の結果、CL に対してベースライン時の体重、アルブミン値及び IgG が、V₁ に対してベースライン時の体重及び BMI、V₂ に対してベースライン時の体重、並びに Q に対してベースライン時の体重が共変量としてそれぞれ選択された。

最終モデルから推定された本剤の母集団薬物動態パラメータ (相対標準誤差 (%)) は CL : 204 mL/day (6.8)、V₁ : 2,300 mL (9.8)、Q : 698 mL/day (13.3)、V₂ : 2,650 mL (7.1)、K_a : 0.24 day⁻¹ (5.7)、F : 0.74 (6.8) 及び ALAG : 0.18 day (2.0) と推定された。また、最終モデルから推定された日本人又は白人 SLE 患者の定常状態における本剤の薬物動態パラメータは表 22 のとおりであった。

表 22 SLE 患者に本剤 200 mg を皮下投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ (推定値)

	C _{max} (µg/mL)	C _{min} (µg/mL)	AUC _τ (day·µg/mL)	t _{1/2} (day)	CL (mL/day)	V _{ss} (mL)
日本人 ^{a)} (13 例)	117 (33.9)	101 (36.8)	781 (34.8)	14.9 (25.1)	190 (26.9)	3,520 (24.1)
白人 ^{a)} (333 例)	106 (36.9)	95.9 (39.0)	718 (37.6)	20.1 (44.1)	207 (45.6)	5,467 (63.2)

幾何平均値 (個体間変動: CV%)

a) BEL112341 試験

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本剤の薬物動態における民族差について

申請者は、本剤の薬物動態における民族的要因の影響について、以下のように説明している。

国内臨床試験 (BEL114243 及び BEL116119 試験) 及び海外臨床試験 (LBSL01、BEL114448 及び BEL117100 試験) より、本剤 10 mg/kg 単回静脈内投与時又は本剤 200 mg 単回皮下投与時の AUC_{0-∞}は、日本人で高い傾向を示した (6.1.1、6.2.1、6.2.2.1 及び 6.2.2.3 参照)。一方で、母集団薬物動態解析において人種/民族は共変量として選択されず、母集団薬物動態モデルから推定した日本人及び外国人における AUC_{0-τ}に大きな違いは認められなかった (6.3 参照)。

国内臨床試験において、外国人と比較して日本人で曝露量が高い傾向が示された要因は明確ではないが、表 23 に示すとおり、いずれにおいても曝露量の変動が有効性及び安全性上問題となる影響は示唆されなかった。

表 23 曝露量区分別の SRI レスポンダー率及び重篤な有害事象発現率

用法・用量	Q1 ^{a)}	Q2 ^{b)}	Q3 ^{c)}	Q4 ^{d)}
SRI レスポンダー率 (%) [95%CI]				
10 mg/kg IV Q4W ^{e)}	0.39 [0.32, 0.47]	0.56 [0.48, 0.63]	0.53 [0.45, 0.60]	0.52 [0.45, 0.60]
200 mg SC QW ^{f)}	0.54 [0.46, 0.62]	0.57 [0.49, 0.65]	0.72 [0.64, 0.79]	0.62 [0.54, 0.70]
重篤な有害事象の発現率 (%)				
10 mg/kg IV Q4W ^{e)}	0.22	0.20	0.12	0.12
200 mg SC QW ^{f)}	0.14	0.12	0.06	0.11

a) IV の場合：2,204 day・ $\mu\text{g/mL}$ 以下、SC の場合：566 day・ $\mu\text{g/mL}$ 以下

b) IV の場合：2,204 day・ $\mu\text{g/mL}$ 超 2,703 day・ $\mu\text{g/mL}$ 以下、SC の場合：566 day・ $\mu\text{g/mL}$ 超 739 day・ $\mu\text{g/mL}$ 以下

c) IV の場合：2,703 day・ $\mu\text{g/mL}$ 超 3,329 day・ $\mu\text{g/mL}$ 以下、SC の場合：739 day・ $\mu\text{g/mL}$ 超 920 day・ $\mu\text{g/mL}$ 以下

d) IV の場合：3,329 day・ $\mu\text{g/mL}$ 超、SC の場合：920 day・ $\mu\text{g/mL}$ 超

e) BEL110751、BEL110752 及び BEL113750 試験

f) BEL112341 試験

機構は、以上の説明を了承し、薬物動態学的観点からは、本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性のある明らかな民族差は示されていないと判断した。

6.R.2 皮下注製剤の用法・用量について

機構は、皮下注製剤で体重による用量調節を不要と判断した理由について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

皮下注製剤を用いた国際共同第Ⅲ相試験（BEL112341 試験）では、皮下投与時のバイオアベイラビリティを検討した BEL114448 試験で本剤 200 mg を週 1 回皮下投与した時のバイオアベイラビリティが 73.5%と算出されたことから、点滴静注用製剤での曝露量（4 週間あたりの AUC）と同程度となることと推定された用法・用量を設定した。皮下投与の母集団薬物動態モデルと静脈内投与の母集団薬物動態モデルを用いて、本剤 200 mg の週 1 回 24 週間皮下投与時と、本剤 10 mg/kg の 2 週に 1 回（0、2 及び 4 週時投与）及びその後 4 週に 1 回 24 週間静脈内投与時の本薬濃度推移のシミュレーションの結果、皮下投与後の定常状態の平均血清中本薬濃度（ C_{ave} ）（104 $\mu\text{g/mL}$ ）は、静脈内投与後に得られた C_{ave} （110 $\mu\text{g/mL}$ ）と同程度であった。また、母集団薬物動態解析から推定した体重の四分位別の血清中本薬濃度は表 24 のとおりであり、体重区分により血清中本薬濃度に差が認められた。しかし、体重の四分位別の有効性及び安全性は表 25 のとおりであり、有効性及び安全性への体重の影響は認められなかった。

表 24 皮下注製剤の体重区分別の定常状態における血清中本薬濃度

用法・用量	四分位 ^{a)}	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{min} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{ave} ($\mu\text{g/mL}$)
10 mg/kg IV Q4W ^{b)}	Q1	274 [266, 282]	39.5 [36.3, 42.8]	84.2 [80.1, 88.6]
	Q2	302 [293, 311]	46.4 [42.6, 50.4]	97.8 [93.1, 103]
	Q3	314 [305, 323]	45.4 [41.7, 49.4]	101 [95.7, 106]
	Q4	360 [350, 371]	54.4 [49.5, 59.7]	122 [115, 129]
200 mg SC QW ^{c)}	Q1	133 [127, 139]	119 [113, 125]	128 [122, 134]
	Q2	114 [108, 121]	103 [97.1, 109]	110 [104, 117]
	Q3	101 [95.5, 106]	90.1 [85.2, 95.2]	96.8 [91.7, 102]
	Q4	82.6 [77.5, 88.1]	73.5 [68.5, 78.7]	79.3 [74.2, 84.7]

幾何平均値 [95%CI]

a) IV の場合、Q1：54 kg 以下、Q2：54 kg 超 63 kg 以下、Q3：63 kg 超 75 kg 以下、Q4：75 kg 超

SC の場合、Q1：55.05 kg 未満、Q2：55.05 kg 以上 65.15 kg 未満、Q3：65.15 kg 以上 78.25 kg 未満、Q4：78.25 kg 以上

b) BEL110751 及び BEL110752 試験、c) BEL112341 試験

表 25 BEL112341 試験における体重の四分位別の 52 週時の SRI レスポンダー率及び有害事象発現率

四分位 ^{a)}	SRI レスポンダー率		有害事象発現率	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
Q1	64.0 (89/139)	54.3 (38/70)	76.3 (106/139)	77.1 (54/70)
Q2	56.0 (79/141)	48.5 (32/66)	79.0 (113/143)	84.8 (56/66)
Q3	65.2 (88/135)	49.3 (36/73)	81.5 (110/135)	85.1 (63/74)
Q4	60.4 (84/139)	41.4 (29/70)	86.3 (120/139)	90.0 (63/70)

% (例数)

a) Q1：55.05 kg 未満、Q2：55.05 kg 以上 65.15 kg 未満、Q3：65.15 kg 以上 78.25 kg 未満、Q4：78.25 kg 以上

以上より、皮下注製剤では体重の違いによる薬物動態の変動が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響は認められていないことから、皮下注製剤での体重による用量調節は不要と考える。

機構は、以上の説明を了承した。

6.R.3 抗本薬抗体について

申請者は、ADA が本剤の薬物動態、有効性及び安全性に及ぼす影響について、以下のように説明している。

点滴静注用製剤を用いた国際共同第Ⅲ相試験（BEL113750、BEL110751 及び BEL110752 試験）及び皮下注製剤を用いた国際共同第Ⅲ相試験（BEL112341 試験）において、ADA 陽性であった被験者数は表 26 のとおりであった。点滴静注用製剤の 1 mg/kg 投与群で ADA 陽性例の発現割合が高い傾向が認められたが、当該臨床試験で用いた分析法は、BLyS 干渉による「偽陽性」の影響を受けた可能性があるため、認められた ADA 陽性割合の違いは分析法の違いに由来すると考えられた。

表 26 ADA 陽性例の割合

投与経路	試験名	用量	ADA 陽性割合
IV	BEL110751 試験	1 mg/kg	20.3 (55/271)
		10 mg/kg	2.9 (8/273)
	BEL110752 試験	1 mg/kg	11.8 (34/288)
		10 mg/kg	1.0 (3/290)
	BEL113750 試験	10 mg/kg	0.2 (1/470)
SC	BEL112341 試験（二重盲検期）	200 mg	0
	BEL112341 試験（非盲検期）	200 mg	0.5 (3/662)

% (例数)

薬物動態に関して、BEL110751 試験及び BEL110752 試験の 10 mg/kg 群における ADA 陽性 11 例における血清中本薬濃度（7.28～82.1 µg/mL）は、追跡観察期間時に初めて ADA 陽性となった 2 例（血清中本薬濃度：0.193 及び 3.95 µg/mL）を除き、追跡観察期間 8 週時に ADA 陰性であった被験者の血清中本薬濃度の分布の範囲内（中央値 [25, 75%タイル値] 13.1 [4.49, 23.4] µg/mL）であった。

有効性に関して、BEL110751 試験及び BEL110752 試験における ADA 陽性/陰性別の SRI レスポンダーの割合は表 27 のとおりであった。安全性に関して、BEL110751 試験及び BEL110752 試験で持続的に ADA 陽性であった 61 例における投与部位反応及び過敏症の有害事象は、1 mg/kg 群：2 例（3.3%）、10 mg/kg 群：1 例（1.6%）であり、いずれも非重篤であった。

表 27 ADA 陽性/陰性別の投与 52 週時 SRI レスポンダーの割合及び例数

用量	ADA	BEL110751 試験	BEL110752 試験
1 mg/kg	陽性（一過性及び継続）	50.9 (28/55)	41.2 (14/34)
	陽性（継続）	48.5 (16/33)	44.4 (4/9)
	陰性	38.0 (82/216)	52.8 (134/254)
10 mg/kg	陽性（一過性及び継続）	50.0 (4/8)	66.7 (2/3)
	陽性（継続）	50.0 (3/6)	66.7 (2/3)
	陰性	43.0 (114/265)	57.5 (165/287)

% (例数)

BEL113750 試験及び BEL112341 試験では、ADA 陽性例 4 例のうち 1 例において非重篤の投与部位反応が認められたが、ADA 陽性例が少なく、有効性及び安全性に与える影響を結論付けることはできなかった。

以上より、ADA が本剤の薬物動態、有効性及び安全性へ及ぼす影響は示唆されなかった。しかし、臨床試験における評価例数は限られており、明確な結論は得られていないことから、他疾患を対象とした本剤の臨床試験において、引き続き本剤の免疫原性に対する検討を行う予定である。

機構は、現時点までに得られている情報からは、ADA の発現に伴う臨床上的問題は示唆されていないと考えるが、投与継続中に有効性が大きく減弱した患者並びに過敏症反応が認められた患者等における ADA の影響について、引き続き注視していく必要があると考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

主な有効性及び安全性の評価資料として、表 28 の臨床試験成績が提出された。

表 28 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量	主な評価項目
IV	海外 LBSL02 試験	II	既存治療で 効果不十分な SLE 患者	二重盲検期： ①114 ②111 ③111 ④113 継続投与期： 345	①～④を 4 週目までは Q2W、以降 Q4W で 52 週間 IV 投与 ①本剤 1 mg/kg ②本剤 4 mg/kg ③本剤 10 mg/kg ④プラセボ 52 週間の投与完了例はその後本剤を Q4W で 24 週間継続投与	有効性 安全性
	国際 共同 BEL113750 試験	III	既存治療で 効果不十分な SLE 患者	①470 ②235	①又は②を 4 週目までは Q2W、以降 Q4W で 52 週間 IV 投与 ①本剤 10 mg/kg ②プラセボ	有効性 安全性
	海外 BEL110751 試験	III	既存治療で 効果不十分な SLE 患者	①271 ②273 ③275	①～③を 4 週目までは Q2W、以降 Q4W で 76 週間 IV 投与 ①本剤 1 mg/kg ②本剤 10 mg/kg ③プラセボ	有効性 安全性
	海外 BEL110752 試験	III	既存治療で 効果不十分な SLE 患者	①288 ②290 ③287	①～③を 4 週目までは Q2W、以降 Q4W で 52 週間 IV 投与 ①本剤 1 mg/kg ②本剤 10 mg/kg ③プラセボ	有効性 安全性
SC	国際 共同 BEL112341 試験	III	既存治療で 効果不十分な SLE 患者	①556 ②280	①又は②を QW で 52 週間 SC 投与 ①本剤 200 mg ②プラセボ	有効性 安全性

7.1 第 II 相試験

7.1.1 海外試験 (CTD 5.3.5.1 : LBSL02 試験 [2003 年 10 月～2006 年 6 月])

SLE の標準治療を施行されているにも拘わらず疾患活動性を有する SLE 患者¹⁵⁾ (目標例数 412 例 [各群 95 例以上]) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国及びカナダで実施された。

用法・用量は、SLE 治療薬併用下¹⁶⁾で、本剤 1 mg/kg、4 mg/kg、10 mg/kg 又はプラセボを 0、2、4 週、以後 4 週間隔で 52 週間静脈内投与することと設定された。52 週間の二重盲検期を完了した患者は、そ

¹⁵⁾ 主な選択基準：①スクリーニング時の SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上、②自己抗体の陽性歴あり (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)、③治験薬投与開始 60 日以上前から SLE 治療薬 (ステロイド [単独投与の場合：prednisone 換算 5～40 mg/日、併用投与の場合：prednisone 換算 40 mg/日以下]、抗マラリア薬、NSAID、MTX、アザチオプリン、レフルノミド、MMF) を受けていること、④疾患活動性を有するループス腎炎又は CNS ループスの合併なし、を満たす SLE 患者。

¹⁶⁾ SLE 治療薬として、ステロイド (単独投与の場合：prednisone 換算 5～40 mg/日、併用投与の場合：prednisone 換算 40 mg/日以下)、抗マラリア薬、NSAID、MTX、アザチオプリン、レフルノミド、MMF の併用が可能とされ、併用薬の追加又は中止、用量変更が可能とさ

の4週後より24週間の非盲検期に移行することが可能とされた。非盲検期では、二重盲検期に本剤を投与され十分な反応が得られた患者は同用量を継続投与することとされ、二重盲検期にプラセボを投与された患者、二重盲検期に本剤を投与されたが十分な反応が得られなかった患者又は本剤の最高用量投与により治療効果が高まる可能性があるとして治験医師が判断した患者は10 mg/kgを4週間隔で投与することとされた。また、非盲検期完了後、治験薬投与の継続を希望する患者は、更に10 mg/kgを投与する非盲検継続投与試験（BEL112626試験）へ参加可能とされた。

無作為化された¹⁷⁾476例のうち、治験薬が1回以上投与された449例（1 mg/kg群114例、4 mg/kg群111例、10 mg/kg群111例、プラセボ群113例）がmITT集団とされ、mITT集団が安全性及び有効性解析対象集団とされた。二重盲検期における中止例は、1 mg/kg群23.7%（27/114例）、4 mg/kg群15.3%（17/111例）、10 mg/kg群18.9%（21/111例）、プラセボ群17.7%（20/113例）に認められ、主な中止理由は被験者希望（1 mg/kg群9.6%〔11/114例〕、4 mg/kg群6.3%〔7/111例〕、10 mg/kg群6.3%〔7/111例〕、プラセボ群5.3%〔6/113例〕）であった。

有効性の主要評価項目である投与24週後のSELENA SLEDAIスコアのベースラインからの変化率及び二重盲検期間中の初回の軽度/中等度又は重度のSLE flare（定義は「10.その他」参照）発現までの期間は、表29及び図1のとおりであった。

表29 SELENA SLEDAIスコアのベースラインからの変化及び初回SLE flareまでの期間（mITT集団、LOCF）

	1 mg/kg 群 (114 例)	4 mg/kg 群 (111 例)	10 mg/kg 群 (111 例)	プラセボ群 (113 例)
SELENA SLEDAI スコアのベースライン値	9.9±4.70	9.4±4.73	9.5±4.16	9.5±5.37
24 週時の SELENA SLEDAI スコア	7.3±4.93	7.5±4.57	6.8±4.73	7.3±5.15
SELENA SLEDAI スコアのベースラインからの変化率 (%)	-23.3±47.3	-11.3±56.9	-23.7±44.5	-17.2±54.2
プラセボ群との群間差 [95% CI]	-6.10 [-19.4, 7.2]	5.94 [-8.7, 20.6]	-6.48 [-19.6, 6.6]	
SLE flare 発現例	88.6 (101)	84.7 (94)	86.5 (96)	88.5 (100)
最初の SLE flare 発現までの期間の中央値 (日)	68.0	61.0	70.0	83.0

平均値±標準偏差又は% (例数)

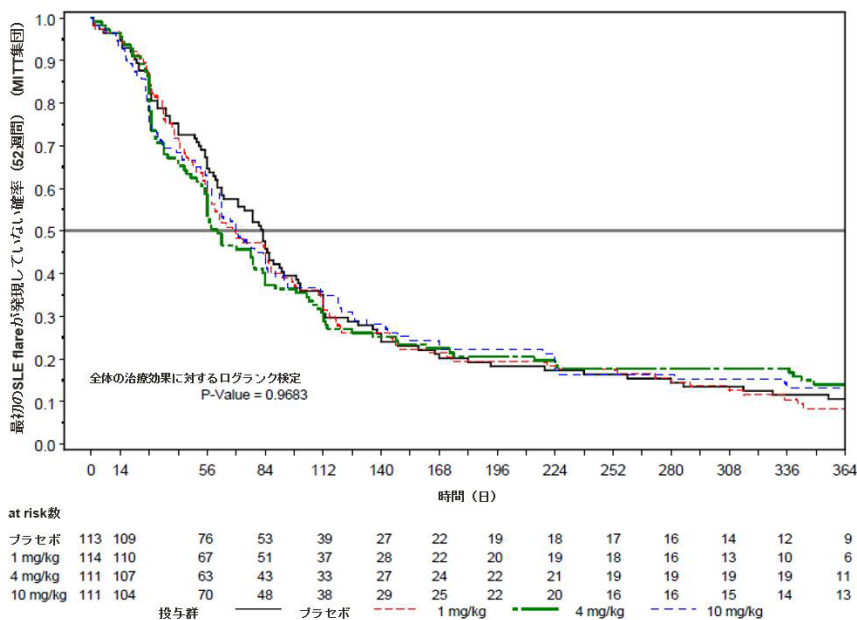


図1 初回のSLE flare発現までの期間におけるKaplan-Meier曲線（mITT集団）

れた。また、他の治験薬、シクロスポリン（点眼剤を除く）、静注免疫グロブリン、生物製剤、シクロホスファミド点滴静注剤、prednisone換算で100 mg/日以上の高用量ステロイドの併用は禁止とされた。

¹⁷⁾ SELENA SLEDAIスコア（4～7点 vs 8点以上）で層別割付けされた。

二重盲検期（投与 52 週後まで）における有害事象は、1 mg/kg 群 97.4%（111/114 例）、4 mg/kg 群 96.4%（107/111 例）、10 mg/kg 群 97.3%（108/111 例）、プラセボ群 97.3%（110/113 例）に認められ、主な事象は表 30 のとおりであった。

