ベンリスタ点滴静注用120mg
ベンリスタ点滴静注用400mg

製造販売承認申請書添付資料

第２部（モジュール２）CTDの概要（サマリー）

2.5. 臨床に関する概括評価

グラクソ・スミスクライン株式会社

Aug 22 2017 10:45:29

臨床に関する概括評価の目次

頁

2.5. 臨床に関する概括評価 1
2.5.1. 製品開発の根拠 1
2.5.1.1. 全身性エリテマトーデス（SLE）について 1
2.5.1.2. SLE の診断と治療法 3
2.5.1.3. SLE に対するアンメット・メディカルニーズ 4
2.5.1.4. ベリムマブの概略 5
2.5.1.5. 臨床開発計画 6
2.5.1.6. その他の臨床試験 9
2.5.1.7. GCP 等の遵守 9
2.5.2. 生物薬剤学に関する概括評価 11
2.5.3. 臨床薬理に関する概括評価 12
2.5.3.1. 薬物動態 12
2.5.3.2. 曝露量－反応性の評価 18
2.5.4. 有効性の概括評価 19
2.5.4.1. 試験デザイン 21
2.5.4.2. 有効性の評価方法 25
2.5.4.3. 有効性の結果 28
2.5.4.4. 有効性の結論 58
2.5.5. 安全性の概括評価 59
2.5.5.1. 安全性の評価方法 59
2.5.5.2. ベリムマブ静脈内投与時の安全性 63
2.5.5.3. ベリムマブ長期投与時の安全性 91
2.5.5.4. 部分集団における安全性 93
2.5.5.5. 妊娠及び授乳時の使用 94
2.5.5.6. 過量投与 94
2.5.5.7. 世界における市販後使用経験 94
2.5.5.8. 安全性の結論 95
2.5.6. ベネフィットとリスクに関する結論 96
2.5.6.1. ベリムマブのベネフィット 96
2.5.6.2. ベリムマブのリスク 97
2.5.6.3. SLE に対するベネフィットとリスク 97

2.5.6.4. 日本人 SLE 患者に対するベネフィットとリスクの考察 101
2.5.6.5. ベネフィットとリスクのまとめ 101
2.5.7. 参考文献 103

2.5 の略号等一覧

略号（略称）	内容
ACE	アンジオテンシン変換酵素
aCL 抗体	抗カルジオリピン抗体
ACR	米国リウマチ学会
AI	オートインジェクター製剤
AIA	アフリカ系の子孫又はアメリカ先住民の子孫
ALT	アラニン・アミノトランスフェラーゼ
ANA	抗核抗体
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血清中濃度－時間曲線下面積
AUC (0-τ)	投与後 0 時間から投与間隔までの血清中濃度－時間曲線下面積
AUC (0-inf)	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
BAFF	B cell activating factor belonging to the TNF family
BCMA	B-cell maturation antigen
BILAG	British Isles Lupus Assessment Group
BLyS	B リンパ球刺激因子
BMI	Body mass index
BPR	BENLYSTA Pregnancy Registry
BR3	BLyS receptor 3
CCDS	企業中核データシート
CCSI	企業中核安全性情報
CD	Cluster of differentiation
CI	信頼区間
CL	クリアランス
CLcr	クレアチニンクリアランス
Cmax	最高血清中濃度
Cmin	最低血清中濃度
CMQ	Customized MedDRA Query
CNS	中枢神経系
CRP	C reactive protein
C-SSRS	コロンビア自殺評価スケール
CYP	チトクローム P450
DNA	デオキシリボ核酸
抗 dsDNA 抗体	抗 2 本鎖 DNA 抗体
ECLAM	European Consensus Lupus Activity Measurement
FACIT-F	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue Scale
FDA	米国食品医薬品局
GCP	Good Clinical Practice
γ-GTP	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
GMP	Good Manufacturing Practice
GSK	GlaxoSmithKline
HLT	高位語
HMG-CoA	ヒドロキシメチルグルタリル－CoA
IgA	免疫グロブリン A
IgG	免疫グロブリン G
IgM	免疫グロブリン M
IV	静脈内投与
IV-CRD	静脈内反復投与対照試験

略号（略称）	内容
IV-LTC	静脈内長期継続投与試験
IV 製剤	点滴静注用製剤
LOCF	Last observation carried forward
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
MITT	Modified Intention-to-Treat
MMF	ミコフェノール酸モフェチル
NA	Not applicable
NEA	北東アジア人
NEC	Not Elsewhere Classified
NSAID	非ステロイド性抗炎症薬
NZB	New Zealand Black
NZW	New Zealand White
PD	薬力学
PFS	プレフィルドシリンジ製剤
PGA	医師による全般的評価
PK	薬物動態
PML	進行性多巣性白質脳症
PT	基本語
QOL	生活の質
SC 製剤	皮下注用製剤
SD	標準偏差
SELENA SLEDAI	Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment SLE Disease Activity Index
SF-36	36-Item Short Form Health Survey
SFI	SLE Flare Index
SLE	全身性エリテマトーデス
SLEDAI	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
SLICC 障害指数	Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index
SOC	器官別大分類
SRI	SLE Responder Index
t1/2	半減期
TACI	transmembrane activator-1 and calcium modulator and cyclophilin ligand-interactor
tmax	最高血清中濃度到達時間
TNF	腫瘍壊死因子
V1	中心コンパートメントの分布容積
V2	末梢コンパートメントの分布容積
Vss	定常状態の分布容積

2.5. 臨床に関する概括評価

2.5.1. 製品開発の根拠

2.5.1.1. 全身性エリテマトーデス（SLE）について

全身性エリテマトーデス（Systemic Lupus Erythematosus、以下、SLE）は、核内の DNA や核蛋白質に対する自己抗体産生、B リンパ球の機能異常等の自己免疫反応を中心とした免疫異常により、免疫複合体の組織沈着に起因する組織障害をはじめとした多彩な全身性炎症性病変を特徴とする自己免疫疾患である[公益財団法人難病医学研究財団/難病情報センター, 2015; Pisetsky, 2001; Manson, 2006]。SLE の症状は個々で異なり、多くの病態は適切な治療によりコントロールされるものの、寛解と再燃を繰り返し、慢性の経過をたどることが多いのが特徴であり、重大な病状に陥った場合は、早期に治療を施さなければ死に至る可能性もある。SLE の原因については未だ解明されていないが、遺伝、ホルモン及び環境条件が関与すると考えられている[Pisetsky, 2001; Manson, 2006; Kotzin, 1996; Petri, 2001]。

SLE の女性の罹患頻度は男性の 9 倍であり、発症年齢は 20～40 歳代が最も多く、SLE 患者のうち約 65%が 16 歳から 55 歳までに発症し、約 25%が 16 歳以下の時に発症していることが推定されている[Ballou, 1982; Bertsias, 2012a]。米国では、人口 100,000 人あたりの有病率が約 50 人と報告されており、欧州連合では、人口 100,000 人あたりの有病率が約 25～39 人と報告されている[Jimenez, 2003]。また、白人の有病率、罹患率は、研究間でのばらつきが大きいものの、概ね他の人種（黒人、アジア人、ヒスパニック系など）に比べて低いという傾向が確認されている[竹内, 2010]。本邦において、SLE は指定難病で、有病率は欧米諸国と概ね相違がないことが知られており[Osio-Salido, 2010; 橋本, 2012]、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）で、人口 100,000 人あたりの有病率は約 50 人である[厚生労働省, 2015]。

SLE の主な臨床症状としては、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、ディスコイド疹等）、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）が挙げられる。東アジア系人種の SLE 患者では、特に皮膚、筋骨格系、血液学的徴候が見られるとの報告がある[Navarra, 2006; Osio-Salido, 2010; Kang, 2010; Chun, 1994; Sung, 2007]。また、腎症状は、SLE 患者の 40～70%において発症しており、入院や死亡の主な原因となっている[Bertsias, 2012a]。SLE 患者では、臓器特異的な障害が進行の一途をたどり、診断後 2～7 年以内に 60%を超える患者が Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index（SLICC 障害指数）による臨床評価で確認可能な進行に至る[Rivest, 2000; Cooper, 2007]。SLE は、初期の病変はそのほとんどが疾患に関連するものであるが、遅発性の病変（アテローム硬化症、悪性腫瘍等）には、長期にわたる SLE の罹患及び SLE に対する治療（免疫抑制療法）に関連するものも含まれる[Bertsias, 2012a]。なお、SLE は、母体及び胎児の合併症（自然流産、子癇前症、子宮内発育遅延、胎児死亡、早産等）と有意な関連を示す[Molad, 2005]。