死亡は、1 mg/kg 群 1 例（自殺既遂）及び 10 mg/kg 群 1 例（呼吸不全）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、1 mg/kg 群 18.4%（21/114 例）、4 mg/kg 群 13.5%（15/111 例）、10 mg/kg 群 16.2%（18/111 例）、プラセボ群 19.5%（22/113 例）に認められ、主な事象は表 31 のとおりであった。中止に至った有害事象は、1 mg/kg 群 8.8%（10/114 例）、4 mg/kg 群 4.5%（5/111 例）、10 mg/kg 群 7.2%（8/111 例）、プラセボ群 7.1%（8/113 例）に認められた。

副作用は、1 mg/kg 群 55.3%（63/114 例）、4 mg/kg 群 47.7%（53/111 例）、10 mg/kg 群 56.8%（63/111 例）、プラセボ群 46.0%（52/113 例）に認められた。

表 30 二重盲検期にいずれかの群で 10%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	1 mg/kg 群 (114 例)	4 mg/kg 群 (111 例)	10 mg/kg 群 (111 例)	プラセボ群 (113 例)
関節痛	41 (36.0)	37 (33.3)	41 (36.9)	42 (37.2)
上気道感染	36 (31.6)	36 (32.4)	29 (26.1)	33 (29.2)
悪心	31 (27.2)	22 (19.8)	33 (29.7)	27 (23.9)
頭痛	29 (25.4)	31 (27.9)	35 (31.5)	27 (23.9)
疲労	27 (23.7)	33 (29.7)	27 (24.3)	34 (30.1)
下痢	19 (16.7)	23 (20.7)	17 (15.3)	19 (16.8)
うつ病	17 (14.9)	12 (10.8)	10 (9.0)	9 (8.0)
関節炎	16 (14.0)	21 (18.9)	18 (16.2)	19 (16.8)
尿路感染	16 (14.0)	19 (17.1)	20 (18.0)	18 (15.9)
発疹	16 (14.0)	17 (15.3)	8 (7.2)	12 (10.6)
末梢性浮腫	15 (13.2)	18 (16.2)	15 (13.5)	13 (11.5)
背部痛	15 (13.2)	15 (13.5)	16 (14.4)	16 (14.2)
筋肉痛	15 (13.2)	10 (9.0)	15 (13.5)	14 (12.4)
嘔吐	14 (12.3)	15 (13.5)	9 (8.1)	13 (11.5)
四肢痛	14 (12.3)	13 (11.7)	10 (9.0)	8 (7.1)
発熱	13 (11.4)	17 (15.3)	16 (14.4)	14 (12.4)
咳嗽	13 (11.4)	8 (7.2)	13 (11.7)	12 (10.6)
副鼻腔炎	11 (9.6)	15 (13.5)	17 (15.3)	21 (18.6)
片頭痛	11 (9.6)	6 (5.4)	15 (13.5)	11 (9.7)
脱毛症	10 (8.8)	9 (8.1)	11 (9.9)	13 (11.5)
口腔内潰瘍形成	9 (7.9)	12 (10.8)	17 (15.3)	11 (9.7)
浮動性めまい	8 (7.0)	12 (10.8)	6 (5.4)	8 (7.1)
高血圧	6 (5.3)	5 (4.5)	13 (11.7)	5 (4.4)
気管支炎	5 (4.4)	11 (9.9)	14 (12.6)	7 (6.2)
注入部位反応	3 (2.6)	12 (10.8)	2 (1.8)	6 (5.3)

例数 (%)

表 31 二重盲検期に本剤併合群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	1 mg/kg 群 (114 例)	4 mg/kg 群 (111 例)	10 mg/kg 群 (111 例)	プラセボ群 (113 例)
一過性脳虚血発作	2 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	0
肺炎	2 (1.8)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
蜂巣炎	2 (1.8)	1 (0.9)	0	0
胆石症	1 (0.9)	2 (1.8)	0	0
急性気管支炎	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
細菌性肺炎	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
喘息	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
動脈硬化症	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0
非心臓性胸痛	1 (0.9)	0	1 (0.9)	2 (1.8)
膝炎	0	2 (1.8)	0	0
蛋白尿	0	0	2 (1.8)	1 (0.9)

例数 (%)

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 国際共同試験（CTD5.3.5.1：BEL113750 試験〔2011年5月～2015年9月〕）

SLE の標準治療を施行されているにも拘わらず疾患活動性を有する SLE 患者¹⁸⁾（目標例数 630 例¹⁹⁾〔10 mg/kg 群 420 例、プラセボ群 210 例〕）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、中国及び韓国で実施された。

用法・用量は、SLE 治療薬併用下で、本剤 10 mg/kg 又はプラセボを 0、2、4 週、以後 4 週間隔で 52 週間点滴投与することと設定された。治験薬投与開始前からの標準治療の併用は、規定の範囲内で追加又は中止、用量変更が可能とされた²⁰⁾。52 週間の二重盲検期を完了した患者は、中国では非盲検期に移行し、日本及び韓国では適格基準を満たした患者は、本剤 10 mg/kg を 4 週間隔で静脈内投与する BEL114333 試験に移行可能とされた。BEL114333 試験では、BEL113750 試験で使用された SLE 治療を目的とした併用薬は継続し、臨床症状の改善又は悪化が認められた場合には併用薬の追加、中止又は用量変更が可能と設定された。

無作為化された²¹⁾707 例のうち、治験薬が 1 回以上投与された 705 例（10 mg/kg 群 470 例、プラセボ群 235 例）が安全性解析対象集団とされ、原資料の作成及び疾患活動性の評価が適切に行われなかった中国 1 施設の被験者 28 例を除外した 677 例（10 mg/kg 群 451 例、プラセボ群 226 例）が mITT 集団とされ、mITT 集団が有効性解析対象集団とされた。二重盲検期における中止例は、10 mg/kg 群 17.5%（79/451 例）、プラセボ群 24.8%（56/226 例）に認められ、主な中止理由は有害事象（10 mg/kg 群 6.0%〔27/451 例〕、プラセボ群 9.7%〔22/226 例〕）、有効性欠如（10 mg/kg 群 1.6%〔7/451 例〕、プラセボ群 4.9%〔11/226 例〕）等であった。

mITT 集団のうち、日本人部分集団は 60 例（10 mg/kg 群 39 例、プラセボ群 21 例）であった。二重盲検期における中止例は、10 mg/kg 群 12.8%（5/39 例）、プラセボ群 33.3%（7/21 例）に認められ、主な中止理由は有害事象（10 mg/kg 群 5.1%〔2/39 例〕、プラセボ群 9.5%〔2/21 例〕）、被験者希望（10 mg/kg 群 5.1%〔2/39 例〕、プラセボ群 9.5%〔2/21 例〕）等であった。

有効性の主要評価項目である投与 52 週後の SRI レスポンダー率（定義は「10.その他」参照）は表 32 のとおりであり、プラセボ群と 10 mg/kg 群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセ

¹⁸⁾ 主な選択基準：①スクリーニング時の SELENA SLEDAI スコア 8 点以上、②自己抗体検査で陽性判定 2 回（ANA 力価 80 倍以上又は抗 dsDNA 抗体 30 IU/mL 以上）③治験薬投与開始日 30 日以上前から SLE 治療薬（ステロイド〔単独投与の場合：prednisone 換算 7.5～40 mg/日、併用投与の場合：prednisone 換算 40 mg/日以下〕、抗マラリア薬、NSAID、MTX、アザチオプリン、レフルノミド、MMF、ミゾリピン、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、サリドマイド）を単独又は併用で一定量継続して使用、④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、治療を要する CNS ループスの合併なし、を満たす SLE 患者。

¹⁹⁾ 治験実施中に二重盲検期の盲検下レビューを実施し、無作為化する目標被験者数は少なくとも 702 例（10 mg/kg 群に 468 例、プラセボ群に 234 例）へ変更した。

²⁰⁾ ステロイド（全身投与の総投与量〔1 日平均投与量〕として）：24 週まで増量可能。ただし 24 週までに増量幅をベースラインの 25% 以内又は 5 mg/日以内（いずれか高い用量まで）に戻し、24 週以降、ベースラインの 25% 超又は 5 mg/日超の増量（いずれか高い用量まで）は禁止（SLE 治療以外の目的での短期間高用量投与は可）。44～52 週時は、ベースライン又は 44 週時の投与量（いずれか高い用量）を超える新たな増量は禁止。また、SLE 疾患活動性の改善が少なくとも 4 週間認められる患者は、24 週以降、治験医師の判断で 7.5 mg/日以下を目標に減量する。

抗マラリア薬：16 週以降の投与開始又は増量（ベースライン又は 16 週時のいずれか高い用量を超える）は禁止。

免疫抑制薬・免疫調整薬：治験薬投与開始以降の新たな開始、16 週以降の増量（ベースライン又は 16 週時のいずれか高い用量を超える）は禁止。

NSAID 及びアスピリン：44 週以降の開始、又は 7 日間以上の使用を新たに開始すること（アスピリンは 1,000 mg/日を超える場合のみ）は禁止。

その他：静注免疫グロブリン、他の生物製剤、シクロホスファミド静注剤、血漿交換の併用は禁止。

²¹⁾ スクリーニング時の SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs 10 点以上）、補体（C3 又は C4 低値 vs その他）及び国で層別割付けされた。

ボに対する本剤 10 mg/kg の優越性が検証された。また、日本人部分集団における成績は表 33 のとおりであった。

表 32 投与 52 週後の SRI レスポンダー率 (mITT 集団、LOCF)

		10 mg/kg 群	プラセボ群	プラセボ群とのオッズ比 ^{b)} [95%CI] p 値 ^{a), b)}
SRI レスポンダー率		53.8 (240/446)	40.1 (87/217)	1.99 [1.40, 2.82] p=0.0001
要素別	SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善	55.8 (249/446)	41.9 (91/217)	
	PGA の悪化なし	77.4 (345/446)	68.7 (149/217)	
	BILAG で 1A/2B の悪化なし	80.3 (358/446)	68.2 (148/217)	

% (例数)

52 週までに中止した場合、又は併用薬の規定外の変更を行った症例はノンレスポナーとして取り扱った。また、52 週時の評価は実施されているが、SRI レスポンダーを構成する 3 つの評価項目のいずれかが欠測している場合は、欠測項目について LOCF を用いた。

a) 有意水準両側 5%

b) ベースラインの SELENA SLEDAI スコア (9 点以下 vs 10 点以上)、補体 (C3 又は C4 低値 vs その他)、国を共変量として、10 mg/kg 群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析。

表 33 投与 52 週後の SRI レスポンダー率 (日本人部分集団、mITT 集団)

		10 mg/kg 群	プラセボ群	プラセボ群とのオッズ比 ^{a)} [95%CI]
SRI レスポンダー率		46.2 (18/39)	25.0 (5/20)	2.57 [0.78, 8.47]
要素別	SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善	48.7 (19/39)	25.0 (5/20)	
	PGA の悪化なし	84.6 (33/39)	60.0 (12/20)	
	BILAG で 1A/2B の悪化なし	84.6 (33/39)	60.0 (12/20)	

% (例数)、52 週までの中止、併用薬の規定外の変更を行った症例はノンレスポナーと取り扱った。

a) 10 mg/kg 群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析。

二重盲検期 (投与 52 週後まで) の有害事象は、10 mg/kg 群 74.9% (352/470 例)、プラセボ群 75.7% (178/235 例) に認められ、主な事象は表 34 のとおりであった。

死亡は、プラセボ群 1 例 (呼吸不全) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、10 mg/kg 群 12.3% (58/470 例)、プラセボ群 18.3% (43/235 例) に認められ、主な事象は表 35 のとおりであった。中止に至った有害事象は、10 mg/kg 群 6.2% (29/470 例)、プラセボ群 9.4% (22/235 例) に認められた。

副作用は、10 mg/kg 群 28.9% (136/470 例)、プラセボ群 23.4% (55/235 例) に認められた。

表 34 二重盲検期にいずれかの群で 3%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	10 mg/kg 群 (470 例)	プラセボ群 (235 例)	事象名	10 mg/kg 群 (470 例)	プラセボ群 (235 例)
上気道感染	65 (13.8)	39 (16.6)	細菌性上気道感染	16 (3.4)	13 (5.5)
鼻咽頭炎	56 (11.9)	26 (11.1)	腹痛	17 (3.6)	8 (3.4)
発熱	30 (6.4)	21 (8.9)	細菌性尿路感染	20 (4.3)	2 (0.9)
ウイルス性上気道感染	34 (7.2)	15 (6.4)	上腹部痛	15 (3.2)	6 (2.6)
咳嗽	30 (6.4)	16 (6.8)	浮動性めまい	14 (3.0)	7 (3.0)
下痢	28 (6.0)	14 (6.0)	悪心	17 (3.6)	4 (1.7)
帯状疱疹	29 (6.2)	12 (5.1)	低カリウム血症	11 (2.3)	8 (3.4)
頭痛	23 (4.9)	16 (6.8)	口腔咽頭痛	7 (1.5)	10 (4.3)
尿路感染	21 (4.5)	11 (4.7)	ループス腎炎	7 (1.5)	7 (3.0)

例数 (%)

表 35 二重盲検期にいずれかの群で2例以上に認められた重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	10 mg/kg 群 (470 例)	プラセボ群 (235 例)	事象名	10 mg/kg 群 (470 例)	プラセボ群 (235 例)
ループス腎炎	5 (1.1)	5 (2.1)	腹痛	2 (0.4)	0
帯状疱疹	6 (1.3)	2 (0.9)	子宮平滑筋腫	2 (0.4)	0
発熱	2 (0.4)	4 (1.7)	肝機能異常	2 (0.4)	0
肺炎	2 (0.4)	1 (0.4)	肺感染	0	2 (0.9)
虫垂炎	2 (0.4)	0	サルモネラ性敗血症	0	2 (0.9)
急性腎盂腎炎	2 (0.4)	0	タンパク尿	0	2 (0.9)
腎不全	2 (0.4)	0	SLE 関節炎	0	2 (0.9)

例数 (%)

日本人部分集団における二重盲検期（投与 52 週後まで）の有害事象は、10 mg/kg 群 100% (39/39 例)、プラセボ群 90.5% (19/21 例) に認められ、主な事象は表 36 のとおりであった。

死亡は、認められなかった。重篤な有害事象は、10 mg/kg 群 23.1% (9/39 例、大腸菌性尿路感染、胃腸炎、帯状疱疹、挫傷、仙骨骨折、靭帯断裂、痔出血、白内障、脳幹梗塞各 1 例)、プラセボ群 28.6% (6/21 例、SLE 関節炎 2 例、肺炎、アレルギー性大腸炎、汎血球減少症、発熱、肛門性器疣贅、多形紅斑各 1 例) に認められた。中止に至った有害事象は、10 mg/kg 群 5.1% (2/39 例)、プラセボ群 9.5% (2/21 例) に認められた。

副作用は、10 mg/kg 群 48.7% (19/39 例)、プラセボ群 23.8% (5/21 例) に認められた。

表 36 二重盲検期にいずれかの群で2例以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団〔日本人部分集団〕）

事象名	10 mg/kg 群 (39 例)	プラセボ群 (21 例)	事象名	10 mg/kg 群 (39 例)	プラセボ群 (21 例)
鼻咽頭炎	22 (56.4)	9 (42.9)	結膜炎	2 (5.1)	1 (4.8)
挫傷	5 (12.8)	3 (14.3)	接触性皮膚炎	3 (7.7)	0
悪心	7 (17.9)	1 (4.8)	胃腸炎	3 (7.7)	0
背部痛	5 (12.8)	1 (4.8)	麦粒腫	3 (7.7)	0
ウイルス性上気道感染	4 (10.3)	2 (9.5)	眼充血	2 (5.1)	1 (4.8)
便秘	3 (7.7)	2 (9.5)	肺炎	2 (5.1)	1 (4.8)
高血圧	4 (10.3)	0	関節痛	2 (5.1)	0
インフルエンザ	3 (7.7)	1 (4.8)	節足動物咬傷	2 (5.1)	0
不眠症	1 (2.6)	3 (14.3)	消化不良	2 (5.1)	0
鉄欠乏性貧血	1 (2.6)	3 (14.3)	胃食道逆流性疾患	2 (5.1)	0
筋肉痛	3 (7.7)	1 (4.8)	痔核	2 (5.1)	0
口腔ヘルペス	4 (10.3)	0	頭痛	2 (5.1)	0
発熱	2 (5.1)	2 (9.5)	帯状疱疹	2 (5.1)	0
回転性めまい	4 (10.3)	0	SLE 関節炎	0	2 (9.5)
上腹部痛	1 (2.6)	2 (9.5)	皮膚潰瘍	2 (5.1)	0

例数 (%)

7.2.2 海外試験（CTD5.3.5.1：BEL110751 試験〔2007年2月～2010年3月〕）

SLE の標準治療を施行されているにも拘わらず疾患活動性を有する SLE 患者²²⁾（目標例数 810 例〔各群 270 例〕）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国、メキシコ及びドイツ等の 19 の国又は地域で実施された。

用法・用量は、SLE 治療薬併用下で、本剤 1 mg/kg、10 mg/kg 又はプラセボを 0、2、4 週、以後 4 週間隔で 76 週間静脈内投与することと設定された。治験薬投与開始前からの標準治療の併用は、規定の範囲

²²⁾ 主な選択基準：①スクリーニング時の SELENA SLEDAI スコア 6 点以上、②自己抗体検査で陽性判定 2 回（ANA 力価 80 倍以上又は抗 dsDNA 抗体 30 IU/mL 以上）、③治験薬投与開始 30 日以上前から SLE 治療薬（ステロイド〔単独投与の場合：prednisone 換算 7.5～40 mg/日、併用投与の場合：prednisone 換算 40 mg/日以下〕、抗マラリア薬、NSAID、免疫抑制療法〔MTX、アザチオプリン、レフルノミド、MMF、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等〕を一定量継続して使用、④重度の疾患活動性を有するループス腎炎又は CNS ループスの合併なし、を満たす SLE 患者。

内での追加、中止又は用量変更が可能とされた²³⁾。76週間の二重盲検期完了後、治験医師の判断により、非盲検下で本剤 10 mg/kg を 4 週間隔で静脈内投与する継続投与試験（米国：BEL112233 試験、米国以外：BEL112234 試験）へ移行し、本剤 10 mg/kg での投与継続が可能とされた。

無作為化された²⁴⁾826 例のうち、治験薬が 1 回以上投与された 819 例（1 mg/kg 群 271 例、10 mg/kg 群 273 例、プラセボ群 275 例）が mITT 集団とされ、mITT 集団が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。二重盲検期における中止例は、1 mg/kg 群 26.6%（72/271 例）、10 mg/kg 群 30.0%（82/273 例）、プラセボ群 32.4%（89/275 例）に認められ、主な中止理由は被験者希望（1 mg/kg 群 6.3%〔17/271 例〕、10 mg/kg 群 7.3%〔20/273 例〕、プラセボ群 10.2%〔28/275 例〕）等であった。

有効性の主要評価項目である投与 52 週後の SRI レスポンダー率は表 37 のとおりであり、プラセボ群と 10 mg/kg 群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤 10 mg/kg の優越性が検証された。一方、プラセボ群と 1 mg/kg 群との対比較では、統計学的に有意な差は認められなかった。

表 37 投与 52 週時の SRI レスポンダー率 (mITT 集団)

	1 mg/kg 群	10 mg/kg 群	プラセボ群	プラセボ群とのオッズ比 ^{a)} [95%CI] p 値 ^{a)b)}	
				1 mg/kg 群	10 mg/kg 群
SRI レスポンダー率	40.6 (110/271)	43.2 (118/273)	33.5 (92/275)	1.36 [0.95, 1.94] p=0.0889	1.54 [1.08, 2.19] p=0.0167
要素別	SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善	42.8 (116/271)	46.5 (127/273)	35.3 (97/275)	
	PGA の悪化なし	72.7 (197/271)	69.6 (190/273)	62.9 (173/275)	
	BILAG で 1A/2B の悪化なし	74.9 (203/271)	69.2 (189/273)	65.5 (180/275)	

% (例数)、52 週までの中止、併用薬の規定外の変更を行った症例はノンレスポンドーと取り扱った。

a) ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs 10 点以上）、尿蛋白（2 g/日未満 vs 2 g/日以上）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 それ以外）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。

b) 有意水準両側 5%、本剤 10 mg/kg 群とプラセボ群との対比較、本剤 1 mg/kg 群とプラセボ群との対比較、の順に階層が設定されたステップダウン逐次検証法により多重性を調整。

有害事象は、1 mg/kg 群 93.4%（253/271 例）、10 mg/kg 群 92.7%（253/273 例）、プラセボ群 92.0%（253/275 例）に認められ、主な事象は表 38 のとおりであった。

死亡は、1 mg/kg 群 2 例（原因不明及び卵巣癌、各 1 例）、10 mg/kg 群 1 例（心停止／神経精神ループス／胸膜炎／胸水）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、1 mg/kg 群 23.2%（63/271 例）、10 mg/kg 群 22.3%（61/273 例）、プラセボ群 19.6%（54/275 例）に認められ、主な事象は表 39 のとおりであった。中止に至った有害事象は、1 mg/kg 群 6.6%（18/271 例）、10 mg/kg 群 8.4%（23/273 例）、プラセボ群 8.4%（23/275 例）に認められた。

副作用は、1 mg/kg 群 44.3%（120/271 例）、10 mg/kg 群 38.1%（104/273 例）、プラセボ群 44.7%（123/275 例）に認められた。

²³⁾ ステロイド（全身投与の総投与量〔1 日平均投与量〕として）：24 週まで用量変更可能。ただし 24 週時点の投与量はベースラインの 25%以内又は 5 mg/日以内の増量の範囲内であること。24～44 週時及び 52～68 週時のベースラインから 25%超又は 5 mg/日超の増量並びに 44～52 週時及び 68～76 週時の新たな増量は禁止。

抗マalaria薬：16 週時以降の開始又は増量は禁止。

免疫抑制薬・免疫調整薬：治験薬投与開始以降の新たな開始及び 16 週時以降の増量は禁止。

NSAID 及びアスピリンの 7 日以上の使用：44 週時以降の開始は禁止。

その他：静注免疫グロブリン、他の生物製剤、シクロホスファミド静注剤、血漿交換の併用は禁止。

²⁴⁾ スクリーニング時の SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs 10 点以上）、尿蛋白（2 g/日未満 vs 2 g/日以上）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 それ以外）で層別割付けされた。

表 38 二重盲検期にいずれかの群で 5%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	1 mg/kg 群 (271 例)	10 mg/kg 群 (273 例)	プラセボ群 (275 例)	事象名	1 mg/kg 群 (271 例)	10 mg/kg 群 (273 例)	プラセボ群 (275 例)
上気道感染	53 (19.6)	54 (19.8)	58 (21.1)	嘔吐	19 (7.0)	24 (8.8)	19 (6.9)
頭痛	56 (20.7)	44 (16.1)	38 (13.8)	上腹部痛	19 (7.0)	11 (4.0)	9 (3.3)
尿路感染	50 (18.5)	44 (16.1)	43 (15.6)	インフルエンザ	19 (7.0)	9 (3.3)	12 (4.4)
関節痛	43 (15.9)	41 (15.0)	43 (15.6)	外陰膺真菌感染	18 (6.6)	15 (5.5)	15 (5.5)
悪心	43 (15.9)	46 (16.8)	27 (9.8)	発疹	17 (6.3)	20 (7.3)	12 (4.4)
下痢	35 (12.9)	33 (12.1)	28 (10.2)	ウイルス性上気道感染	17 (6.3)	13 (4.8)	12 (4.4)
鼻咽頭炎	29 (10.7)	43 (15.8)	24 (8.7)	うつ病	16 (5.9)	20 (7.3)	10 (3.6)
疲労	27 (10.0)	21 (7.7)	25 (9.1)	咽頭炎	16 (5.9)	16 (5.9)	14 (5.1)
不眠症	27 (10.0)	17 (6.2)	13 (4.7)	不安	16 (5.9)	6 (2.2)	10 (3.6)
背部痛	26 (9.6)	27 (9.9)	21 (7.6)	胃食道逆流性疾患	16 (5.9)	6 (2.2)	6 (2.2)
末梢性浮腫	26 (9.6)	26 (9.5)	21 (7.6)	胃腸炎	15 (5.5)	15 (5.5)	11 (4.0)
筋肉痛	24 (8.9)	19 (7.0)	22 (8.0)	口腔ヘルペス	15 (5.5)	11 (4.0)	8 (2.9)
発熱	23 (8.5)	29 (10.6)	21 (7.6)	浮動性めまい	14 (5.2)	16 (5.9)	11 (4.0)
副鼻腔炎	21 (7.7)	31 (11.4)	28 (10.2)	高血圧	13 (4.8)	15 (5.5)	21 (7.6)
咳嗽	21 (7.7)	26 (9.5)	15 (5.5)	四肢痛	12 (4.4)	25 (9.2)	13 (4.7)
腹痛	20 (7.4)	18 (6.6)	16 (5.8)	貧血	9 (3.3)	11 (4.0)	18 (6.5)
気管支炎	19 (7.0)	32 (11.7)	21 (7.6)	SLE 関節炎	8 (3.0)	10 (3.7)	15 (5.5)

例数 (%)

表 39 二重盲検期にいずれかの群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	1 mg/kg 群 (271 例)	10 mg/kg 群 (273 例)	プラセボ群 (275 例)	事象名	1 mg/kg 群 (271 例)	10 mg/kg 群 (273 例)	プラセボ群 (275 例)
肺炎	3 (1.1)	5 (1.8)	4 (1.5)	注入に伴う反応	1 (0.4)	3 (1.1)	0
ループス腎炎	2 (0.7)	3 (1.1)	5 (1.8)	気管支炎	0	3 (1.1)	1 (0.4)
尿路感染	3 (1.1)	3 (1.1)	3 (1.1)	非心臓性胸痛	0	0	4 (1.5)
貧血	2 (0.7)	4 (1.5)	2 (0.7)	胸膜炎	0	3 (1.1)	0
発熱	1 (0.4)	4 (1.5)	2 (0.7)	急性腎不全	0	0	3 (1.1)
腹痛	3 (1.1)	0	1 (0.4)	胆石症	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (1.1)

例数 (%)

7.2.3 海外試験 (CTD5.3.5.1 : BEL110752 試験 [2007 年 5 月～2009 年 5 月])

SLE の標準治療を施行されているにも拘わらず疾患活動性を有する SLE 患者²⁵⁾ (目標例数 810 例 [各群 270 例]) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験がコロンビア、台湾及びブラジル等の 13 の国又は地域で実施された。

用法・用量は、SLE 治療薬併用下で、本剤 1 mg/kg、10 mg/kg 又はプラセボを 0、2、4 週、以後 4 週間隔で 52 週間静脈内投与することと設定された。治験薬投与開始前からの標準治療の併用は、規定の範囲内での追加、中止又は用量変更が可能とされた²⁶⁾。52 週間の二重盲検期完了後、治験医師の判断で継続投与試験である BEL112234 試験へ移行し、本剤 10 mg/kg での投与継続が可能とされた。

無作為化された²⁷⁾867 例のうち、治験薬が 1 回以上投与された 865 例 (1 mg/kg 群 288 例、10 mg/kg 群 290 例、プラセボ群 287 例) が mITT 集団とされ、mITT 集団が安全性解析対象集団及び有効性解析対象

²⁵⁾ 主な選択基準：①スクリーニング時の SELENA SLEDAI スコア 6 点以上、②自己抗体検査で陽性判定 2 回 (ANA 力価 80 倍以上又は抗 dsDNA 抗体 30 IU/mL 以上)、③治験薬投与開始 30 日以上前から SLE 治療薬 (ステロイド [単独投与の場合 : prednisone 換算 7.5～40 mg/日、併用投与の場合 : prednisone 換算 40 mg/日以下]、抗マラリア薬、NSAID、免疫抑制薬・免疫調整薬 [MTX、アザチオプリン、レフルノミド、MMF、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等]) を一定量継続して使用、④重度の疾患活動性を有するループス腎炎又は CNS ループスの合併なし、を満たす SLE 患者。

²⁶⁾ ステロイド (全身投与の総投与量 [1 日平均投与量] として) : 24 週まで用量変更可能。ただし 24 週時点の投与量はベースラインの 25%以内又は 5 mg/日以内の増量の範囲内であること。24～44 週時のベースラインから 25%超又は 5 mg/日超の増量、並びに、44～52 週時の新たな増量は禁止。

抗マラリア薬 : 16 週時以降の開始又は増量は禁止。

免疫抑制薬・免疫調整薬 : 治験薬投与開始以降の新たな開始及び 16 週時以降の増量は禁止。

NSAID 及びアスピリンの 7 日以上の使用 : 44 週時以降の開始は禁止。

その他 : 静注免疫グロブリン、他の生物製剤、シクロホスファミド静注剤、血漿交換の併用は禁止。

²⁷⁾ スクリーニング時の SELENA SLEDAI スコア (9 点以下 vs 10 点以上)、尿蛋白 (2 g/日未満 vs 2 g/日以上) 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 それ以外) で層別割付けされた。

集団とされた。二重盲検期における中止例は、1 mg/kg 群 16.7% (48/288 例)、10 mg/kg 群 16.9% (49/290 例)、プラセボ群 21.3% (61/287 例) に認められ、主な中止理由は有害事象 (1 mg/kg 群 5.6% [16/288 例]、10 mg/kg 群 5.2% [15/290 例]、プラセボ群 6.6% [19/287 例]) 等であった。

有効性の主要評価項目である投与 52 週後の SRI レスポンダー率は表 40 のとおりであり、プラセボ群と 1 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群との各対比較において、統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤 1 mg/kg 及び本剤 10 mg/kg の優越性が検証された。

表 40 投与 52 週時の SRI レスポンダー率 (mITT 集団)

	1 mg/kg 群	10 mg/kg 群	プラセボ群	プラセボ群とのオッズ比 ^{a)} [95%CI] p 値 ^{a)b)}	
				1 mg/kg 群	10 mg/kg 群
SRI レスポンダー率	51.4 (148/288)	57.6 (167/290)	43.6 (125/287)	1.55 [1.10, 2.19] p=0.0129	1.83 [1.30, 2.59] p=0.0006
要素別	SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善	53.1 (153/288)	58.3 (169/290)	46.0 (132/287)	
	PGA の悪化なし	78.8 (227/288)	79.7 (231/290)	69.3 (199/287)	
	BILAG で 1A/2B の悪化なし	78.5 (226/288)	81.4 (236/290)	73.2 (210/287)	

% (例数)、52 週までの中止、併用薬の規定外の変更を行った症例はノンレスポナーと取り扱った。

a) ベースラインの SELENA SLEDAI スコア (9 点以下 vs 10 点以上)、尿蛋白 (2 g/日未満 vs 2 g/日以上) 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 それ以外) 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。

b) 有意水準両側 5%、SLE レスポンダー率における本剤 10 mg/kg 群とプラセボ群との対比較、本剤 1 mg/kg 群とプラセボ群との対比較、の順に階層が設定されたステップダウン逐次検証法により多重性を調整。

有害事象は、1 mg/kg 群 91.7% (264/288 例)、10 mg/kg 群 91.7% (266/290 例)、プラセボ群 91.6% (263/287 例) に認められ、主な事象は表 41 のとおりであった。

死亡は、1 mg/kg 群 2 例 (敗血症、虚血性脳卒中各 1 例)、10 mg/kg 群 4 例 (細菌性敗血症、感染性下痢、自殺既遂、呼吸不全各 1 例)、プラセボ群 3 例 (心筋梗塞、心停止、死亡各 1 例) に認められ、このうち 10 mg/kg 群 2 例 (細菌性敗血症及び感染性下痢) 及びプラセボ群 1 例 (心筋梗塞) は、治験薬との因果関係が否定されなかった。また、上記に加え、1 mg/kg 群 1 例が急性腎不全による投与中止後、本薬最終投与の約 15 週後に呼吸停止により死亡した (安全性データベースの追跡情報、治験薬との関連なし)。

重篤な有害事象は、1 mg/kg 群 16.3% (47/288 例)、10 mg/kg 群 14.1% (41/290 例)、プラセボ群 12.5% (36/287 例) に認められ、主な事象は表 42 のとおりであった。中止に至った有害事象は、1 mg/kg 群 5.6% (16/288 例)、10 mg/kg 群 5.2% (15/290 例)、プラセボ群 6.6% (19/287 例) に認められた。

副作用は、1 mg/kg 群 31.6% (91/288 例)、10 mg/kg 群 36.2% (105/290 例)、プラセボ群 39.4% (113/287 例) に認められた。

表 41 二重盲検期にいずれかの群で 5%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	1 mg/kg 群 (288 例)	10 mg/kg 群 (290 例)	プラセボ群 (287 例)	事象名	1 mg/kg 群 (288 例)	10 mg/kg 群 (290 例)	プラセボ群 (287 例)
頭痛	58 (20.1)	66 (22.8)	76 (26.5)	悪心	16 (5.6)	23 (7.9)	31 (10.8)
上気道感染	41 (14.2)	36 (12.4)	47 (16.4)	浮動性めまい	16 (5.6)	15 (5.2)	23 (8.0)
尿路感染	30 (10.4)	26 (9.0)	25 (8.7)	咽頭炎	16 (5.6)	15 (5.2)	7 (2.4)
鼻咽頭炎	30 (10.4)	20 (6.9)	23 (8.0)	嘔吐	16 (5.6)	14 (4.8)	13 (4.5)
下痢	28 (9.7)	30 (10.3)	20 (7.0)	貧血	13 (4.5)	17 (5.9)	13 (4.5)
背部痛	25 (8.7)	19 (6.6)	25 (8.7)	関節炎	13 (4.5)	15 (5.2)	18 (6.3)
高血圧	25 (8.7)	17 (5.9)	30 (10.5)	膀胱炎	12 (4.2)	23 (7.9)	9 (3.1)
咳嗽	23 (8.0)	16 (5.5)	25 (8.7)	胃炎	11 (3.8)	15 (5.2)	7 (2.4)
インフルエンザ	22 (7.6)	33 (11.4)	25 (8.7)	消化不良	11 (3.8)	11 (3.8)	15 (5.2)
気管支炎	22 (7.6)	16 (5.5)	7 (2.4)	そう痒症	10 (3.5)	17 (5.9)	17 (5.9)
関節痛	21 (7.3)	33 (11.4)	34 (11.8)	不眠症	9 (3.1)	21 (7.2)	14 (4.9)
末梢性浮腫	20 (6.9)	17 (5.9)	21 (7.3)	上腹部痛	8 (2.8)	13 (4.5)	18 (6.3)
胃腸炎	20 (6.9)	12 (4.1)	16 (5.6)	呼吸困難	6 (2.1)	3 (1.0)	15 (5.2)
発熱	18 (6.3)	20 (6.9)	18 (6.3)	口腔内潰瘍形成	5 (1.7)	13 (4.5)	18 (6.3)
疲労	17 (5.9)	18 (6.2)	12 (4.2)				

例数 (%)

表 42 二重盲検期にいずれかの群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	1 mg/kg 群 (288 例)	10 mg/kg 群 (290 例)	プラセボ群 (287 例)	事象名	1 mg/kg 群 (288 例)	10 mg/kg 群 (290 例)	プラセボ群 (287 例)
発熱	4 (1.4)	4 (1.4)	1 (0.3)	ループス腎炎	3 (1.0)	3 (1.0)	0
尿路感染	4 (1.4)	2 (0.7)	2 (0.7)	自然流産	1 (0.3)	3 (1.0)	1 (0.3)
肺炎	1 (0.3)	1 (0.3)	5 (1.7)	骨壊死	3 (1.0)	1 (0.3)	0
蜂巣炎	4 (1.4)	1 (0.3)	1 (0.3)	SLE 関節炎	0	3 (1.0)	1 (0.3)

例数 (%)

7.2.4 国際共同第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1：BEL112341 試験〔2011 年 11 月～2015 年 2 月〕）

SLE の標準治療を施行されているにも拘わらず疾患活動性を有する SLE 患者²⁸⁾（目標例数 816 例〔200 mg 群 544 例、プラセボ群 272 例〕）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、米国及びブラジル等の 30 の国又は地域で実施された。

用法・用量は、SLE 治療薬併用下で、本剤 200 mg 又はプラセボを 1 週間隔で 52 週間皮下投与することと設定された。治験薬投与開始前から併用する標準治療は、規定の範囲内で追加、中止又は用量変更が可能とされた²⁹⁾。52 週間の二重盲検期完了後、非盲検期に移行し、本剤 200 mg を 1 週間隔で 6 カ月間皮下投与することとされた。

無作為化された³⁰⁾839 例のうち、治験薬が 1 回以上投与された 836 例（200 mg 群 556 例、プラセボ群 280 例）が ITT 集団とされ、ITT 集団が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。二重盲

²⁸⁾ 主な選択基準：①スクリーニング時の SELENA SLEDAI スコア 8 点以上、②自己抗体検査で陽性判定 2 回（ANA 力価 80 倍以上又は抗 dsDNA 抗体 30 IU/mL 以上）、③治験薬投与開始 30 日以上前から SLE 治療薬（ステロイド〔単独投与の場合：prednisone 換算 7.5～40 mg/日、併用投与の場合：prednisone 換算 40 mg/日以下〕、抗マラリア薬、NSAID、免疫抑制剤〔MTX、アザチオプリン、レフルノミド、MMF、ミゾリピン、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、サリドマイド〕）を単独又は併用で一定量継続して使用、④急性期治療を必要とする重症ループス腎炎又は重症急性ループス腎炎、CNS ループスの合併なし、を満たす SLE 患者。

²⁹⁾ ステロイド（全身投与の総投与量〔1 日平均投与量〕として）：24 週まで増量可能。ただし 24 週までに増量幅をベースラインの 25% 以内又は 5 mg/日以内（いずれか高い用量まで）に戻し、24 週以降、ベースラインの 25% 超又は 5 mg/日超の増量（いずれか高い用量まで）は禁止（SLE 治療以外の目的での短期間高用量投与は可）。44～52 週時は、ベースライン又は 44 週時の投与量（いずれか高い用量）を超える新たな増量は禁止。また、SLE 疾患活動性の改善が少なくとも 8 週間認められる患者は、24 週以降、治験責任（分担）医師の判断で 7.5 mg/日以下を目標に減量する。

抗マラリア薬：16 週以降の投与開始又は増量（ベースライン又は 16 週時のいずれか高い用量を超える）は禁止。

免疫抑制薬・免疫調整薬：治験薬投与開始以降の開始、又は 16 週以降の増量（ベースライン又は 16 週時のいずれか高い用量を超える）は禁止。

NSAID 及びアスピリン：44 週以降の開始、又は 7 日間以上の使用を新たに開始すること（アスピリンは 1000 mg/日を超える場合のみ）は禁止。

その他：静注免疫グロブリン、他の生物薬剤、シクロホスファミド点滴静注剤、血漿交換の併用は禁止。

³⁰⁾ ベースライン時の SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs 10 点以上）、補体（C3 又は C4 低値 vs その他）及び人種（黒人 vs それ以外）で層別割付けされた。

検期における中止例は、200 mg 群 16.7% (93/556 例)、プラセボ群 23.6% (66/280 例) に認められ、主な中止理由は有害事象 (200 mg 群 7.2% [40/556 例]、プラセボ群 8.9% [25/280 例]) 等であった。

ITT 集団のうち、日本人部分集団は 29 例 (200 mg 群 13 例、プラセボ群 16 例) であった。二重盲検期における中止例は、200 mg 群 23.1% (3/13 例) に認められ、中止理由は有害事象、有効性欠如及びその他 (各 1 例) であった。

有効性の主要評価項目である投与 52 週後の SRI レスポンダー率は表 43 のとおりであり、プラセボ群と 200 mg 群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤 200 mg の優越性が検証された。また、日本人部分集団における成績は表 44 のとおりであった。

表 43 投与 52 週時の SRI レスポンダー率 (ITT 集団)

		200 mg 群	プラセボ群	プラセボ群とのオッズ比 ^{a)} [95%CI] p 値 ^{a) b)}
SRI レスポンダー率		61.4 (340/554 ^{c)})	48.4 (135/279 ^{c)})	1.68 [1.25, 2.25] p=0.0006
要素別	SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善	62.3 (345/554)	49.1 (137/279)	
	PGA の悪化なし	81.2 (450/554)	72.8 (203/279)	
	BILAG で 1A/2B の悪化なし	80.9 (448/554)	74.2 (207/279)	

% (例数)、52 週までの中止、併用薬の規定外の変更を行った症例はノンレスポンダーと取り扱った。

a) ベースラインの SELENA SLEDAI スコア (9 点以下 vs 10 点以上)、補体 (C3 又は C4 低値 vs その他)、人種 (黒人 vs それ以外) を共変量として、200 mg 群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析。

b) 有意水準両側 5%。

c) 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に SRI の評価から除外された。

表 44 投与 52 週時の SRI レスポンダー率 (日本人部分集団、ITT 集団)