自己抗体は、SLE の特定の症状の経過又は重症度の早期マーカーとして重要であることが示されており[Hahn, 1998; Leslie, 2001; Ravirajan, 2001]、疾患活動性との関連性を示す[Villarreal, 1997]。SLE 患者では、Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index（SLEDAI）又は European Consensus Lupus Activity Measurement（ECLAM）スコアにより評価される疾患活動性は、SLICC 障害指数により評価される臓器障害と有意に相関する[Swaak, 1999]。また、死亡及び長期間の障害の蓄積は、全体の疾患活動性が長期にわたり高い場合に予測され、特に British Isles Lupus Assessment Group（BILAG）でカテゴリーA に悪化した臓器系の数と相関している[Zhu, 2009]。

SLE の疾患活動性の評価には増悪の概念が含まれており、増悪は一定期間にわたり疾患活動性が上昇していることを示す。そのため、高度の疾患活動性を有する患者及び免疫学的活性が高い患者［抗二本鎖 DNA（以下、抗 dsDNA）抗体陽性で補体低値の患者等］では、臨床的には非活動期であっても増悪のリスクは高まっており[Tseng, 2006; Petri, 2009]、疾患活動性及びその後の治療の副作用に起因する不可逆的な臓器障害に伴う罹病及び死亡のリスクも増大している。また、患者に発現した増悪の回数は、それらの重症度を問わず、その他の既知のリスク因子とは独立して障害発生のリスクを増大させる[Zhu, 2009]。増悪は重要な結果因子であり、入院の主な原因とされている。そのため、増悪が発現した患者は、増悪が発現しなかった患者に比べて高額な直接及び間接費用を負担することにもなる。なお、主要臓器（腎臓等）の増悪は、その他の臓器の増悪に比べて疾病費用も高くなる[Doria, 2014]。

SLE 患者の死亡リスクは、一般人の約 2.4～4.9 倍である[Abu-Shakra, 1995; Bernatsky, 2006]。Euro-lups Project（SLE 患者 1000 例からなる 10 年間の前向きコホート調査）において、調査前半の 5 年間の主な死因は SLE による症状及び感染症（それぞれ 28.9%）であったが、調査後半の 5 年間の主な死因は血栓症（26.1%）であった[Lisnevskaia, 2014]。抗リン脂質抗体は血栓症の発生リスクと関連しており、SLE において検出されることが多く、静脈血栓、動脈血栓及び胎盤機能不全を来す。また、SLE 患者では感染症による死亡が全死亡の 20～55%を占めており、その原因は、免疫調節異常及び治療的要因（特に高用量のステロイド及び免疫抑制剤の使用）にあると考えられる。SLE では広範囲の感染症が報告されており、最も多くみられる感染部位は呼吸器、尿路及び中枢神経系（CNS）である。感染症のリスク因子としては、SLE の臨床的及び／又は血清学的疾患活動性亢進、主要臓器病変（特に腎病変及び肺病変）の存在、リンパ球減少症、持続性好中球減少症（1000/mm^3 未満）、低アルブミン血症（特に重度の CNS 感染のリスク因子）、高用量ステロイド（Prednisone 10 mg/day 増量毎に重篤な感染症の発症リスクが 11 倍に増大するとされる）、細胞毒性薬（特にアザチオプリン及びシクロホスファミド）による前治療（過去 6 ヵ月以内）などが挙げられる[Bertsias, 2012a]。

ステロイド療法が導入される以前は 5 年生存率が 60%以下という生命を脅かす疾患であったが、早期診断、早期治療が可能となった現在、予後は著しく改善し、5 年生存率は 95%以上となっている[Kataoka, 2004; 竹内, 2004; 竹内, 2010]。しかしながら、SLE は若年の女性に好発することを考慮すると、5 年生存率だけではなく、より長期間の生存率も良好であることが期待されるが、15 年、20 年生存率（中央値）はそれぞれ 80%、70%と未だ不十分と言える状態にある[Abu-Shakra, 1995; Rahman, 2008]。このように、SLE 患者は一般集団に比べ