		200 mg 群	プラセボ群	プラセボ群とのオッズ比 ^{a)} [95%CI]
SRI レスポンダー率		53.8 (7/13)	75.0 (12/16)	1.02 [0.14, 7.65]
要素別	SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善	61.5 (8/13)	75.0 (12/16)	
	PGA の悪化なし	76.9 (10/13)	100.0 (16/16)	
	BILAG で 1A/2B の悪化なし	69.2 (9/13)	100.0 (16/16)	

% (例数)

a) ベースラインの SELENA SLEDAI スコア (9 点以下 vs 10 点以上)、補体 (C3 又は C4 低値 vs その他) を共変量として、200 mg 群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析。

二重盲検期 (投与 52 週後まで) の有害事象は、200 mg 群 80.8% (449/556 例)、プラセボ群 84.3% (236/280 例) に認められ、主な事象は表 45 のとおりであった。

死亡は、200 mg 群 3 例 (中枢神経系結核、尿路性敗血症、細菌性敗血症各 1 例)、プラセボ群 2 例 (心停止、血小板減少症各 1 例) に認められ、このうち 200 mg 群の 2 例 (中枢神経系結核、尿路性敗血症) は治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な有害事象は、200 mg 群 10.8% (60/556 例)、プラセボ群 15.7% (44/280 例) に認められ、主な事象は表 46 のとおりであった。中止に至った有害事象は、200 mg 群 7.2% (40/556 例)、プラセボ群 8.9% (25/280 例) に認められた。

副作用は、200 mg 群 31.1% (173/556 例)、プラセボ群 26.1% (73/280 例) に認められた。

表 45 二重盲検期にいずれかの群で 3%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	200 mg 群 (556 例)	プラセボ群 (280 例)	事象名	200 mg 群 (556 例)	プラセボ群 (280 例)
頭痛	57 (10.3)	26 (9.3)	発熱	21 (3.8)	12 (4.3)
ウイルス性上気道感染	49 (8.8)	24 (8.6)	インフルエンザ	21 (3.8)	8 (2.9)
細菌性尿路感染	42 (7.6)	18 (6.4)	細菌性気管支炎	19 (3.4)	8 (2.9)
鼻咽頭炎	38 (6.8)	22 (7.9)	不眠症	18 (3.2)	20 (7.1)
悪心	38 (6.8)	22 (7.9)	帯状疱疹	18 (3.2)	13 (4.6)
関節痛	32 (5.8)	11 (3.9)	上気道感染	18 (3.2)	9 (3.2)
細菌性上気道感染	30 (5.4)	14 (5.0)	嘔吐	18 (3.2)	7 (2.5)
背部痛	28 (5.0)	16 (5.7)	上腹部痛	18 (3.2)	6 (2.1)
下痢	28 (5.0)	14 (5.0)	腹痛	17 (3.1)	6 (2.1)
高血圧	25 (4.5)	14 (5.0)	四肢痛	16 (2.9)	10 (3.6)
咳嗽	22 (4.0)	19 (6.8)	浮動性めまい	14 (2.5)	11 (3.9)

例数 (%)

表 46 二重盲検期にいずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	200 mg 群 (556 例)	プラセボ群 (280 例)	事象名	200 mg 群 (556 例)	プラセボ群 (280 例)
肺炎	4 (0.7)	1 (0.4)	自然流産	2 (0.4)	0
急性腎不全	4 (0.7)	0	細菌性敗血症	2 (0.4)	0
蜂巣炎	3 (0.5)	2 (0.7)	心筋梗塞	2 (0.4)	0
細菌性肺炎	3 (0.5)	2 (0.7)	神経精神ループス	2 (0.4)	0
発熱	3 (0.5)	0	小腸閉塞	2 (0.4)	0
尿路性敗血症	3 (0.5)	0	細菌性尿路感染	2 (0.4)	0
脳血管発作	2 (0.4)	1 (0.4)	血小板減少症	0	3 (1.1)
全身性エリテマトーデス皮疹	2 (0.4)	1 (0.4)	ループス血管炎	0	2 (0.7)
ループス腎炎	2 (0.4)	1 (0.4)	ネフローゼ症候群	0	2 (0.7)
腎炎	2 (0.4)	1 (0.4)	頭痛	0	2 (0.7)
非心臓性胸痛	2 (0.4)	1 (0.4)	嚥下障害	0	2 (0.7)

例数 (%)

日本人部分集団における二重盲検期 (投与 52 週後まで) の有害事象は、200 mg 群 92.3% (12/13 例)、プラセボ群 81.3% (13/16 例) に認められ、主な事象は表 47 のとおりであった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、200 mg 群 15.4% (2/13 例、子宮内膜癌、ループス腎炎各 1 例)、プラセボ群 12.5% (2/16 例、回転性めまい、白内障、蜂巣炎各 1 例) に認められた。中止に至った有害事象は、200 mg 群 7.7% (1/13 例) に認められた。

副作用は、200 mg 群 46.2% (6/13 例)、プラセボ群 43.8% (7/16 例) に認められた。

表 47 二重盲検期にいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団 [日本人部分集団])

事象名	200 mg 群 (13 例)	プラセボ群 (16 例)	事象名	200 mg 群 (13 例)	プラセボ群 (16 例)
鼻咽頭炎	3 (23.1)	5 (31.3)	浮動性めまい	1 (7.7)	2 (12.5)
挫傷	3 (23.1)	0	頭痛	1 (7.7)	5 (31.3)
上気道感染	2 (15.4)	2 (12.5)	ざ瘡	0	3 (18.8)
靭帯捻挫	2 (15.4)	1 (6.3)	細菌性気管支炎	0	2 (12.5)
不正子宮出血	2 (15.4)	0	口内炎	0	2 (12.5)
細菌性膀胱炎	1 (7.7)	2 (12.5)	咳嗽	0	2 (12.5)
爪真菌症	1 (7.7)	2 (12.5)	不眠症	0	2 (12.5)
接触性皮膚炎	1 (7.7)	2 (12.5)			

例数 (%)

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

7.R.1.1 開発計画について

申請者は本剤の開発計画について、以下のように説明している。

本邦では、現在のところ、米国リウマチ学会で提唱されている SLE 分類基準に従って診断が行われており（全身性エリテマトーデス臨床マニュアル第 2 版、日本医事新報社、2012）、治療アルゴリズムを含め、本邦と海外で SLE の診断及び治療体系に大きな違いはないと考えられる。SLE 患者では、日本人と外国人で本剤の薬物動態に有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性のある明らかな違いは認められていないことから（6.R.1 参照）、本邦を含めた国際共同第Ⅲ相試験を実施して臨床データパッケージを構築し、日本人 SLE 患者の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

● 対象患者について

SLE 治療の中心はステロイド療法であるが、ステロイド抵抗性の場合やステロイドに対する重篤な副作用が出現する場合には免疫抑制剤の投与が考慮されている。また、ステロイド療法では、感染合併症を避けるため可能な限り速やかな減量（目標：一日ステロイド投与量として 10 mg 以下）が重要とされ（Lupus 2012; 21: 386-401）、寛解を維持し、再燃しない最低限の維持量を投与することが治療目標とされている。以上を踏まえ、本剤の第Ⅲ相試験では、ステロイド、免疫抑制剤及び抗マalaria薬等の SLE の標準治療を施行しているにも拘わらず疾患活動性を有する SLE 患者を対象とした。

また、点滴静注用製剤の海外第Ⅱ相試験（LBSL02 試験）では、いずれの本剤用量（1 mg/kg、4 mg/kg 又は 10 mg/kg）においても事前に規定した主要評価項目である 24 週時の SELENA SLEDAI スコアのベースラインからの変化率及び 52 週間における初回の SLE Flare 発現までの期間にプラセボ群との差は認められなかった。一方、事後解析において、表 48 のとおり、SLE 患者に特徴的で多くみられる自己抗体（抗核抗体、抗 dsDNA 抗体）陽性集団では自己抗体陰性集団と比較して、本剤とプラセボ群の差が大きい傾向が示されたことから、第Ⅲ相試験では自己抗体陽性の患者集団を対象とした。なお、自己抗体陽性例は、血清学的活性を有しており臨床的な疾患活動性がより高い患者と考えられ、本剤が B 細胞の増殖を抑制することも踏まえると、本剤の投与対象としてより適した患者集団である可能性が考えられた。

表 48 自己抗体陽性例及び陰性例における有効性成績（LBSL02 試験、mITT 集団）

	自己抗体陽性				自己抗体陰性			
	1 mg/kg 群 (78 例)	4 mg/kg 群 (79 例)	10 mg/kg 群 (78 例)	プラセボ群 (86 例)	1 mg/kg 群 (36 例)	4 mg/kg 群 (32 例)	10 mg/kg 群 (33 例)	プラセボ群 (27 例)
24 週時の SELENA SLEDAI スコアのベースラインからの変化率 (%) (平均値±標準偏差)	-25.5 ±43.8	-6.8 ±57.7	-30.0 ±39.4	-15.6 ±54.4	-18.6 ±54.5	-22.3 ±54.3	-8.9 ±52.5	-22.5 ±54.1
プラセボ群との差 [95% CI]	-9.94 [-25.3, 5.4]	8.75 [-8.5, 26.0]	-14.41 [-29.2, 0.4]		3.91 [-23.7, 31.6]	0.19 [-28.2, 28.6]	13.62 [-14.0, 41.3]	
52 週時の SRI レスポンダー率 (% [例数])	48.7 (38)	43.0 (34)	46.2 (36)	29.1 (25)	44.4 (16)	50.0 (16)	45.5 (15)	55.6 (15)
プラセボ群とのオッズ比 [95% CI]	2.32 [1.22, 4.41]	1.84 [0.97, 3.51]	2.09 [1.10, 3.98]		0.64 [0.23, 1.75]	0.80 [0.29, 2.24]	0.67 [0.24, 1.85]	

● 有効性の評価指標について

申請者は、第Ⅲ相試験の主要評価項目について、以下のように説明している。

本邦を含む全世界で使用されている SLE 活動性の判定基準は複数あるが、実臨床で汎用できる評価指標としてコンセンサスは得られていない。SLE は全身性の炎症性病変を有するものの、個々の症例毎に発現する症状は異なっている。海外第Ⅱ相試験（LBSL02 試験）の成績を踏まえ、全般的な疾患活動性を

評価する SELENA SLEDAI スコア、各臓器病変の特異的悪化を評価する BILAG、スコア化できない総合的な悪化を評価する医師による総合評価 (PGA) を複合的に用いた評価項目である SRI を新たに考案し (Arthritis Rheum 2009; 61: 1143-51)、第Ⅲ相試験の有効性の主要評価項目として設定した。各コンポーネントの基準について、SELENA SLEDAI スコアの 3 点以上の増加は疾患活動性の悪化とみなされ (Arthritis Rheum. 1991; 34: 937-44、Lupus 1999; 8: 685-91)、4 点以上の減少は改善と定義されている (J Rheumatol 2000; 27: 377-9) ことから、SLE 症状の改善を評価するため SELENA SLEDAI スコアの 4 点以上の減少を設定した。また、特定の臓器の悪化がないことを評価するため BILAG はカテゴリー A (重度) に悪化した臓器が 1 項目以上かつカテゴリー B (中等度) に悪化した臓器が 2 項目以上新規に発現していないこと、全般的な悪化を伴わないことを評価するため PGA の増加が 0.3 未満を設定し、これらの 3 項目をすべて満たす症例を SRI レスポンダーと定義した。

申請者は、有効性評価に対する人種の影響について、以下のように説明している。

点滴静注用製剤の BEL110751 及び BEL110752 試験の併合解析における、投与 52 週時の SRI レスポンダー率の人種別の部分集団解析において、表 49 のとおり、黒人-アフリカ系米国人の部分集団で本剤群と比較してプラセボ群で SRI レスポンダー率が高い傾向となり、交互作用³⁾が認められた。一方で、白人、アジア人、アラスカ先住民又は米国先住民の各部分集団で、プラセボ群と比べて本剤の各用量群で高くなる傾向が認められ、黒人-アフリカ系米国人を除く人種と治療の間に統計学的に有意な交互作用は認められなかった。皮下注製剤の BEL112341 試験においてはすべての人種で本剤群がプラセボ群より SRI レスポンダー率が高くなる傾向が認められた。BEL110751 及び BEL110752 試験の併合解析では、黒人-アフリカ系米国人の部分集団の本剤群とプラセボ群のベースライン時の疾患特性の偏りが一因として考えられた。

表 49 人種別の 52 週後の SRI レスポンダー率 (BEL110751+BEL110752 試験併合: mITT 集団、BEL112341 試験: ITT 集団)

	BEL110751+BEL110752 試験併合			BEL112341 試験	
	1 mg/kg 群 (559 例)	10 mg/kg 群 (563 例)	プラセボ群 (562 例)	200 mg 群 (556 例)	プラセボ群 (280 例)
SRI レスポンダー	258 (46.2)	285 (50.6)	218 (38.8)	340/554 (61.4)	135/279 (48.4)
人種別 SRI レスポンダー					
白人	125/268 (46.6)	133/260 (51.2)	94/270 (34.8)	210/336 (62.5)	81/165 (49.1)
アジア人	44/112 (39.3)	59/127 (46.5)	41/116 (35.3)	70/120 (58.3)	32/63 (50.8)
黒人-アフリカ系アメリカ人	15/48 (31.3)	18/50 (36.0)	22/50 (44.0)	24/55 (43.6)	12/30 (40.0)
アラスカ先住民又は米国先住民	74/131 (56.5)	75/126 (59.5)	61/125 (48.8)	36/43 (83.7)	10/21 (47.6)

例数 (%)

機構は、以上の説明を了承し、日本人が参加した国際共同第Ⅲ相試験の成績を中心に、提出された臨床データパッケージより本剤の SLE 患者に対する有効性及び安全性を評価することは可能と考える。また、本剤の検証的試験の対象として、既存の SLE 治療薬で効果不十分な、自己抗体陽性の活動性の SLE 患者を対象としたことは理解できる。さらに、SLE は多様な臨床像を呈する全身性炎症性疾患であるため、SLE により生じる各臓器症状を系統的に評価できる SELENA SLEDAI スコア及び BILAG 並びに医師総合評価を組み合わせた評価指標である SRI を、国際共同第Ⅲ相試験の主要評価項目として設定したことは許容可能と考える。

7.R.1.2 有効性成績について

申請者は、本剤の点滴静注用製剤の有効性について、以下のように説明している。

³⁾ 治療とサブグループの交互作用の有意水準は、BEL110751+BEL110752 試験併合解析では 0.05、BEL112341 試験では 0.10 とした

日本を含む国際共同第Ⅲ相試験（BEL113750 試験）では、表 32 及び表 33（7.2.1 参照）のとおり、有効性の主要評価項目である投与 52 週時の SRI レスポンダー率において、プラセボに対する本剤 10 mg/kg の優越性が検証され、日本人部分集団では全体集団と同様の結果が得られた。海外第Ⅲ相試験（BEL110751 及び BEL110752 試験）では、有効性の主要評価項目である投与 52 週時の SRI レスポンダー率において本剤 10 mg/kg 群のプラセボ群に対する優越性が検証され（表 37 及び表 40〔7.2 参照〕）、また、副次評価項目である初回の重度 SLE flare が発現するまでの期間³²⁾及び 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%以上減少かつ 7.5 mg/日以下になった患者の割合は BEL113750 試験と海外第Ⅲ相試験の成績は概ね一致し、本剤 10 mg/kg 群がプラセボ群と比較して優れる傾向が認められた（表 50 及び表 51）。

表 50 初回の重度 SLE flare が発現するまでの期間（投与 52 週後まで、mITT 集団）

	BEL113750 試験				BEL110751+BEL11052 試験併合	
	全体集団		日本人部分集団		10 mg/kg 群 (563 例)	プラセボ群 (562 例)
	10 mg/kg 群 (451 例)	プラセボ群 (226 例)	10 mg/kg 群 (39 例)	プラセボ群 (21 例)		
発現例 (%)	54 (12.0)	50 (22.1)	3 (7.7)	5 (23.8)	88 (15.6)	133 (23.7)
中央値 (日)	算出不能	算出不能	算出不能	算出不能	算出不能	算出不能
ハザード比 [95%CI] ^{a) b)}	0.50 [0.34, 0.73]		0.31 [0.07, 1.28]		0.64 [0.49, 0.84]	

a) BEL113750 試験は、SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs 10 点以上）、国、ベースラインの補体値（C3 又は C4 低値 vs その他）を共変量とした Cox 比例ハザードモデル。日本人部分集団では、投与群のみを独立変数とした。

b) BEL110751+BEL110752 試験併合は、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（2 g/日未満 vs 2 g/日以上）、人種（アフリカ系の子孫又はアメリカ先住民の子孫 vs それ以外）及び試験を共変量とした Cox 比例ハザードモデル。

表 51 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%以上減量かつ 7.5 mg/日以下になった患者の割合（mITT 集団）

	BEL113750 試験				BEL110751+BEL11052 試験併合	
	全体集団		日本人部分集団		10 mg/kg 群 (563 例)	プラセボ群 (562 例)
	10 mg/kg 群(451 例)	プラセボ群(226 例)	10 mg/kg 群(39 例)	プラセボ群(21 例)		
ステロイドが減量できた患者 ^{a)}	55/352 (15.6)	20/184 (10.9)	2/23 (8.7)	0/14 (0)	58/324 (17.9)	39/318 (12.3)
プラセボ群とのオッズ比 [95%CI] ^{b), c)}	1.68 [0.95, 2.96]		推定不能		1.57 [1.01, 2.45]	

例数 (%)

a) ベースラインのステロイド平均投与量が 7.5 mg/日超であった患者のうち、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 7.5 mg/日以下になった患者。

b) BEL113750 試験は、投与群、ベースラインのステロイド投与量、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs 10 点以上）、補体値（C3 又は C4 低値 vs その他）、人種（黒人 vs その他）を共変量としたロジスティック回帰分析。日本人集団では、投与群のみを独立変数とした。

c) BEL110751+BEL110752 試験併合は、ベースラインのステロイド投与量、試験、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（2 g/24 hr 未満 vs 2 g/24 hr 以上）、人種（AIA vs その他）を共変量としたロジスティック解析。

申請者は、本剤の皮下注製剤の有効性について、以下のように説明している。

日本を含む国際共同第Ⅲ相試験（BEL112341 試験）では、表 43（7.2.4 参照）のとおり、有効性の主要評価項目である投与 52 週時の SRI レスポンダー率において、プラセボ群に対する 200 mg 群の優越性が検証された。また、副次評価項目である初回の重度 SLE flare が発現するまでの期間³³⁾及び 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%以上減少かつ 7.5 mg/日以下になった患者の割合は表 52 及び表 53 のとおりであり、プラセボ群に対して本剤 200 mg 群で優れる傾向が認められた。

³²⁾ SELENA SLEDAI スコアが 12 点超のみで該当した SLE flare は除外した。データは、投与 52 週時以前の最後の来院時データを用いて打ち切りとし、死亡した被験者は、重度の SLE flare が発現していない場合は死亡日又は試験中止日で打ち切りとした。

³³⁾ modified SFI で重度 SLE flare に該当した事象を対象とし、SELENA SLEDAI スコアの 12 点超への増加のみでは重度 SLE flare としないことと設定された。

表 52 初回の重度 SLE flare が発現するまでの時間 (BEL112341 試験、投与 52 週後まで、ITT 集団)

	全体集団		日本人部分集団	
	200 mg 群 (556 例)	プラセボ群 (280 例)	200 mg 群 (13 例)	プラセボ群 (16 例)
発現例 (%)	59 (10.6)	51 (18.2)	2 (15.4)	0 (0)
中央値 (日)	算出不能	算出不能	算出不能	算出不能
プラセボ群とのハザード比 [95%CI] ^{a)}	0.51 [0.35, 0.74]		推定不能	

a) 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値 (C3 又は C4 低値 vs その他) 及び人種 (黒人 vs その他) を共変量とした Cox 比例ハザードモデル。日本人部分集団では人種を共変量に含めない。

表 53 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%以上減量かつ 7.5 mg/日以下になった患者の割合 (BEL112341 試験、ITT 集団)

	全体集団		日本人部分集団	
	200 mg 群(556 例)	プラセボ群(280 例)	200 mg 群(13 例)	プラセボ群(16 例)
ステロイドが減量できた患者 ^{a)}	61/335 (18.2)	20/168 (11.9)	1/8 (12.5)	0/11 (0)
プラセボ群とのオッズ比 [95%CI] ^{b)}	1.65 [0.95, 2.84]		推定不能	