て依然として死亡リスクが高く、このことは特に発症年齢が若い患者で顕著である[Bernatsky, 2006]。また、死に至らない軽症～中等症の SLE 患者においても疾患及び合併症が日常生活に与える負荷は大きく、生活の質（QOL）の低下を伴う典型的な疾病ともなっている[Campbell, 2008]。

2.5.1.2. SLE の診断と治療法

SLE の診断には、米国リウマチ学会（ACR）の SLE 分類基準が使用されている。本基準には、SLE に伴う徴候や症状、臨床検査値による異常、抗核抗体の産生といった項目が含まれており[Tan, 1982]、11 項目の基準のうち 4 項目を満たす場合に SLE と診断される。本邦では、正式な SLE 診療ガイドラインは未だ作成されておらず、SLE の診断には ACR の SLE 分類基準が提唱されており、欧米と同基準で診断が行われている[橋本, 2012]。多くの SLE 患者は、一般的な全身症状（疲労、倦怠感、発熱、食欲不振、体重減少等）を呈するが、SLE の症状は患者によって多様であり、SLE と確定診断されるまでに要する期間が平均 4 年、受診する医師数が 3 人との報告がある[Manzi, 2009]。SLE の定型的な病像を示す時は比較的容易に診断できるものの、非定型的病像を有する例や他の膠原病との重複例等の診断は難しいため、SLE の診断はこの基準に則って慎重に行われる必要がある。

SLE の治療目標は、急性期の症状を消失させることがすべてではなく、予測される不可逆的臓器病変を阻止し、必要最小量の投薬で長期寛解導入を図り、社会復帰できることであり、個々の症例の臓器病変とその重症度の評価を適切に行い、それに応じた過不足のない治療を行うことが必要とされる。SLE の薬物治療の必要性は、疾患活動性や臓器障害等を総合評価して決定され、一般的に、重症臓器病変を有し疾患活動性が高ければ、大量ステロイドと免疫抑制剤の併用療法を速やかに開始し、疾患活動性や重症臓器病変がなければ、経過観察、もしくは非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）や少量ステロイドによる対症療法が考慮される[竹内, 2004]。また、ステロイドの用量については、臓器障害の程度に加えて、患者の年齢、体重、糖尿病等の合併症の有無等も参考に調節して決定されるため、経験的な要素が強く表れる[竹内, 2010]。

現在、SLE に対する世界的な標準薬物治療は、ステロイド、抗マラリア薬（ヒドロキシクロロキン等）、NSAID、細胞毒性薬（シクロホスファミド等）、免疫抑制又は調節剤［アザチオプリン、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル（MMF）、メトトレキサート、レフルノミド、サリドマイド等］が中心となっている[Reveille, 2001; Ruiz-Irastorza, 2001; Chatham, 2001; Wallace, 2002; Houssiau, 2004; Ginzler, 2005]。

本邦においては、特に条件が設定されず「全身性エリテマトーデス」を効能・効果として承認された薬剤はかつてステロイドのみであった。なお、アザチオプリンは治療抵抗性の SLE の効能・効果を有する。2015 年 7 月にヒドロキシクロロキンが「皮膚エリテマトーデス、全身性エリテマトーデス」を効能・効果として承認された。また、2015 年 8 月には MMF に対する「ループス腎炎」の効能追加が「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で公知申請が適当と評価され、2016 年 7 月に保険適応となった。ミゾリビン及びタクロリムス水和物もループス腎炎の適応を有するが、ミゾリビンは「持続性蛋白尿、ネフローゼ症候群または腎機能低下が認められ、副腎皮質ホルモン剤のみでは治療困難な場合

に限る」、タクロリムス水和物は「ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合」という条件が付されている。

一方、これら SLE の治療薬の問題点として、重度の副作用を伴う場合があることがあげられる。高用量ステロイドの長期使用は、骨粗鬆症、骨壊死、代謝障害、感染リスクの増大、浮腫、体重増加、高脂血症といった重大な合併症が引き起こされる可能性が懸念され[Chatham, 2001; Zonana-Nacach, 2000; Brunner, 2008; Urowitz, 2008]、シクロホスファミドのような薬剤は、細胞毒性作用と免疫抑制作用を併せ持つため、早期卵巣機能不全、重篤な感染症やある種の癌のリスクを高める可能性がある[Pryor, 1996; Mok, 1998; Bernatsky, 2008]。また、最近承認されたヒドロキシクロロキンでは網膜障害のリスク[古川, 2015]、MMF では免疫抑制療法に伴う副作用（感染症、血液障害等）[セルセプトカプセル 250/セルセプト懸濁用散 31.8%医薬品インタビューフォーム, 2016]が問題点として挙げられる。