例数 (%)

a) ベースラインのステロイド平均投与量が 7.5 mg/日超であった患者のうち、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 7.5 mg/日以下になった患者。

b) ベースラインの SELENA SLEDAI スコア (9 点以下 vs 10 点以上)、補体 (C3 又は C4 低値 vs その他)、人種 (黒人 vs その他) を共変量としたロジスティック回帰分析。

機構は、BEL112341 試験の日本人部分集団では全体集団と同様の有効性成績が示されなかったこと (表 44 [7.2.4 参照]) から、その要因について考察するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

BEL112341 試験の日本人部分集団では、SELENA SLEDAI スコアが 10 点以上の疾患活動性の高い患者がプラセボ群に偏る (200 mg 群 : 38.5% [5/13 例]、プラセボ群 : 75.0% [12/16 例]) 等、ベースライン時の疾患特性に不均衡が認められ、本剤群と比較してプラセボ群で疾患活動性が高い患者が多かった。これは、本試験で国別の層別化を行わなかったことが一因と考えられる。SLE は患者毎に異なる疾患活動性と多彩な臨床症状を呈し、寛解と再燃を繰り返す疾患であるため、疾患活動性に関連する SELENA SLEDAI スコアは単発的な改善 (4 点以上の減少) が得られることがあり、ベースライン時の SELENA SLEDAI スコアが高い患者ほど、偶発的にスコア減少が現れる可能性が高くなると考えられる。当該可能性に関して、表 54 のとおり、ベースライン時の SELENA SLEDAI スコアが高い患者は、低い患者に比べて SRI レスポンダー率が高くなる傾向が認められている。

以上より、少数の日本人部分集団の本剤群とプラセボ群のベースライン時の疾患特性の偏りが、プラセボ群で SRI レスポンダー率が高く現れた要因の一つと考えられた。

表 54 投与 52 週時の SRI レスポンダー率 (BEL112341 試験 : ITT 集団、BEL113750 試験 : mITT 集団)

ベースライン時 SELENA SLEDAI スコア	BEL112341 試験		BEL113750 試験	
	200 mg 群(556 例)	プラセボ群(280 例)	10 mg/kg 群(451 例)	プラセボ群(226 例)
9 点以下	48.5 (98/202)	41.4 (46/111)	35.7 (76/213)	30.9 (29/94)
10 点以上	68.8 (242/352)	53.0 (89/168)	70.4 (164/233)	47.2 (58/123)

% (例数)

機構は、SLE 患者では個々の患者により多彩な臨床症状を呈することから、各臓器病変における有効性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

第Ⅲ相試験における SELENA SLEDAI スコアの臓器系別の改善率は表 55 のとおりであり、本剤は SLE 患者の臨床病態としてよくみられる粘膜皮膚系及び筋骨格系病変を中心に SLE 患者が示す様々な臓器系病変に対して概ね改善効果を示した。また、投与 52 週時の BILAG の各臓器系病変の改善についても、SELENA SLEDAI スコアと同様に、概ねいずれの臓器系病変に対しても改善効果を示した。

表 55 投与 52 週後の SELENA SLEDAI スコアの臓器系別の改善率
(BEL113750、BEL110751+BEL110752 試験：mITT 集団、BEL112341 試験：ITT 集団)

	BEL113750 試験		BEL110751+BEL110752 試験併合			BEL112341 試験	
	10 mg/kg 群 (451 例)	プラセボ群 (226 例)	1 mg/kg 群 (559 例)	10 mg/kg 群 (563 例)	プラセボ群 (562 例)	200 mg 群 (556 例)	プラセボ群 (280 例)
中枢神経系	100 (1/1)	0 (0/2)	60.0 (9/15)	63.2 (12/19)	9.1 (1/11)	57.1 (4/7)	50.0 (1/2)
血管系	66.7 (42/63)	57.6 (19/33)	52.8 (19/36)	73.7 (28/38)	40.5 (15/37)	63.0 (29/46)	27.8 (5/18)
筋骨格系	74.1 (103/139)	54.7 (41/75)	58.3 (211/362)	56.5 (208/368)	49.2 (183/372)	64.4 (282/438)	50.5 (110/218)
腎系	61.8 (84/136)	41.0 (32/78)	47.8 (43/90)	49.4 (42/85)	42.4 (39/92)	42.4 (25/59)	36.6 (15/41)
粘膜皮膚系	61.9 (229/370)	53.0 (97/183)	51.1 (233/456)	54.8 (249/454)	45.0 (211/469)	64.1 (312/487)	54.4 (135/248)
免疫系	27.8 (114/410)	12.9 (26/202)	20.2 (90/445)	27.3 (124/455)	10.0 (44/439)	29.7 (127/427)	16.1 (34/211)
血液系（発熱を 含む）	38.5 (15/39)	37.0 (10/27)	50.9 (29/57)	33.3 (18/54)	45.8 (22/48)	44.9 (22/49)	36.0 (9/25)
心血管系及び 呼吸器系	50.0 (1/2)	66.7 (2/3)	47.2 (17/36)	54.1 (20/37)	56.3 (18/32)	69.0 (20/29)	55.6 (10/18)

上段：%、下段：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 点以上の患者

機構は、点滴静注用製剤及び皮下注製剤の有効性について以下のように考える。

既存治療で効果不十分な疾患活動性を有する SLE 患者を対象とした点滴静注用製剤の第Ⅲ相試験（BEL113750、BEL110751 及び BEL110752 試験）及び皮下注製剤の第Ⅲ相試験（BEL112341 試験）において、主要評価項目の投与 52 週時の SRI レスポンダー率で本剤 10 mg/kg の 4 週間隔静脈内投与又は 200 mg の 1 週間隔皮下投与のプラセボ群に対する優越性が検証されている。また、各副次評価項目の成績も本剤の有効性を示唆する結果が得られ、各臓器系統において概ね改善傾向が認められていること（表 55）も踏まえ、SLE に対する本剤の有効性は示されていると判断した。

点滴静注用製剤の BEL113750 試験では同様の主要評価項目である投与 52 週時の SRI レスポンダー率について日本人部分集団で全体集団と同様の結果が認められた。皮下注製剤の BEL112341 試験では主要評価項目である投与 52 週時の SRI レスポンダー率において、日本人部分集団で全体集団と同様の結果が認められなかったものの、その理由として、日本人部分集団の症例数が少なく、投与群間の患者背景が不均衡となったことが一因との申請者の説明について、機構は一定の理解はできる。さらに、BEL112341 試験の日本人部分集団における副次評価項目の結果も踏まえると、BEL112341 試験の日本人部分集団の主要評価項目の成績は日本人における皮下注製剤の有効性を否定するものではなく、BEL112341 試験の全体集団の成績に基づいて日本人 SLE 患者に対する皮下注製剤の有効性を評価することに特段の問題はないと判断した。

7.R.2 安全性について

7.R.2.1 安全性の概要

申請者は、本剤の安全性について、点滴静注用製剤の海外比較 3 試験（LBSL02 試験、BEL110751 及び BEL110752 試験）の併合データ（以下、「IV-CRD 併合解析」）、点滴静注用製剤の海外比較 3 試験（LBSL02 試験、BEL110751 及び BEL110752 試験）及び皮下注製剤の BEL112341 試験の併合データ（以下、「IV/SC-CRD 併合解析」）、点滴静注用製剤の BEL113750 試験、皮下注製剤の BEL112341 試験等のデータに基づき、以下のように説明している。

BEL113750 試験、IV-CRD 併合解析、BEL112341 試験における有害事象の概要は表 56 及び表 57 のとおりであった。

表 56 点滴静注用製剤の試験における有害事象の概要
(投与 52 週時まで、BEL113750 試験の安全性解析対象集団、IV-CRD 併合解析の mITT 集団)

	BEL113750 試験				IV-CRD 併合解析			
	全体集団		日本人部分集団					
	10 mg/kg 群 (470 例)	プラセボ群 (235 例)	10 mg/kg 群 (39 例)	プラセボ群 (21 例)	1 mg/kg 群 (673 例)	4 mg/kg 群 (111 例)	10 mg/kg 群 (674 例)	プラセボ群 (675 例)
全有害事象	352 (74.9)	178 (75.7)	39 (100.0)	19 (90.5)	626 (93.0)	107 (96.4)	625 (92.7)	624 (92.4)
死亡	0	1 (0.4)	0	0	5 (0.7)	0	6 (0.9)	3 (0.4)
重篤な有害事象	58 (12.3)	43 (18.3)	9 (23.1)	6 (28.6)	125 (18.6)	15 (13.5)	117 (17.4)	107 (15.9)
中止に至った有害事象	29 (6.2)	22 (9.4)	2 (5.1)	2 (9.5)	42 (6.2)	4 (3.6)	45 (6.7)	48 (7.1)
副作用	136 (28.9)	55 (23.4)	19 (48.7)	5 (23.8)	270 (40.1)	53 (47.7)	269 (39.9)	285 (42.2)

例数 (%)

表 57 皮下注製剤の試験における有害事象の概要 (投与 52 週時まで、BEL112341 試験の ITT 集団)

	全体集団		日本人部分集団	
	200 mg 群 (556 例)	プラセボ群 (280 例)	200 mg 群 (13 例)	プラセボ群 (16 例)
全有害事象	449 (80.8)	236 (84.3)	12 (92.3)	13 (81.3)
死亡	3 (0.5)	2 (0.7)	0	0
重篤な有害事象	60 (10.8)	44 (15.7)	2 (15.4)	2 (12.5)
中止に至った有害事象	40 (7.2)	25 (8.9)	1 (7.7)	0
副作用	173 (31.1)	73 (26.1)	6 (46.2)	7 (43.8)

例数 (%)

IV-CRD 併合解析において、いずれかの投与群で 10%以上に認められた有害事象は表 58 のとおりであった。

表 58 いずれかの投与群で 10%以上に認められた有害事象 (IV-CRD 併合解析、mITT 集団)

	1 mg/kg 群 (673 例)	4 mg/kg 群 (111 例)	10 mg/kg 群 (674 例)	プラセボ群 (675 例)
頭痛	138 (20.5)	30 (27.0)	142 (21.1)	140 (20.7)
上気道感染	128 (19.0)	36 (32.4)	118 (17.5)	130 (19.3)
関節痛	100 (14.9)	32 (28.8)	109 (16.2)	112 (16.6)
尿路感染	92 (13.7)	19 (17.1)	87 (12.9)	82 (12.1)
悪心	88 (13.1)	22 (19.8)	99 (14.7)	82 (12.1)
下痢	81 (12.0)	23 (20.7)	80 (11.9)	62 (9.2)
疲労	71 (10.5)	33 (29.7)	66 (9.8)	70 (10.4)
背部痛	64 (9.5)	15 (13.5)	60 (8.9)	62 (9.2)
末梢性浮腫	62 (9.2)	19 (17.1)	56 (8.3)	54 (8.0)
発熱	52 (7.7)	17 (15.3)	65 (9.6)	52 (7.7)
嘔吐	49 (7.3)	15 (13.5)	46 (6.8)	44 (6.5)
発疹	46 (6.8)	17 (15.3)	35 (5.2)	35 (5.2)
気管支炎	43 (6.4)	12 (10.8)	60 (8.9)	35 (5.2)
うつ病	41 (6.1)	12 (10.8)	35 (5.2)	25 (3.7)
浮動性めまい	38 (5.6)	12 (10.8)	37 (5.5)	42 (6.2)
関節炎	35 (5.2)	21 (18.9)	40 (5.9)	41 (6.1)
四肢痛	35 (5.2)	13 (11.7)	40 (5.9)	27 (4.0)
副鼻腔炎	34 (5.1)	15 (13.5)	49 (7.3)	54 (8.0)
口腔内潰瘍形成	23 (3.4)	12 (10.8)	36 (5.3)	35 (5.2)

例数 (%)

死亡は、BEL113750 試験でプラセボ群 1 例 (呼吸不全) に認められた。IV-CRD 併合解析で 14 例 (1 mg/kg 群 5 例 [敗血症、死亡、自殺既遂、卵巣癌、虚血性脳卒中]、10 mg/kg 群 6 例 [呼吸不全 2 例、心停止、細菌性敗血症、感染性下痢、自殺既遂各 1 例]、プラセボ群 3 例 [心停止、心筋梗塞、死亡])、BEL112341 試験で 5 例 (200 mg 群 3 例 [中枢神経系結核、尿路性敗血症、細菌性敗血症]、プラセボ群 2 例 [心停止、血小板減少症]) に認められ、プラセボ群と比較して本剤群で死亡例が多い傾向が認められた。このうち、細菌性敗血症、感染性下痢、心筋梗塞、中枢神経系結核、尿路性敗血症は、治験薬との因果関係が否定されなかった。BEL113750 試験の二重盲検期を完了した SLE 患者、又は BEL112341 試験の非盲検期を完了した国内 SLE 患者を対象とした BEL114333 試験では、2 例 (感染性の心内膜炎、

偶発的な転倒)に認められた。点滴静注用製剤の海外の長期継続投与 3 試験 (BEL112626 試験³⁴⁾、BEL112233 試験³⁵⁾及び BEL112234 試験³⁶⁾の併合データ (以下、「IV-LTC 併合解析」)では、20 例 (心停止 2 例、シェードモナス菌性肺感染、肺炎、細菌性肺炎、サイトメガロウイルス性肺炎、肺出血、呼吸不全、敗血症、敗血症性ショック、冠動脈疾患、高血圧性心疾患、虚血性脳卒中、後腹膜出血、急性呼吸窮迫症候群、急性膵炎、自殺既遂、各種物質毒性、血栓性血小板減少性紫斑病、心原性ショック各 1 例)に認められ、最も多く認められた死因は感染症であった。臨床試験における死亡の発現率は、表 59 のとおりであり、文献で報告されている SLE 患者の死亡の割合 (0.17~1.66/100 人年) (Arthritis Rheum.2001; 45: 191-202、Arthritis Rheum 2010; 62: 2458-66 等)と大きな違いは認められなかった。

表 59 死亡の 100 人年あたりの発現率

	BEL113750 試験		IV-CRD 併合解析			IV-LTC 併合解析	BEL112341 試験	
	10 mg/kg 群	プラセボ群	10 mg/kg 群	本剤併合群	プラセボ群	本剤併合群	200 mg 群	プラセボ群
総曝露量 (人年)	428	206	627	1353	623	6,894	511	248
死亡 例数 (率)	0	1 (0.5)	6 (1.0)	11 (0.8)	3 (0.5)	20 (0.3)	3 (0.6)	2 (0.8)

重篤な有害事象の発現割合は、いずれの解析結果においてもプラセボ群及び本剤各群間に明らかな差は認められなかった。いずれかの群で 1%超に発現した重篤な有害事象³⁷⁾は、BEL113750 試験ではループス腎炎 (10 mg/kg 群 1.1%、プラセボ群 2.1%)、発熱 (0.4%、1.7%) 及び帯状疱疹 (1.3%、0.9%)、IV-CRD 併合解析では肺炎 (1 mg/kg 群 1.0%、10 mg/kg 群 0.9%、プラセボ群 1.5%、以下同順)、発熱 (0.7%、1.3%、0.4%)、尿路感染 (1.0%、0.7%、0.6%)、蜂巣炎 (1.0%、0.1%、0.3%)、BEL112341 試験では血小板減少症 (200 mg 群 0%、プラセボ群 1.1%) であった。BEL114333 試験では、13.7% (77/564 例)に認められ、主な事象は、ループス腎炎 7 例、骨壊死 6 例等であった。IV-LTC 併合解析では、39.6% (514/1299 例)に認められ、主な事象は、非心臓性胸痛 (2.2%)、肺炎 (2.2%)、蜂巣炎 (1.9%)、発熱 (1.8%)、細菌性肺炎 (1.7%) であった。

投与中止に至った有害事象の発現割合は、いずれの解析結果においてもプラセボ群及び本剤各群間に明らかな差は認められなかった。いずれかの群で 2 例以上に発現が認められた事象は、BEL113750 試験では腎不全 (10 mg/kg 群 0.6%、プラセボ群 0%、以下同順)、ループス腎炎 (0.4%、1.3%)、発熱 (0.4%、1.3%、肺炎 (0%、0.9%)、IV-CRD 併合解析ではループス腎炎 (1 mg/kg 群 0.6%、10 mg/kg 群 0.9%、プラセボ群 1.2%、以下同順)、注入に伴う反応 (0.3%、0.7%、0.1%)、肺炎 (0.3%、0.1%、0%)、全身性エリテマトーデス皮疹 (0%、0.1%、0.3%)、SLE 関節炎 (0.1%、0%、0.3%)、筋炎 (0%、0%、0.3%)、呼吸不全 (0%、0.3%、0%)、心筋梗塞 (0%、0.1%、0.3%)、発熱 (0.1%、0%、0.3%)、妊娠 (0.3%、0.1%、0.1%)、血管炎 (0.3%、0%、0.1%)、BEL112341 試験ではループス腎炎 (200 mg 群 0.7%、プラセボ群 0.7%、以下同順)、腎炎 (0.4%、0%)、ネフローゼ症候群 (0%、0.7%)、蛋白尿 (0%、0.7%)、肺結核 (0.2%、0.7%)、血小板減少症 (0%、1.1%) であった。

7.R.2.2 本剤投与に関連する可能性のある有害事象について

臨床試験における有害事象の発現状況、本剤の薬理作用、SLE 患者における疾患特性等を踏まえ、特に以下に示す事象について重点的に検討を行った。

³⁴⁾ LBSL02 試験で十分な反応が得られた患者を対象とした長期継続投与試験

³⁵⁾ 米国において BEL110751 試験の継続を希望した患者を対象とした長期継続投与試験

³⁶⁾ 米国以外で BEL110751 試験又は BEL110752 試験の継続を希望した患者、及び BEL112232 試験のメキシコで登録された患者を対象とした長期継続投与試験

³⁷⁾ IV-CRD 併合解析の 4 mg/kg 群は解析に含めなかった。

申請者は本剤の安全性について、国内外の SLE 患者を対象とした臨床試験を併合したデータ等に基づき、以下のように説明している。

① 感染症について

(1) 重篤な感染症

申請者は、重篤な感染症の発現状況について、以下のように説明している。

本薬は BlyS を抑制し、B 細胞及び免疫グロブリンを減少させることから、感染症の発現リスクが増大する可能性がある。

BEL113750 試験、IV-CRD 併合解析、BEL112341 試験における感染症の発現状況は表 60 及び表 61 のとおりであった。主な事象は、上気道感染、鼻咽頭炎、尿路感染であった。SOC「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現率は、IV-CRD 併合解析及び BEL113750 試験の本剤群でプラセボ群より高い傾向が認められたものの、重篤な事象の発現率は、プラセボ群と本剤群で大きな違いは認められなかった。臨床試験における重篤な感染症の発現割合は、米国の Medicaid Analytic eXtract (MAX) データベースを用いた臨床研究における SLE 患者 (33,565 例、83,959 人年) での重篤な感染症の発現割合 (10.81 [95%CI: 10.59, 11.04] /100 人年) と大きな違いは認められなかった。

BEL113750 試験、IV-CRD 併合解析、BEL112341 試験における死亡で最も多く認められた死因は感染症であり (7.R.2.1)、死亡に至った感染症は本剤群のみで認められた。死亡例の多くはステロイドと他の免疫抑制剤を併用していた。感染症による死亡の割合は本剤群 100 人年あたり 0.35 [95%CI: 0.14, 0.71]、プラセボ群 0.11 [0.00, 0.60]、発現率比 3.25 [0.42, 146.28]³⁸⁾であり、文献で報告されている SLE 患者の死亡割合 (0.17~1.66/100 人年) (Arthritis Rheum 2001; 45: 191-202、Arthritis Rheum 2010; 62: 2458-66 等) と大きな違いは認められなかった。

表 60 第Ⅲ相試験における感染症の発現割合
(投与 52 週時まで、BEL113750 試験：安全性解析対象集団、IV-CRD 併合解析：mITT 集団、BEL112341 試験：ITT 集団)

	BEL113750 試験				IV-CRD 併合解析			BEL112341 試験			
	全体集団		日本人部分集団		10 mg/kg 群 (674 例)	本剤併合群 (1,458 例)	プラセボ群 (675 例)	全体集団		日本人部分集団	
	10 mg/kg 群 (470 例)	プラセボ群 (235 例)	10 mg/kg 群 (39 例)	プラセボ群 (21 例)				200 mg 群 (556 例)	プラセボ群 (280 例)	200 mg 群 (13 例)	プラセボ群 (16 例)
感染症および寄生虫症 (SOC)	240 (51.1)	119 (50.6)	33 (84.6)	14 (66.7)	472 (70.0)	1035(71.0)	444 (65.8)	308 (55.4)	159 (56.8)	7 (53.8)	10 (62.5)
死亡に至った感染症および寄生虫症 (SOC)	0	0	0	0	2 (0.3)	3 (0.2)	0	3 (0.5)	0	0	0
重篤な感染症および寄生虫症 (SOC)	25 (5.3)	13 (5.5)	3 (7.7)	1 (4.8)	34 (5.0)	83 (5.7)	35 (5.2)	23 (4.1)	15 (5.4)	0	1 (6.3)
日和見感染 ^{a)}	13 (2.8)	5 (2.1)	0	0	9 (1.3)	15 (1.0)	8 (1.2)	2 (0.4)	1 (0.4)	0	0
活動性結核	2 (0.4)	2 (0.9)	0	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.7)	0	0
帯状疱疹	29 (6.2)	12 (5.1)	2 (5.1)	0	21 (3.1)	46 (3.2)	25 (3.7)	18 (3.2)	13 (4.6)	1 (7.7)	0
敗血症	1 (0.2)	2 (0.9)	0	0	6 (0.9)	12 (0.8)	3 (0.4)	6 (1.1)	3 (1.1)	0	0

例数 (%)

a) 該当する有害事象について、データベースのリリース前に日和見感染の基準を満たしているかどうかを治験依頼者が判定した。

³⁸⁾ BEL112341 試験と IV-CRD 併合解析の投与 76 週時までの併合データ。

表 61 感染症及び重篤な感染症の 100 人年あたりの発現率
(投与 52 週時まで、BEL113750 試験：安全性解析対象集団、IV-CRD 併合解析：mITT 集団、BEL112341 試験：ITT 集団)

	IV-CRD 併合解析			BEL113750 試験		BEL112341 試験	
	10 mg/kg 群 (627 人年)	本剤併合群 (1,353 人年)	プラセボ群 (623 人年)	10 mg/kg 群 (428 人年)	プラセボ群 (206 人年)	200 mg 群 (511 人年)	プラセボ群 (248 人年)
SOC「感染症および寄生虫症」							
有害事象	1,213 (193.6)	2,725 (201.3)	1,178 (189.1)	484 (113.0)	219 (106.1)	665 (130.0)	342 (137.6)
重篤	42 (6.7)	105 (7.8)	50 (8.0)	29 (6.8)	18 (8.7)	31 (6.1)	17 (6.8)
注目すべき有害事象の感染症							
感染症発現例数 ^{a)}	40 (6.4)	99 (7.3)	39 (6.3)	41 (9.6)	22 (10.7)	34 (6.6)	21 (8.5)
重篤	11 (1.8)	21 (1.6)	5 (0.8)	13 (3.0)	8 (3.9)	9 (1.8)	3 (1.2)
日和見感染 ^{b)}	10 (1.6)	17 (1.3)	9 (1.4)	15 (3.5)	6 (2.9)	2 (0.4)	1 (0.4)
重篤	4 (0.6)	6 (0.4)	0	7 (1.6)	3 (1.5)	1 (0.2)	0
日和見感染(結核及び帯状 疱疹を除く) ^{b)}	3 (0.5)	5 (0.4)	3 (0.5)	4 (0.9)	1 (0.5)	0	1 (0.4)
重篤	2 (0.3)	2 (0.1)	0	2 (0.5)	0	0	0
活動性結核 ^{a)}	0	0	0	3 (0.7)	3 (1.5)	2 (0.4)	2 (0.8)
重篤	0	0	0	3 (0.7)	3 (1.5)	1 (0.2)	1 (0.4)
帯状疱疹 ^{a)}	22 (3.5)	49 (3.6)	25 (4.0)	30 (7.0)	12 (5.8)	19 (3.7)	13 (5.2)
重篤	3 (0.5)	7 (0.5)	3 (0.5)	7 (1.6)	2 (1.0)	1 (0.2)	0
播種性	3 (0.5)	5 (0.4)	0	5 (1.2)	2 (1.0)	1 (0.2)	0
敗血症 ^{a)}	6 (1.0)	12 (0.9)	3 (0.5)	1 (0.2)	2 (1.0)	7 (1.4)	3 (1.2)
重篤	6 (1.0)	12 (0.9)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (1.0)	5 (1.0)	2 (0.8)

件数 (100 人年あたり発現率)

a) MedDRA SMQ を一部改変して使用

b) 治験依頼者による判定

日和見感染症について、申請者が日和見感染と判定した有害事象は、IV/SC-CRD 併合解析 (52 週) においてプラセボ併合群 9/955 例 (0.9%)、本剤併合群 17/2,014 例 (0.8%) に認められ、いずれかの投与群で 2 例以上に発現が認められた有害事象 (PT) は、帯状疱疹、食道カンジダ症、皮膚播種性帯状疱疹及び播種性帯状疱疹であった。重篤な日和見感染の発現割合は、プラセボ群と比較して本剤群で高かった。

帯状疱疹は、IV/SC-CRD 併合解析において本剤併合群 64 例 (3.2%)、プラセボ群 38 例 (4.0%) に認められ、重篤な帯状疱疹の発現割合は、本剤群 0.4%、プラセボ群 0.3%であった。BEL113750 試験では本剤群 29 例 (6.2%)、プラセボ群 12 例 (5.1%) に認められ、東アジア人における帯状疱疹の発現率は、IV-CRD 併合解析と比較して高い傾向が認められた。日本人では BEL113750 試験で 10 mg/kg 群 2 例、BEL112341 試験で 1 例に認められ、うち BEL113750 試験の 1 例は重篤であった。

敗血症について、IV/SC-CRD 併合解析において、敗血症の発現割合 (52 週) は本剤併合群 0.9% (10 mg/kg 群 0.9%、200 mg 群 1.1%)、プラセボ併合群 0.6%であった。敗血症に分類される事象のうち最も多く認められた事象は尿路性敗血症であり、本剤併合群 4 例に認められた (本剤併合群 0.2%、プラセボ併合群 0%)。重篤な敗血症の発現割合 (52 週) は、本剤併合群 0.8% (10 mg/kg 群 0.9%、200 mg 群 0.7%)、プラセボ併合群 0.3%であった。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた重篤な敗血症 (PT) は、尿路性敗血症、細菌性敗血症、大腸菌性敗血症及び敗血症であった。

第Ⅲ相試験 (BEL110751、BEL110752、BEL113750 及び BEL112341 試験) では、急性又は慢性感染症として結核治療が必要な患者は除外することされた。活動性結核は、IV-CRD 併合解析では認められなかったが、BEL113750 試験では本剤 10 mg 群 2 例 (播種性結核/結核性髄膜炎 1 例、結核性胸膜炎各 1 例)、プラセボ群 2 例 (肝結核/脾臓結核 1 例、リンパ節結核 1 例) に認められた。BEL112341 試験では本剤群 2 例 (肺結核、中枢神経系結核各 1 例)、プラセボ群 2 例 (肺結核 2 例) に認められ、プラセボ群 1 例 (肺結核) と本剤群 1 例 (中枢神経系結核) が重篤であり、死亡は中枢神経系結核 1 例であった。いずれも日本人の発現は認められなかった。

第Ⅲ相試験 (BEL110751、BEL110752、BEL113750 及び BEL112341 試験) では、除外基準³⁹⁾を設定し、スクリーニング時に HBV 検査を実施した。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、二重盲検期をとお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。BEL112626 試験において急性 C 型肝炎 1 例が認められ、当該患者はスクリーニング時の HBs 抗原及び HCV 抗体は陰性であった。また、海外で点滴静注用製剤の承認後 2016 年 3 月 8 日までに臨床試験及び自発報告 (医療従事者により確認されていない消費者からの報告は除外、以下同様) から入手した、本剤との関連性が否定できない重篤な有害事象として、急性肝炎 1 件、急性 B 型肝炎 1 件が報告されている。

また、海外で点滴静注用製剤の承認後 2016 年 3 月 8 日までに臨床試験及び自発報告から入手した、本剤との関連性が否定できない重篤な有害事象として、結核、肺結核各 3 件、マイコバクテリア感染、結核性胸膜炎各 2 件、脾臓結核、中枢神経系結核、播種性結核、皮膚結核、結核性髄膜炎、マイコバクテリウム・アブセサス感染、マイコバクテリウム・ケロナエ感染各 1 件が報告されている。

以上より、日和見感染、活動性結核、帯状疱疹、敗血症の発現割合について、いずれもプラセボ群と比較して本剤群で大きな違いは認められていないと考える。

機構は、本剤の重篤な感染症の発現リスクについて、以下のように考える。

本剤の作用機序を踏まえると免疫抑制作用による感染症発現、結核の発症や B 型肝炎ウイルス等のウイルスの再活性化の可能性があること、臨床試験において本剤群でのみ敗血症や結核等の感染症に起因する死亡例が複数報告されていることを踏まえ、本剤投与時には敗血症、結核、日和見感染、帯状疱疹等の重篤な感染症の発現の可能性があること、本剤の投与前に十分な問診や検査等を行い、投与開始前にスクリーニングを実施した上で投与すること、重篤な感染症を合併している患者や活動性の結核患者には本剤を投与しないこと、結核等の感染症に対する診療経験を有する医師との連携等について十分に注意喚起し、本剤投与時の重篤な感染症発現に関して厳重な安全対策を実施する必要がある。また、臨床試験における検討例数は限られており、現時点では日本人 SLE 患者における長期投与に伴うリスク上昇の有無も不明であることから、製造販売後調査等において、長期投与時を含めた本剤の重篤な感染症の発現状況について引き続き検討し、得られた情報について臨床現場に適宜提供する必要がある。

② PML について

申請者は、PML の発現状況について、以下のように説明している。

PML は神経障害を引き起こし死亡に至ることもある疾患であり、SLE 患者では一般集団や他のリウマチ性疾患の患者に比べて PML の発現リスクが高いことが報告されている (Arthritis Rheum 2009; 60: 3761-5、Arthritis Rheum 2012; 64: 3043-51 等)。

本剤投与例において、データカットオフ時点 (■■■■年■■月■■日) までに PML は 3 例 (自発報告 2 例、実施中の臨床試験 1 例 [BEL115467 試験: 注目すべき有害事象を検討する製造販売後の臨床試験]) に認められ、PML 発現率は 6.23/10 万人年 [95%CI: 1.28, 18.20] であった。また、データロック後に、自発報告により新たに 1 例の PML が報告された。4 例のうち、2 例は死亡、2 例は後遺症を残した。また、海外で点滴静注用製剤の承認後 2016 年 3 月 8 日までに臨床試験及び自発報告から入手した、本剤との

³⁹⁾ B 型肝炎表面抗原 (HBsAg) が陽性の患者は除外することとされた。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することとされた。また、BEL113750 試験の中国のみ、HBsAg 陰性、HBcAb 陽性であっても、HBV DNA が陰性であれば適格とされた。

関連性が否定できない重篤な有害事象として、PML5 件、JC ウイルス感染 2 件、JC ウイルス検査陽性 1 件が報告されている。

PML が認められた患者は、いずれも免疫抑制剤や高用量ステロイドが投与されており、MMF、ステロイド等の免疫抑制剤と PML との関連も報告されている (Arthritis Rheum 2012; 64: 3043-51) ことを踏まえると、現在までに本薬と PML との因果関係について結論付けることは困難である。

SLE 患者における PML の発現リスクに関する情報は限られ、SLE 患者における PML の発現率は不明であるが、報告されている既存の SLE 治療薬併用下における PML 発現率は 2.4/10 万人年 [95%CI : 0.1, 13.2] (Neurology 2010; 75: 1326-32) や 4/10 万人年 (Arthritis Rheum 2009; 60: 3761-5) であり、本剤投与時に認められた発現率と大きな違いは認められなかった。

以上より、限られた検討結果からは、現時点までに既存の SLE 治療薬に比べて、本剤投与による PML 発現率の上昇傾向は認められていないと考えるが、本剤投与時に神経障害に至った PML が報告され、死亡例も報告されていることから、添付文書で PML の発現について注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。

検討例数が非常に限られており、本剤投与時の PML 発現リスクについて明確に結論付けることは困難である。しかしながら、本剤は免疫抑制作用を有すること、及び本剤投与時に PML 発現例が認められ神経障害に至った例や死亡例が報告されていることから、本剤投与時による PML 発現リスク上昇の可能性は否定できないと考えられる。また、PML 発現時には重篤な転帰に至る可能性があることから、本剤投与時の PML 発現に十分注意し、本剤治療期間中及び治療終了後の患者状態を十分に観察し、意識障害、認知障害等の症状があらわれた場合には、適切な処置を行うよう添付文書で注意喚起する必要がある。さらに、臨床試験における検討例数は限られていることから、製造販売後調査等において、長期投与時を含めた本剤投与時の PML の発現状況について引き続き検討し、得られた情報について臨床現場に適宜情報提供する必要がある。

③ 注入後全身性反応について

申請者は、投与部位反応又は注入後全身性反応⁴⁰⁾の発現状況について、以下のように説明している。

モノクローナル抗体を含む蛋白質製剤の投与時に、過敏症を含む注入後全身性反応の発現が報告されている。

BEL113750 試験、IV-CRD 併合解析、BEL112341 試験における注入後全身性反応の発現状況は表 62 のとおりであった。IV-CRD 併合解析における注入後全身性反応の発現割合は、10 mg/kg 群がプラセボ群よりも高かった。大部分の事象は軽度であったが、10 mg/kg 群の 1 例で軽度又は中等度の呼吸困難、そう痒症、紅斑性皮疹及び眼瞼浮腫を発現し、治験薬投与が中止された。10 mg/kg 群の別の 1 例で重篤な血管浮腫及び低血圧を発現し、治験薬の投与が中断された。BEL113750 試験及び BEL112341 試験では、両群間に臨床的に意味のある違いは認められなかった。日本人部分集団では、BEL113750 試験の 10 mg/kg 群とプラセボ群で注入後全身性反応の発現割合は同様であり、BEL112341 試験ではプラセボ群にアナフィラキシー反応 (広域検索) が 2 例認められた。

⁴⁰⁾ SMQ 「アナフィラキシー反応」のカテゴリー A (主なアナフィラキシー) に含まれる PT のうち「アナフィラキシー性輸血反応」及び「初回透析症候群」を削除し、「注入に伴う反応」、「薬物過敏症」及び「過敏症」を追加し、注入後全身性反応を定義し、治験薬投与日又は投与後 3 日以内に発現したもの。

表 62 第Ⅲ相試験における注入後全身性反応の発現割合
(投与 52 週時まで、BEL113750 試験：安全性解析対象集団、IV-CRD 併合解析の mITT 集団、BEL112341 試験：ITT 集団)

	BEL113750 試験				IV-CRD 併合解析		BEL112341 試験	
	全体集団		日本人部分集団		10 mg/kg 群(674 例)	プラセボ 群(675 例)	200 mg 群 (556 例)	プラセボ 群(280 例)
	10 mg/kg 群(470 例)	プラセボ群 (235 例)	10 mg/kg 群(39 例)	プラセボ 群(21 例)				
注入後全身性反応発現例数	64 (13.6)	32 (13.6)	3 (7.7)	2 (9.5)	80 (11.9)	65 (9.6)	38 (6.8)	25 (8.9)
アナフィラキシー反応 (狭域検索 ^{a)})	4 (0.9)	4 (1.7)	0	0	16 (2.4)	7 (1.0)	2 (0.4)	1 (0.4)
アナフィラキシー反応 (広域検索 ^{b)})	61 (13.0)	29 (12.3)	3 (7.7)	2 (9.5)	80 (11.9)	65 (9.6)	38 (6.8)	24 (8.6)
アナフィラキシー反応 (アルゴリズム検索 ^{c)})	4 (0.9)	1 (0.4)	0	0	17 (2.5)	10 (1.5)	2 (0.4)	1 (0.4)
Sampson 基準 ^{d)} に基づく重篤なアナフィラキシー反応	0	0	0	0	2 (0.3)	0	0	0
申請者の判定による重篤で急性の注入後全身性反応／過敏症	0	0	0	0	6 (0.9)	2 (0.3)	0	0

例数 (%)

a) SMQ「アナフィラキシー反応」のカテゴリーAに分類される PT のうち 1 件以上の事象とした。

b) SMQ「アナフィラキシー反応」のカテゴリーA、B、C、D のいずれかに分類される PT のうち 1 件以上の事象とした。

c) ①カテゴリーAのPTを1件以上発現、②カテゴリーB、カテゴリーCのPTをそれぞれ1件ずつ、計2件の有害事象を発現、③カテゴリーDのPTを1件、カテゴリーB又はCのいずれかのPTを1件、計2件の有害事象を発現、のいずれかに該当するとした。

d) アレルゲン曝露後の同じ時期に発現する 4 つの主要領域の症状 (皮膚及び粘膜組織、呼吸困難、血圧低下又は胃腸症状) に基づき評価 (J Allergy Clin Immunol 2006; 117: 391-7)。

機構は、以下のように考える。

IV-CRD 併合解析ではプラセボ群と比較して 10 mg/kg 群で注入後全身性反応の発現割合が高く、重篤な事象も認められていること、本剤はモノクローナル抗体製剤であり、ショック、アナフィラキシーを含む過敏症反応が発現する可能性は否定できないと考えられることから、添付文書において注意喚起を行うとともに、製造販売後調査等において過敏症反応及び投与部位反応の発現状況について引き続き検討し、得られた情報について臨床現場に適宜提供する必要がある。

④ 悪性腫瘍について

申請者は、悪性腫瘍の発現状況について、以下のように説明している。

本薬は免疫抑制作用を有することから、悪性腫瘍の発生リスクの増大につながる可能性がある。

BEL113750 試験、IV-CRD 併合解析、BEL112341 試験における悪性腫瘍の発現状況は表 63 のとおりであり、いずれの試験でもプラセボ群と本剤群の悪性腫瘍発現率に大きな違いは認められなかった。日本人では、BEL112341 試験において 200 mg 群 1 例 (子宮内膜癌) に認められた。

表 63 第Ⅲ相試験における悪性腫瘍の発現割合 (投与 52 週時まで、ITT 集団)

	BEL113750 試験		IV-CRD 併合解析		BEL112341 試験	
	10 mg/kg 群 (470 例)	プラセボ群 (235 例)	10 mg/kg 群 (674 例)	プラセボ群 (675 例)	200 mg 群 (556 例)	プラセボ群 (280 例)
悪性腫瘍	1 (0.2)	0	3 (0.4)	2 (0.3)	2 (0.4)	1 (0.4)
NMSC を除く悪性腫瘍	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	2 (0.4)	1 (0.4)

例数 (%)

また、NMSC を除く悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現率は、IV-CRD 併合解析：プラセボ群 0.2、10 mg 群 0 及び本剤併合群 0.1、BEL113750 試験：プラセボ群 0 及び 10 mg/kg 群 0.2 並びに BEL112341 試験：プラセボ群 0.4 及び 200 mg 群 0.4 であり、プラセボ群と本剤群の発現率に大きな違いは認められなかった。点滴静注用製剤の長期継続投与試験を併合した IV-LTC 併合解析における悪性腫瘍の発現率は表 64 のとおりであり、悪性新生物の各カテゴリーの経時的な発現率に、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

表 64 悪性腫瘍の発現率の推移 (IV-LTC 併合解析、mITT 集団)

発現時期 (年)	全期間	0~1	1~2	2~3	3~4	4~5	5~6	6~7	7~8	8~9	9~10	10~
人年	6,894	1,273	1,203	1,053	925	811	626	375	183	160	118	43
悪性腫瘍	48 (0.7)	3 (0.2)	5 (0.4)	10 (1.0)	8 (0.9)	6 (0.7)	4 (0.6)	5 (1.3)	0	3 (1.9)	4 (3.4)	0
NMSC を除く悪性腫瘍	35 (0.5)	1 (<0.1)	2 (0.2)	7 (0.7)	7 (0.8)	6 (0.7)	3 (0.5)	3 (0.8)	0	2 (1.3)	4 (3.4)	0
固形癌	28 (0.4)	1 (<0.1)	2 (0.2)	5 (0.5)	6 (0.6)	4 (0.5)	3 (0.5)	1 (0.3)	0	2 (1.3)	4 (3.4)	0
血液がん	4 (<0.1)	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
すべての皮膚癌	16 (0.2)	2 (0.2)	3 (0.2)	3 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.8)	0	1 (0.6)	0	0
NMSC	13 (0.2)	2 (0.2)	3 (0.2)	3 (0.3)	1 (0.1)	0	1 (0.2)	2 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0
NMSC 以外	3 (<0.1)	0	0	0	0	2 (0.2)	0	1 (0.3)	0	0	0	0