現在においても、SLE 治療の中心はステロイド療法であり、寛解導入後、減量、維持療法に移行していくが、ステロイド抵抗性の病態やステロイドに対する重篤な副作用が出現する患者においては免疫抑制剤の投与が考慮される。ステロイド療法においては、感染合併症を避けるため可能な限り速やかに減量し、一日ステロイド投与量 10 mg 以下を目標とすることが重要とされている[Aringer, 2012]。また、長期的には、寛解を維持したままステロイドを減量し、再燃が起こらない最低限の維持量まで持っていくことが薬物治療における目標となる。

なお、SLE に対する治療反応性について、薬物療法（主にステロイド、ヒドロキシクロロキン、アザチオプリン）のほとんどにおいて民族差は生じていないと報告されている[Litwic, 2013]。一方、ループス腎炎患者に対して、東アジア人種では低用量の MMF の使用がヨーロッパ系人種もしくはアフリカ系人種と比べて強く推奨され、アフリカ系人種ではヨーロッパ系人種と比べてシクロフォスファミドよりも MMF を優先して投与すべきであるといった、民族性に応じた治療を推奨している報告もある[Croyle, 2015; Litwic, 2013]。

2.5.1.3. SLE に対するアンメット・メディカルニーズ

現在では診断技術の向上（診断基準の普及、自己抗体等特異的バイオマーカーの発見等）と SLE 治療法の進歩（ステロイド使用法の洗練、免疫抑制剤の導入等）に伴い、治療成績は改善しつつある。しかしながら、治療に用いられる薬剤の副作用、従来の治療法が奏効しない難治性病態、有効な治療法が少ない等の問題は依然としてあり、さらなる有効かつ安全な SLE 治療薬の開発が急務とされている[三森, 2008; 田中, 2008]。

また、平成 26 年に厚生労働省が行った内科系の医師を対象とした医療ニーズ（治療満足度および薬剤貢献度）調査によると、SLE に関してはステロイドの治療が概ね確立されていることもあり、薬剤貢献度分類では「十分に貢献／ある程度貢献（73.4%）」しているものの、治療満足度の回答は「不満足／治療が行えているとはいえない（46.1%）」という結果を示しており、ステロイドによる感染症や骨粗鬆症等の副作用に対する懸念が結果に反映されていると考えられる[公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団, 2015]。

こういった状況を踏まえると、新たな治療選択肢として、副作用や毒性が少なく、更に疾患活動性の低下、SLE 再燃回数の減少、臓器障害の発生予防、ステロイドの減量又はステロ

イドが不要な状態をもたらす薬剤が必要とされていると考えられる。特定の免疫学的機序を標的とする生物学的製剤は、既にいくつかのリウマチ性疾患に対して高い治療効果を発揮しているが、SLE においても、活動性 SLE の経過改善をもたらす可能性が期待されるとともに、症状の抑制及び臓器障害の軽減に有効な新たな治療選択肢となる可能性があると考えられている[Kalunian, 2009]。

また、SLE は就業可能な若い年代で好発し、発症後は寛解を維持するために継続的な薬物治療が必要になる。その大多数が若年女性であることから、仕事や育児・家事、旅行等、日常的な活動にはほとんど影響がなく、より柔軟に治療を受けられる環境を必要としていることが推察される。そのため、各年代の SLE 患者のライフスタイルにあった治療が可能な薬剤を提供することは意義があると考える。

2.5.1.4. ベリムマブの概略

ベリムマブは、ヒト型 IgG1λ モノクローナル抗体であり、B リンパ球刺激因子［BLyS、別名：B cell activating factor belonging to the TNF family（BAFF）及び TNFSF13B］のうち可溶型 BLyS と高親和性に結合し、その生物活性を阻害する[Baker, 2003]。

BLyS は腫瘍壊死因子（TNF）リガンドスーパーファミリーの一種であり、B 細胞の生存を促進する因子である[Moore, 1999; Do, 2000; Harless, 2001]。BLyS は、B 細胞のアポトーシスを阻害するとともに 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[Do, 2000]。BLyS は SLE 及びその他の自己免疫疾患患者で過剰発現しており[Cheema, 2001; Zhang, 2001; Groom, 2002; Mariette, 2003; Daridon, 2009]、恒常的に BLyS を過剰発現するトランスジェニックマウスは自己免疫疾患様の症状を示す[Mackay, 1999; Khare, 2000]。

また、BLyS は BLyS receptor 3（BR3）、transmembrane activator-1 and calcium modulator and cyclophilin ligand-interactor（TACI）及び B-cell maturation antigen（BCMA）の 3 種類の受容体に結合するが、BLyS 又は BR3 を欠損するマウスの表現型を検討した結果から BLyS の生物活性はその大部分が BR3 を介すると考えられる[Schiemann, 2001; Sasaki, 2004]。致死的な SLE 様自己免疫疾患を発症する New Zealand Black/New Zealand White（NZB/NZW）F1 マウスに可溶型 BLyS 受容体（TACI-Fc 又は BR3-Fc）を投与して BLyS 活性を阻害すると、症状の進展が抑制され生存率が上昇した[Gross, 2000; Kayagaki, 2002]。2 年間にわたって SLE 患者の病態をモニターした結果、血清中 BLyS 濃度はループス疾患活動性及び抗 dsDNA 抗体価の上昇と相関性を示しており、血清中 BLyS 濃度の上昇から疾患活動性の悪化が予測された[Petri, 2008]。また、血清中 BLyS 濃度が高いと、将来的に臨床的に重大な増悪の発現リスクが増大することも明らかにされている[Petri, 2013]。これらのデータから、BLyS は SLE の病態形成に重要な役割を果たすことが示され、本剤のような BLyS アンタゴニストが SLE の治療薬としての役割を発揮する可能性が考えられた。

ベリムマブには、点滴静注用製剤（以下、IV 製剤）に加えて、皮下注用製剤（以下、SC 製剤）として 1 mL の薬液の充填されたプレフィルドシリンジを安全装置と組み合わせたもの（プレフィルドシリンジ製剤、以下、PFS）と同じ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もの（オートインジェクター製剤、以下、AI）がある。PFS 及び AI は外

観に違いはあるが、両製剤に使用されているプレフィルドシリンジは同一であり、有効成分としてベリムマブを 200 mg 含有する。

IV 製剤は、自己注射に抵抗感があり、病院で投与を受けることにより安心感を抱く患者、月 1 回の投与を好む患者等、特に高齢の SLE 患者に多く投与されると想定される。一方、SC 製剤は、点滴治療のための時間を短縮でき、点滴静注部位の確保が十分にできない等の理由により点滴静脈内投与が行えない患者にも投与が可能になる。更に、患者が在宅での自己注射を希望し、医師により在宅自己注射が可能と判断された場合は、患者自身で投与時間及び場所を選択することができ、日常的な活動への影響を緩和することで利便性の向上や患者の自立性のサポートに貢献できることが期待される。そのため、比較的若年の SLE 患者に多く投与されると想定される。

2.5.1.5. 臨床開発計画

2.5.1.5.1. 海外の開発状況

SLE の適応に係るベリムマブ IV 製剤の海外の承認申請に用いた主な臨床試験一覧を表 2.5.1-1 に示す。

表 2.5.1-1 海外の承認申請（IV 製剤）に用いた主な臨床試験一覧

Phase	試験番号	対象患者 （登録例数）	主な評価項目
I	LBSL01	SLE 患者（70 例）	SLE 患者にベリムマブを投与した時の安全性、忍容性、免疫原性、薬物動態及び薬力学の検討
II	LBSL02	SLE 患者（449 例）	SLE 患者にベリムマブを投与した時の安全性、忍容性、薬物動態、バイオマーカー及び有効性の検討
III	BEL110751	SLE 患者（819 例）	SLE 患者にベリムマブを投与した時の有効性、安全性、忍容性、薬物動態、バイオマーカー及び QoL の検討
III	BEL110752	SLE 患者（865 例）	SLE 患者にベリムマブを投与した時の有効性、安全性、忍容性、薬物動態、バイオマーカー及び QoL の検討
IIb	BEL112626	SLE 患者（298 例）	SLE 患者にベリムマブを長期投与した時の安全性及び忍容性の評価
IIIb	BEL112233	SLE 患者（268 例）	SLE 患者にベリムマブを長期投与した時の安全性及び忍容性の評価
IIIb	BEL112234	SLE 患者（738 例）	SLE 患者にベリムマブを長期投与した時の安全性及び忍容性の評価