件数 (100 人年あたりの発現率)

海外で点滴静注用製剤の承認後 2016 年 3 月 8 日までに臨床試験及び自発報告から入手した、本剤との関連性が否定できない重篤な有害事象として、「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)」 (SOC) が 80 件報告され、2 件以上で報告された事象は乳癌 9 件、リンパ腫、B 細胞性リンパ腫、急性骨髄性白血病、悪性新生物及び基底細胞癌各 3 件、腎細胞癌、甲状腺癌、乳頭様甲状腺癌、非小細胞肺癌、皮膚癌、皮膚有棘細胞癌及びボーエン病各 2 件であった。

SLE と診断された患者を対象としたコホート研究 (カナダ、米国、英国、アイスランド、スウェーデン及び韓国の 6 カ国 23 施設からの 9,547 例、計 76,948 人年、平均追跡期間 8.1 年) において、NMSC を除いた悪性新生物は 410 件報告され、発現率は 0.53/100 人年であった (Arthritis Rheum 2005; 52: 1481-90)。また、上記コホートが更新されたコホート研究 (カナダ、米国、英国、アイスランド、スウェーデン、デンマーク、スペイン、ドイツ及び韓国の 9 カ国 30 施設からの 16,409 例、計 121,283 人年、平均追跡期間 7.4 年) において、悪性新生物は 644 件報告され、発現率は 0.53/100 人年であった (Journal of Autoimmunity 2013; 42: 130-5)。本剤投与時の悪性腫瘍の発現率は、SLE 患者集団で報告されている発現率と同程度であった。

機構は、現時点では、本剤投与と悪性腫瘍発現との因果関係は明らかではないものの、臨床試験における検討例数は悪性腫瘍の発現リスクを評価する上で十分とは言えないこと、本薬の作用機序を踏まえると、免疫抑制作用により悪性腫瘍の抑制機構が影響を受ける可能性は否定できないことから、添付文書等で悪性腫瘍の発現リスクについて注意喚起するとともに、SLE 患者における本剤投与時の悪性腫瘍の発現状況について、製造販売後調査等において引き続き検討し、得られた情報について臨床現場に適宜提供する必要があると考える。

⑤ うつ病及び自殺/自傷について

申請者は、うつ病及び自殺/自傷の発現状況について、以下のように説明している。

SLE 患者ではうつ病及び自殺傾向などの精神的な事象を発現するリスクが高いことが示されている (Ann Rheum Dis 2010; 69: 529、Lupus 2016; 25: 185-92)。

BEL113750 試験、IV-CRD 併合解析、BEL112341 試験におけるうつ病及び自殺/自傷の発現状況は表 65 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で臨床的に意味のある違いは認められなかった。BEL113750 試験では、10 mg/kg 群 1 例が自殺念慮、プラセボ群 1 例が自殺行為と判定されたが、死亡に至った事例も認められず、治験薬の投与中止に至った自殺/自傷は認められなかった。日本人では、う

うつ病が BEL113750 試験の 10 mg/kg 群で 3 例 (7.7%、うつ病、不安障害、抑うつ気分各 1 例)、プラセボ群で 1 例 (4.8%、不安) に認められたが、自殺企図又は自傷は認められなかった。

表 65 第Ⅲ相試験におけるうつ病及び自殺/自傷の発現割合
(投与 52 週時まで、BEL113750 試験：安全性解析対象集団、IV-CRD 併合解析の mITT 集団、BEL112341 試験：ITT 集団)

	BEL113750 試験				IV-CRD 併合解析		BEL112341 試験	
	全体集団		日本人部分集団		10 mg/kg 群 (674 例)	プラセボ群 (675 例)	200 mg 群 (556 例)	プラセボ群 (280 例)
	10 mg/kg 群 (470 例)	プラセボ群 (235 例)	10 mg/kg 群 (39 例)	プラセボ群 (21 例)				
うつ病及び自殺/自傷反応発現例数	10 (2.1)	6 (2.6)	3 (7.7)	1 (4.8)	59 (8.8)	56 (8.3)	17 (3.1)	10 (3.6)
うつ病 ^{a)}	9 (1.9)	6 (2.6)	3 (7.7)	1 (4.8)	58 (8.6)	56 (8.3)	15 (2.7)	10 (3.6)
重篤なうつ病 ^{b)}	0	0	0	0	4 (0.6)	2 (0.3)	0	0
自殺/自傷 ^{b)}	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.4)	0
重篤な自殺/自傷 ^{b)}	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.2)	0
重篤な自殺/自傷 ^{c)} 発現例数	1 (0.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.4)	0
自殺行為 ^{c)}	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)	0	0	0
自殺既遂 ^{c)}	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0
自殺念慮 ^{c)}	1 (0.2)	0	0	0	0	0	2 (0.4)	1 (0.4) ^{d)}
自傷行動 ^{c)}	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0

例数 (%)

a) MedDRA SMQ (BEL113750 試験：Ver.18.1、IV-CRD 併合解析：Ver.17.1) を一部改変して使用した。

b) MedDRA SMQ (BEL113750 試験：Ver.18.1、IV-CRD 併合解析：Ver.17.1)

c) 治験依頼者による判定

d) 集計データには含まれず、データカットオフ後に追加判定された。

また、海外で点滴静注用製剤の承認後 2016 年 3 月 8 日までに臨床試験及び自発報告から入手した、本剤との関連性が否定できない重篤な有害事象として、「精神障害」(SOC) が 74 件に報告され、うち、抑うつ性気分障害 (HLGT) 12 件 (うつ病 8 件、大うつ病 3 件、抑うつ気分 1 件)、自殺及び自傷行動 NEC (HLGT) 36 件 (自殺念慮 30 件、自殺企図 4 件、故意の自傷行為、自殺行為各 1 件) が報告されている。

機構は、以下のように考える。

うつ病及び自殺/自傷等の精神症状は SLE における CNS ループスの中枢神経症状の一つとして認められる場合もあり、現時点において、本剤投与とうつ病及び自殺/自傷との因果関係を明確に結論付けることは困難である。しかし、本剤投与群で自殺既遂による死亡が認められていること、SLE 患者ではうつ病等の精神的事象の発現頻度が高く、特に高用量のステロイド治療患者で神経精神症状の発現リスクが高いこと (Psychosomatics 2012; 53: 103-15) から、添付文書においてうつ病及び自殺/自傷の発現リスクについて注意喚起するとともに、これらの既往歴のある患者等、発現リスクの高い患者への投与時に関する注意喚起を行う必要がある。また、長期投与時を含めた本剤投与時のうつ病及び自殺/自傷の発現状況について、製造販売後調査等において引き続き検討し、得られた情報について臨床現場に適宜提供する必要がある。

⑥ 間質性肺疾患について

申請者は、間質性肺疾患の発現状況について、以下のように説明している。

間質性肺疾患は SLE の病態の一つであり、急性ループス肺臓炎は SLE 患者の 0.5~11.7%、慢性間質性肺炎は 3~5%に発症する (全身性エリテマトーデス臨床マニュアル第 2 版、東京医事新報社; 2012. P247-61、Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, 4th edition. Elsevier Inc.; p1620-2)。

間質性肺炎に関連する有害事象として、MedDRA SMQ「間質性肺疾患」の狭域検索の有害事象⁴¹⁾と、広域検索の有害事象のうちループス肺臓炎、器質化肺炎について集計した。IV/SC-CRD 併合解析及び IV-LTC 併合解析における間質性肺炎に関連する事象の発現割合は表 66 のとおりであり、本剤群とプラセボ群の発現率に大きな違いは認められなかった。また、IV-LTC 併合解析における間質性肺炎を発現した被験者の割合⁴²⁾は、BEL112626 試験（曝露量 2,416 人年）で 3.7%（11/296 例）、BEL112233 試験（曝露量 1,468 人年）で 1.1%（3/268 例）、BEL112234 試験（曝露量 3,254 人年 [■■■■年■■月■■日データカットオフ]）で 0.8%（6/735 例）であり、SLE の間質性肺炎発現率に関する文献報告（全身性エリテマトーデス臨床マニュアル 第 2 版 日本医事新報社; 2012. p247-61、Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, 4th edition Elsevier Inc.; p1620-2）の範囲内であった。なお、IV-LTC 併合解析に含まれない被験者のうち、LBSL02 試験の非盲検期に間質性肺炎が 1 例報告された。日本人患者では間質性肺炎の報告は認められなかった。

表 66 間質性肺炎の発現状況（IV/SC-CRD 併合解析及び IV-LTC 併合解析）

試験名	有害事象名	被験者数		本剤群 (10 mg/kg 群又は 200 mg 群)	プラセボ群	本剤群 (10 mg/kg 群又は 200 mg 群)	プラセボ群	全被験者
		本剤群 (10 mg/kg 群又は 200 mg 群)	プラセボ群					
IV/SC-CRD 併合解析 ^{a)}	BEL113750	間質性肺疾患	470	235	0	0.9 (2)	/	
		ループス肺臓炎						0.2 (1)
	BEL110751	間質性肺疾患	273	275	0.4 (1)	0		
		器質化肺炎						0
	BEL110752	ループス肺臓炎	290	287	0.3 (1)	0		
	BEL112341	肺線維症	556	280	0	0.4 (1)		
胞隔炎		0.2 (1)					0	
IV-LTC 併合解析	BEL112626 ^{b)}	間質性肺疾患	296				1.4 (4)	
		ループス肺臓炎					0.7 (2)	
		肺線維症					1.0 (3)	
		肺浸潤					0.7 (2)	
	BEL112233 ^{c)}	肺臓炎	268				0.4 (1)	
		肺線維症					0.4 (1)	
		細気管支炎					0.4 (1)	
	BEL112234 ^{c)}	間質性肺疾患	735				0.3 (2)	
		ループス肺臓炎					0.1 (1)	
		肺線維症					0.3 (2)	
		肺浸潤					0.1 (1)	

% (例数)

a) 以下の期間を解析対象とした。BEL110751 試験：76 週間、BEL110752 試験：52 週間、LBSL02 試験：52 週間（治療期）及び 24 週間（継続投与期）、BEL112341 試験：52 週間（二重盲検期）及び 24 週間（非盲検期）。

b) LBSL02 試験で満足な反応が得られた被験者を対象として本剤の静脈内投与を継続する第 IIb 相長期継続投与試験。

c) BEL110751 試験又は BEL110752 試験を満足な結果で完了した被験者を対象とした長期継続投与試験（米国の被験者：BEL112233 試験、米国以外の被験者：BEL112234 試験）。また、BEL112234 試験には、本剤皮下投与の BEL112232 試験のメキシコの被験者も移行した。

機構は、以下のように考える。

現時点では、間質性肺疾患のリスクの増大は明らかには示されていないものの、臨床試験で間質性肺疾患及び肺線維症が認められていること、本剤と他の免疫抑制剤、ステロイドとの長期併用によりこれらの発現リスクが更に高まる可能性も否定できないことから、本剤投与時に間質性肺疾患が発現する可能性について注意喚起する必要がある。また、日本人では外国人と比較して薬剤性肺障害の発現率が高いとの報告もあること（薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第 1 版。メディカルレビュー社; 2012. p7-10）、臨床試験における日本人例数及び評価期間は間質性肺疾患の発現リスクを評価する上で十分とは

⁴¹⁾ 胞隔炎、細気管支炎、間質性肺疾患、肺浸潤、肺臓炎、肺線維症、肺血管炎。

⁴²⁾ 皮下注製剤の 200339 試験では、間質性肺疾患の発現は認められなかった。

言えないことから、長期投与時を含めた本剤投与時の間質性肺疾患の発現状況について、製造販売後調査等において引き続き検討し、得られた情報について臨床現場に適宜提供する必要がある。

以上の検討を踏まえ、機構は、本剤投与時には、重篤な感染症や投与後の全身性反応等の発現に注意する必要がある、重篤な事象が発現する可能性もあることから、緊急時に十分に対応できる医師・施設と連携し、異常が認められた場合には、適切な処置を行う旨を注意喚起する必要がある。また、本剤の十分な知識と、SLE 治療に関して十分な知識・経験を有する医師が使用する旨を注意喚起する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で議論することとしたい。

7.R.3 臨床的位置付けについて

7.R.3.1 本剤の臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

SLE に対する標準治療は、ステロイド、免疫抑制剤、抗マラリア薬及び NSAID による薬物療法であり、重症の臓器病変を伴わない SLE 患者に対しては、抗マラリア薬及びステロイドによる治療が推奨されている。重症の臓器病変を伴う SLE 患者に対しては、大量ステロイド及び免疫抑制剤の併用療法を速やかに開始し、寛解後は減量、維持療法へと移行する。本剤の SLE 患者に対する第Ⅲ相試験 (BEL110751 試験、BEL110752 試験、BEL113750 試験及び BEL112341 試験) では、いずれも治験薬の投与開始 30 日以上前からステロイド⁴³⁾、抗マラリア薬、免疫抑制剤又は NSAID を単独又は併用で一定量継続して投与されている患者を対象に、本剤又はプラセボを追加投与する計画とした。いずれの第Ⅲ相試験でも、ベースライン時に最も使用頻度が高かった治療薬は、ステロイド：76～98%であり、次いで抗マラリア薬：63～71%、免疫抑制剤：42～65%、NSAID：20～41%が使用されていた。日本人部分集団ではステロイド：97～100%が最も多く使用され、次いで免疫抑制剤：77～83%、NSAID：35%が使用されていた。以上の第Ⅲ相試験成績より、本剤の対象となる SLE 患者は、ステロイド、免疫抑制剤及び抗マラリア薬を中心とした SLE の標準治療を受けている患者を想定しており、本剤は SLE の標準治療と併用することが適切と考える。

機構は、本邦においてもステロイド等の薬剤が SLE の標準治療薬として使用されており、本剤の臨床試験が SLE の標準治療が施行されているにも拘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こと等を踏まえ、本剤は、既存の SLE 治療薬で十分な効果が得られない患者に対して、当該治療薬に併用して用いるものであると考える。

7.R.3.2 本剤の投与対象について

申請者は、本剤の投与対象について、以下のように説明している。

SLE 患者では、ANA、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る。その中でも、ANA は SLE 患者に対する感度が 95%以上、抗 dsDNA 抗体は SLE 患者に対する特異度が 95%以上とされている (最新医学別冊 新しい診断と治療の ABC 全身性エリテマトーデス 最新医学社; 2010. p85-7)。7.R.1 の項のとおり、本剤は、自己抗体陰性の患者集団に比べて自己抗体陽性の患者集団でより高い効果が認められ、自己抗体検査で陽性判定 (ANA 力価 80 倍以上又は抗 dsDNA 抗体 30 IU/mL 以

⁴³⁾ prednisone 換算で 0～40 mg/日。

上) を2回受けた自己抗体陽性のSLE患者を対象として、95%以上の患者がベースライン時に自己抗体陽性であった第Ⅲ相試験において有効性が確認された。一方で、表67のとおり、本剤の有効性とベースライン時の抗dsDNA抗体価に明確な相関関係は認められず、抗dsDNA抗体価の個体間の変動や検査施設間での基準範囲の差が大きいことも踏まえ、本剤の投与対象となる患者に対して抗dsDNA抗体価の設定は不要と考える。

表 67 ベースラインの抗 dsDNA 抗体価別の投与 52 週時の SRI レスポonder 率

	抗 dsDNA 抗体価 (IU/mL)	本剤 10 mg/kg 群又は 本剤 200 mg 群	プラセボ群	プラセボ群とのオッズ比 [95%CI] ^{a)}
BEL110751 及び BEL110752 試験	30 未満	49.4 (82/166)	44.8 (82/183)	1.23 [0.80, 1.88]
	30 以上 150 未満	58.2 (110/189)	42.7 (67/157)	1.89 [1.23, 2.91]
	150 以上	44.7 (93/208)	31.1 (69/222)	1.78 [1.20, 2.65]
BEL113750 試験	30 未満	61.3 (49/80)	52.4 (22/42)	1.44 [0.68, 3.06]
	30 以上 500 未満	53.0 (157/296)	40.7 (57/140)	1.64 [1.09, 2.47]
	500 以上	48.6 (34/70)	22.9 (8/35)	3.19 [1.27, 7.98]
BEL112341 試験	30 未満	59.2 (90/152)	46.5 (40/86)	1.67 [0.98, 2.84]
	30 以上 600 未満	63.1 (195/309)	48.7 (75/154)	1.80 [1.22, 2.67]
	600 以上	59.1 (55/93)	51.3 (20/39)	1.38 [0.65, 2.92]

% (例数)

a) ロジスティック回帰分析

また、本剤の臨床試験では、SLEの疾患活動性評価に用いられているSELENA SLEDAIスコアやBILAGを選択基準及び有効性評価指標に用いることとし、選択基準をSELENA SLEDAIスコア6又は8点以上と設定して本剤の有効性が認められた。また、表68のとおり、ベースライン時の疾患活動性との関連が示唆された。一方で、現在、SLEの治療方針を決定するための明確な指標はガイドライン等で規定されておらず、日常診療では患者の臨床症状や臓器障害の有無や重症度等に基づく医師の総合評価によりステロイド量や免疫抑制剤の投与等が決定されている。したがって、定まった評価指標が実臨床下で汎用されていない現状を考慮すると、本剤の投与対象となる患者の疾患活動性の基準を明確に規定することは困難と考える。

表 68 SELENA SLEDAI ベースラインスコア別の投与 52 週時 SRI レスポonder 率

	ベースライン時の SELENA SLEDAI スコア	本剤 10 mg/kg 群又は 本剤 200 mg 群	プラセボ群	プラセボ群とのオッズ比 [95%CI] ^{a)}
BEL110751 及び BEL110752 試験	9 点以下	36.7 (98/267)	32.7 (86/263)	1.16 [0.81, 1.67]
	10 点以上	63.2 (187/296)	44.1 (132/299)	2.22 [1.59, 3.10]
BEL113750 試験	9 点以下	35.7 (76/213)	30.9 (29/94)	1.24 [0.74, 2.09]
	10 点以上	70.4 (164/223)	47.2 (58/123)	2.66 [1.69, 4.19]
BEL112341 試験	9 点以下	48.5 (98/202)	41.4 (46/111)	1.33 [0.83, 2.13]
	10 点以上	68.8 (242/352)	53.0 (89/168)	1.95 [1.34, 2.85]

% (例数)

a) ロジスティック回帰分析

以上より、本剤の効能・効果に関連する使用上の注意の項に、「標準的な治療を受けており、自己抗体陽性で疾患活動性のある患者を対象とすること。」と設定するが、本剤の対象となる患者の選択については、疾患活動性や自己抗体の有無に加えて、個々の患者の臨床症状や過去の治療状況等も踏まえて、SLE治療に精通する医師が、総合的に判断するものとする。

機構は、以下のように考える。

臨床試験の成績等を踏まえ、本剤の投与対象を、既存のSLE治療薬で効果不十分な自己抗体陽性の疾患活動性のあるSLE患者と設定することは妥当と考える。また、SLEの多様な臨床症状や血清学的所見に加え、臨床検査基準値の施設間の差が大きいこと等も考慮し、SLEの診断及び治療に精通した医師が、

臨床試験の選択基準や対象患者の背景等も含めた臨床試験成績を理解した上で、個々の患者の状態より想定されるベネフィットを慎重に判断し、投与開始の適否を慎重に判断することが重要である。

なお、臨床試験で除外された重度の疾患活動性を有するループス腎炎又は CNS ループスの患者等、SLE の重症例に対する本剤の有効性については明らかでないことも併せて情報提供する必要がある。

7.R.4 効能又は効果について

機構は、7.R.1 の項のとおり、提出された臨床試験成績より、SLE に対する本剤の有効性は示されていると考える。一方、7.R.3 の項のとおり、本剤は既存治療で効果不十分な自己抗体陽性の疾患活動性を有する SLE 患者に対して上乘せ投与する位置付けの薬剤であることから、本剤の効能・効果は「既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデス」と設定し、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項において、SLE 治療薬による適切な治療を行っても効果が不十分な自己抗体陽性の疾患活動性のある患者を対象とする旨を注意喚起する必要があると考える。また、本剤の投与対象を選択する際の参考情報として、臨床試験の選択基準等を情報提供する必要があると考える。

以上の本剤の効能・効果に係る機構の判断については、専門協議で議論することとしたい。

7.R.5 用法及び用量について

申請者は、申請用法・用量について、以下のように説明している。

点滴静注用製剤について、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 1~10 mg/kg の 4 週間隔投与により循環血中 BLYS (2~10 ng/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 1 mg/kg、4 mg/kg 又は 10 mg/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 1 mg/kg 群と比べて 10 mg/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 1 mg/kg を、高用量として 10 mg/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、1 mg/kg と比較して 10 mg/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 1 mg/kg 及び 10 mg/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 (6.2 参照) 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 10 mg/kg を設定した。本試験の結果、本剤 10 mg/kg 4 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・用量を 1 回 10 mg/kg を初回、2 週後、4 週後、以後 4 週間隔投与と設定した。

皮下注製剤について、BEL112341 試験の用法・用量は、以下の点から皮下注製剤 200 mg 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 200 mg 1 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 200 mg 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・用量 (本剤 1 回 10 mg/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 (6.R.2 参照)。
- BEL116119 試験で日本人健康成人に本剤 200 mg 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 (6.2 参照)。

以上より、皮下注製剤の申請用法・用量を 1 回 200 mg を 1 週間隔投与と設定した。

また、本剤の投与継続を判断する時期及び有効例における休薬の可否に関して、以下のように説明した。

本剤の第Ⅲ相試験 (BEL110751+BEL110752 試験併合及び BEL112341 試験) では、投与 52 週時まで持続する SRI レスポンスが初めて認められた患者数は投与 52 週まで経時的に増え続け、SRI レスポンス率の推移は投与 6 カ月程度で一定の値を維持する傾向がみられた。また、52 週にわたり、重度 SLE flare の発現リスクの低下やステロイドの臨床的に意義のある減量効果を示す傾向がみられた。したがって、本剤の投与継続の判断は、投与開始からおおよそ 6 カ月後を目安とし、血清学的異常値の改善効果、ステロイドの減量効果、flare の予防効果、QOL の改善効果等から判断されるものと考ええる。

また、SLE の疾患活動性低下後に、SLE の標準治療薬を減量して維持した場合の本剤の休薬に関する検討は限られているが、現在実施中の低活動性 SLE 患者を対象とした本剤の休薬及びリバウンド現象を評価する BEL116027 試験では、本剤の休薬に伴う増悪のリスク上昇を示唆するような安全性シグナルは現時点では確認されていない。

機構は、以下のように考える。

点滴静注用製剤については、本剤 10 mg/kg を初回、2 週後、4 週後、以後 4 週間隔の投与と設定することは適切である。皮下注製剤については、曝露量と有効性及び安全性の関連が十分に検討されたとは言い難いものの、BEL112341 試験の成績を踏まえると、本剤 200 mg を 1 週間隔で皮下投与と設定することは許容可能である。また、本剤の投与継続を判断する時期及び有効例における休薬の可否について、これまでに得られている情報を提供するとともに、新たな知見が得られた場合には適宜公表していく必要があると考える。さらに、点滴静注用製剤と皮下注製剤の切り替え時の有効性及び安全性に関するデータは限られていることから、製剤の切り替え時は患者の状態を十分に観察しながら慎重に行うとともに、製造販売後調査等において更に検討する必要があると考える。

7.R.5 自己投与について

申請者は、本剤の自己投与時の有効性及び安全性について、BEL112341 試験の日本人部分集団における自己投与例の成績より、以下のように説明している。

BEL112341 試験では、投与 1 回目及び 2 回目は医療機関において医師等の監督下で自己投与を行い、3 回目以降は自宅で自己投与することとされ、自己投与ができない患者は介護者 (介助者) 等が皮下投与することとされた。

本試験の日本人部分集団では、ほとんどの患者で自己投与による投与継続が可能であり、一定の有効性が示唆された。また、本試験における日本人部分集団の有害事象の発現状況 (表 47 [7.2.4 参照] 及び表 57 [7.R.2 参照]) は、点滴静注製剤の BEL113750 試験の日本人部分集団の成績 (表 36 [7.2.1 参照] 及び表 56 [7.R.2 参照]) と大きな違いは認められなかった。

以上より、日本人 SLE 患者に本剤を自己投与したときの有効性及び安全性について特段の問題は示唆されていないと考える。

機構は、以下のように考える。

臨床試験では、自己投与時の安全性及び有効性について現時点で特段の問題は示唆されていないが、自己投与に関しては、医師がその妥当性を慎重に検討し、患者に対して十分な教育訓練を実施した上で、患者が本剤投与によるリスクと対処法を理解し、患者自身が確実に投与できると確認された場合に実施することが適切である。また、自己投与適用後、感染症等の本剤の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った場合には、直ちに自己投与を中止させ、適切な処置を行うよう注意喚起するとともに、既承認の生物製剤の状況も参考に、資材の作成等の安全対策を実施する必要がある。さらに、日本人 SLE 患者における自己投与時の安全性及び有効性に関する情報は限られていることから、製造販売後調査等において引き続き検討する必要がある。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤を使用したすべての SLE 患者を対象に、製造販売後の使用実態下における本剤の長期使用時も含めた安全性及び有効性を確認することを目的とした製造販売後調査を実施すること等を予定している。

機構は、7.R.2 の項における検討のとおり、本剤の臨床試験成績からは本剤の安全性は許容可能と考えるが、日常診療では治験よりも重症例の SLE 患者に本剤が使用される可能性があること、また、本剤の作用機序を踏まえると、免疫抑制作用による結核等を含めた重篤な感染症、悪性腫瘍、PML 等の重篤な有害事象の発現の可能性も否定できないこと、臨床試験において国内の本剤の長期投与経験が特に限られていることから、本剤を使用したすべての患者を対象とする製造販売後調査を実施し、未知の有害事象の発現も含め本剤の安全性プロファイルを早期に把握するとともに、本剤投与時の安全性及び有効性について、引き続き慎重に検討する必要があると考える。

また、本剤の使用にあたっては、本剤の十分な知識と、SLE に十分な知識・経験をもつ医師により使用されること、重篤な感染症等の副作用発現時には他科、他施設と連携して対応することが重要であり、本剤の適正使用が推進されるよう、医師等の医療関係者に資材等を用いて情報提供を行うとともに、製造販売後調査等において他科・他施設との連携が日常診療においても確保されていることを確認する必要があると考える。

以上の機構の判断及び更なる安全対策の必要性については、専門協議で議論することとしたい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本剤の SLE に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は SLE 治療における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。安全性については、重篤な感染症を含めた感染症、PML、うつ等の精神神経系事象の発現が認められており、結核、間質性肺疾患、悪性腫瘍等の重篤な有害事象が発現する可能性もあることから、本剤投与時には患者の状態を慎重に観察し、有害事象発現時には本剤の休薬を含めた適切な対応がなされるよう注意喚起する必要がある。製造販売後調査では、長期使用時、及び重症な SLE 患者を含めた使用実態下の安全性及び有効性について、更に検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

10. その他

国際共同第Ⅲ相試験で用いられた主な有効性評価項目は以下のとおりである。

項目	定義
SRI レスポンダー	<p>ベースライン時と評価時点を比較し、以下の3つを全て満たす被験者を SRI レスポンダーと定義した。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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
SELENA SLEDAI スコア	<p>米国衛生研究所が後援する SLE の女性患者におけるエストロゲン／プロゲステロン使用に関する多施設共同試験用に開発された SLEDAI (Ann Intern Med 2005; 21: 953-62、N Engl J Med 2005; 15: 2550-8) の一部改変版である。</p> <p>以下の項目について、来院前10日間の患者の疾患状態に該当する項目の点数を合計（0～105点）し、疾患活動性が評価された。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 中枢神経系（各8点）：けいれん、精神症状、器質的脳障害、視力障害、脳神経障害、ループス頭痛 • 血管系（各8点）：脳血管障害、血管炎 • 筋骨格系（各4点）：関節炎、筋炎 • 腎系（各4点）：尿円柱、血尿、尿蛋白、膿尿 • 粘膜皮膚系（各2点）：発疹、脱毛、粘膜潰瘍 • 心血管系及び呼吸器系（各2点）：胸膜炎、心膜炎 • 免疫系（各2点）：補体低値、抗 dsDNA 抗体上昇 • 血液系（発熱を含む）（各1点）：発熱、血小板減少、白血球減少 <p>SELENA SLEDAI スコアの3点以上の増加は疾患活動性の悪化と見なされ、4点以上の減少は改善と定義されている。</p>
PGA	<p>0から3点までの段階に分けた10cmの Visual Analogue Scale (VAS) を使用し、医師が自分で評価した箇所に印を付す。1点は軽度、2点は中等度、3点は重度の疾患活動性に該当する。</p> <p>PGA スコアの増加は疾患活動性の悪化と相関しており、最終評価で1点以上増加かつ2.5点以下の場合には軽度～中等度の悪化、2.5点を越えた場合には重度の悪化と判断される (Arthritis Rheum 1992; 35:630-40、Arthritis Rheum 1991; 34: 937-44、Lupus 1999; 8: 685-91)。</p>
BILAG (British Isles Lupus Assessment Group Index)	<p>臨床症候に基づく患者の治療変更の必要性を確認することを目的とし、疾患活動性の変化を評価する。</p> <p>以下の臓器系ごとに、SLE の活動性によると判断される症状を対象に過去28日間における「存在しない／改善／同程度／悪化／新たに出現」のいずれかを選択し、必要とする治療の強度（カテゴリー）が評価された。</p> <p><臓器系></p> <ul style="list-style-type: none"> • 一般的全身症状 • 粘膜皮膚症状 • 神経系 • 筋骨格系 • 心肺血管系及び呼吸器系 • 血管炎 • 腎症 • 血液異常 <p><治療強度（カテゴリー）></p> <ul style="list-style-type: none"> • カテゴリーA：重度（治療変更が必要な症状） • カテゴリーB：中等度（対症療法で対応可能な可逆的な症状） • カテゴリーC：軽度（安定した症状） • カテゴリーD：既往あり、症状なし（過去に認められたが現在は無い症状）

項目	定義
	<ul style="list-style-type: none"> • カテゴリーE：既往及び症状なし（過去も現在も認められていない症状） 「カテゴリーA に悪化した臓器系が 1 つ以上」はステロイド又は免疫抑制剤による治療を必要とする症状であり、「カテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上」は 2 つ以上の臓器が対症療法で対応可能な可逆的な悪化状態であることを示している（Q J MED 1993; 86: 447-58、Lupus 2000; 9: 651-4）。
SLE flare	<p>SELENA SLEDAI スコアが 12 点を超え、更にその他の重度の基準（SLE 症状の新たな出現/悪化、prednisone 0.5mg/kg/日超の増量、免疫抑制剤の新規追加、入院加療、PGA スコア 2.5 超）も 1 項目以上満たした場合を重度 SLE Flare と判定する。</p> <p>SELENA SLEDAI スコアが 3 点以上となり、更にその他の基準（SLE 症状の新たな出現/悪化、prednisone 0.5mg/kg/日未満の増量、NSAID 又はヒドロキシクロロキンの新規追加、PGA スコア 1 以上の増加）も 1 項目以上満たした場合を軽度／中等度 SLE Flare と判定する。</p>

以上

審査報告 (2)

平成 29 年 8 月 30 日

申請品目

- [販 売 名] ①ベンリスタ点滴静注用 120 mg、同点滴静注用 400 mg
②ベンリスタ皮下注 200 mg オートインジェクター、同皮下注 200 mg シリンジ
- [一 般 名] ベリムマブ (遺伝子組換え)
- [申 請 者] グラクソ・スミスクライン株式会社
- [申請年月日] 平成 28 年 12 月 13 日

1. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」 (平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号) の規定により、指名した。

1.1 有効性及び用法・用量について

専門協議において、審査報告 (1) に記載したベンリスタ点滴静注用 120 mg、同点滴静注用 400 mg、同皮下注 200 mg オートインジェクター、同皮下注 200 mg シリンジ (以下、「本剤」) の有効性及び用法・用量に関する機構の判断を支持するという専門委員の意見に加え、以下の意見も出された。

- 臨床試験には、多彩な病態を呈する全身性エリテマトーデス (以下、「SLE」) 患者が含まれ、SELENA SLEDAI スコア他複数の評価項目を組み合わせ、SLE に対する有効性を評価したことは一定程度、理解でき、SLE の疾患背景となる自己免疫の異常状態については改善効果が確認されていると考える。
- 個々の臓器病変に対する検討は限られており、特定の臓器病変に対する本剤の有効性を明確に結論付ける結果は得られていないと考える。

機構は、主要評価項目である投与 52 週時の SRI レスポンダー率の改善が認められ、並びにステロイドの減量及び SLE Flare の発現の抑制等が認められていることも踏まえると、SLE に対する本剤の有効性は示されていると判断する。また、臓器病変について、プラセボ群と比較して本剤群では骨格筋系、粘膜皮膚系等において改善傾向が認められ、本剤の一定の効果は期待できると考える。しかしながら、臨床試験では、重症のループス腎炎や重症の中樞神経ループス (以下、「CNS ループス」) の除外等、被験者が有する臓器病変に限られ、個々の臓器病変に対する有効性に関する情報は乏しいことから、製造販売後調査等において個々の臓器病変に対する本剤の効果に関して更に情報収集し、得られた情報を適宜臨床現場に提供するよう申請者に指示し、申請者は対応する旨を回答した。

1.2 臨床的位置付け及び効能・効果について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した本剤の臨床的位置付け及び効能・効果に関する機構の判断について、以下の意見が出された。

- 臨床試験における有効性及び安全性の成績、本邦における治療体系を踏まえると、本剤は、ステロイド及び免疫抑制剤等の SLE 治療薬による適切な治療を行っても疾患活動性を有する場合に、既存治

療に上乗せして使用されるものであることを示した上で、効能・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することは可能である。

- 実施された臨床試験では SLE の重要臓器障害である腎臓や精神神経病変に対する本剤の有効性及び安全性は検討されておらず、現時点では重症のループス腎炎や重症の CNS ループスに対して安易に本剤を使用することは推奨されない。
- 実施された臨床試験を踏まえ、本剤は抗核抗体又は抗 dsDNA 抗体等の自己抗体陽性の SLE 患者に使用するものであることを情報提供すべきである。
- SLE は多様な臨床症状や血清学的所見を示すことから、臨床試験の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、個々の患者の状態より想定されるベネフィットを慎重に判断し、本剤の投与開始の可否が判断されるよう情報提供を行う必要がある。
- 臨床試験において、高い効果が認められた部分集団（高疾患活動性や補体低値等）について臨床現場に情報提供することは有用である。

機構は、専門協議における議論、臨床試験の対象患者等も踏まえ、臨床症状がステロイドや免疫抑制剤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ることは可能と考え、効能・効果、効能・効果に関連する使用上の注意を以下のとおり設定することが適切と判断した。また、重症のループス腎炎や重症の CNS ループスに対する検討がなされていないこと、SLE が多様な臨床症状や血清学的所見を示すことを踏まえ、SLE 治療に精通した医師が、臨床試験における患者の組入れ基準、併用薬等の規定、患者集団の患者背景、部分集団解析を含む有効性及び安全性の成績等を十分に把握した上で、個々の SLE 患者において本剤投与の適否を慎重に判断することが重要と考える。

機構は、添付文書等においてこれらの情報を十分に臨床現場に提供するよう申請者に指示し、申請者は対応する旨を回答した。

[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

<効能又は効果に関連する使用上の注意>

- 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。
- 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。
- 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。（「臨床成績」の項参照）
- 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）
- 「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。（「臨床成績」の項参照）

1.3 安全性及び医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）に記載した本剤の安全性及び製造販売後の安全対策に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、以下の意見が出された。

- 臨床試験ではステロイドや免疫抑制薬に本剤が上乗せして投与されているため、本剤単独の安全性への影響を十分に検出できていない可能性も考慮すべきである。
- 本剤の作用機序及び B 細胞を標的とする類薬の安全性プロファイルを踏まえると、結核、日和見感染症を含めた重篤な感染症、悪性腫瘍等のリスクが想定されること、また、本剤群のみで敗血症や結核等の感染症に起因する死亡例が複数報告されていること等を踏まえると、本剤投与時には結核等を含めた重篤な感染症の発現、B 型肝炎ウイルスの再活性化や進行多巣性白質脳症（以下、「PML」）の発現に注意する必要がある。
- 臨床試験成績を踏まえ、本剤を上乗せ投与しても疾患活動性の改善等の有効性が認められない患者では、本剤投与中止の判断時期を添付文書にて情報提供する必要がある。
- 本剤投与全例を対象とした製造販売後調査において、本剤長期投与時の安全性及び有効性について、更に検討する必要がある。

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 69 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 70 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 69 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
<ul style="list-style-type: none"> 重篤な感染症（結核、肺炎、ニューモシスチス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む） 重篤な過敏症 進行性多巣性白質脳症（PML） B 型肝炎ウイルスの再活性化 	<ul style="list-style-type: none"> 悪性腫瘍 間質性肺炎 免疫原性 予防接種における免疫反応性への影響 うつ病及び自殺/自傷行為に関連する事象 	<ul style="list-style-type: none"> なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 使用実態下における有効性 		

表 70 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 特定使用成績調査（全例調査） 製造販売後臨床試験^{a)} 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供 医療関係者向け資材の作成と配布 自己投与に関する資材の作成と配布 適正使用に関する納入前の確実な情報提供

a) 本剤の承認取得後に、BEL114333 試験（継続中）及び BEL116027 試験（継続中）をそれぞれ製造販売後臨床試験に切り替えて実施。

機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査等を実施するよう指示した。

申請者は、主な検討内容について、以下のとおり説明した。

表 71 のとおり、本剤が投与された症例のデータが一定数（目標症例数 600 例）集積されるまでの間は、投与症例全例を対象に観察期間を 52 週間とする特定使用成績調査を実施し、重篤な感染症（結核、肺炎、ニューモシスチス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む）、重篤な過敏症、PML、B 型肝炎ウイルスの再活性化、悪性腫瘍（リンパ腫を含む）、間質性肺炎、うつ病及び自殺/自傷行為に関連する事象を重点調査項目として、使用実態下での本剤の安全性及び有効性について確認する。また、投与開始 3 年後まで重篤な感染症、PML、悪性腫瘍及び死亡に至った有害事象の発現状況を可能な限り追跡調査し、長期投与時の安全性等について更に検討する。

表 71 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本剤の長期投与時の安全性及び有効性の確認
調査方法	全例調査方式
対象患者	既存治療で効果不十分な SLE 患者
観察期間	52 週間（観察期間終了後、2 年間の追跡調査を実施）
予定症例数	600 例（安全性解析対象症例として）
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 重点調査項目：重篤な過敏症、重篤な感染症（結核、肺炎、ニューモシスチス肺炎、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）、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 ・ 患者背景（体重、年齢、罹病期間、疾患活動性、臓器系病変、合併症・既往歴等） ・ SLE に対する前治療薬剤 ・ 本剤の投与状況 ・ 併用薬剤／併用療法 ・ ステロイド投与量 ・ 有害事象 ・ 有効性評価

機構は、これらの対応を了承し、重篤な感染症、PML、悪性腫瘍等の最新の発現状況、その他の安全性情報等について、情報提供用資材、申請者のホームページ等を活用して逐次、公表すること等により、医療関係者及び患者に対して適切かつ迅速に情報提供される必要があると考える。

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、BEL113750 試験（CTD 5.3.5.1 BEL113750）について以下の事項が認められたため、申請者（治験依頼者）に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

申請者（治験依頼者）

- ・ 有効性の主要評価項目の判定に用いられる「BILAG」等について、解析プログラムに誤りがあったため、再解析が必要となった。
- ・ 最終的には被験者本人の氏名で同意文書を得ることができたものの、当初は偽名での署名がなされている症例が認められた。
- ・ 一部の症例報告書に GCP 第 47 条第 3 項による当該試験の治験責任医師の署名がなされておらず、継続試験である BEL114333 試験の治験責任医師の署名がなされていた。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1 BEL112341（HGS1006-C1115）、CTD 5.3.5.1 BEL113750、CTD 5.3.5.2 BEL113750/BEL114333）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品

であることから再審査期間は8年、生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能又は効果]

<ベンリスタ点滴静注用 120 mg、同点滴静注用 400 mg>

既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデス

(下線部追加)

<ベンリスタ皮下注 200 mg オートインジェクター、同皮下注 200mg シリンジ>

既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデス

(下線部追加)

[用法及び用量]

<ベンリスタ点滴静注用 120 mg、同点滴静注用 400 mg>

通常、成人にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1回 10 mg/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。

<ベンリスタ皮下注 200 mg オートインジェクター、同皮下注 200mg シリンジ>

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

(下線部追加)

[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。

以上