海外では、米国で実施した第 I 相試験（LBSL01 試験）で SLE 患者 70 例を対象にベリムマブ 1～20 mg/kg 投与時の安全性、忍容性等を検討した後、米国及びカナダで、SLE 患者 449 例を対象とした第 II 相試験（LBSL02 試験）を実施した。LBSL02 試験では、被験者をプラセボ群、1 mg/kg 群、4 mg/kg 群又は 10 mg/kg 群に無作為に割り付け、0、14 及び 28 日目、それ以降は 28 日ごとに 52 週間静脈内投与し、52 週時に最終評価を行った。本試験では、いずれのベリムマブの用量（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 Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment SLE Disease Activity Index（SELENA SLEDAI）スコアのベースラインからの変化率及び 52 週間における最初の SLE Flare［SLE Flare Index（SFI）により定義］までの期間に対する有効性は認められなかった。しかし、post-hoc 解析において、自己抗体［抗核抗体（ANA）、抗 dsDNA 抗体］陽性の被験者集団では、ベリムマブによる有効性が自己抗体陰性の被験者集団と比較して高いことが確認された。そのため、第 III 相試験では自己抗体陽

性の被験者集団を対象とし、更に、本試験のデータに基づき、複合的な評価項目［SLE Responder Index（SRI）］を新たに考案し[Furie, 2009]、第 III 相試験における有効性の主要評価項目として 52 週時の SRI レスポンダー率を設定した。

第 III 相試験［BEL110751 試験（19 ヵ国、SLE 患者 819 例）及び BEL110752 試験（13 ヵ国、SLE 患者 865 例）］は、標準的な治療を受けており自己抗体陽性で疾患活動性がある SLE 患者を対象として、ベリムマブ（1 及び 10 mg/kg）をプラセボと比較評価するものであり、治験薬を 0、14 及び 28 日目、それ以降は 28 日ごとに 48 週間（BEL110752 試験）又は 72 週間（BEL110751 試験）静脈内投与した。両試験では上述の通り、有効性の主要評価項目は 52 週時の SRI のレスポンダー率とした。また、2 試験のデザインはほぼ同一であった。なお、2 試験は異なる地域で実施しており、BEL110751 試験は主に米国／カナダ（53.2%）、西欧（24.7%）で、一方 BEL110752 試験では主に米国／カナダを除く南北アメリカ（49.5%）、アジア（37.5%）で被験者が組み入れられた。

第 III 相試験の結果より、ベリムマブ 10 mg/kg 静脈内投与時の良好な有効性及び安全性が確認されたことから、SLE を適応症として、10 mg/kg の用量にて米国（2011 年 3 月）及び欧州（2011 年 7 月）を含む 70 ヵ国以上で承認、市販されている（2017 年 6 月時点）。

2.5.1.5.2. 日本の開発状況

本邦では、IV 製剤と SC 製剤（2 製剤）を同時に開発中である。

本邦における SLE の適応に係るベリムマブ IV 製剤の臨床データパッケージを表 2.5.1-2 に示す。

表 2.5.1-2 日本の IV 製剤の臨床データパッケージ

Phase	試験番号 [実施国]	対象患者 （登録例数）	主な評価項目	評価 /参考
I	LBSL01 [海外]	SLE 患者（70 例）	SLE 患者にベリムマブを投与した時の安全性、忍容性、免疫原性、薬物動態及び薬力学の検討	評価
I	BEL114243 [日本]	SLE 患者（12 例）	日本人の SLE 患者にベリムマブを投与した時の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学の検討	評価
I	BEL116119 [日本]	健康成人（16 例）	日本人健康成人男性にベリムマブを静脈内及び皮下投与した時の安全性及び薬物動態の検討	評価
II	LBSL02 [海外]	SLE 患者（449 例）	SLE 患者にベリムマブを投与した時の安全性、忍容性、薬物動態、バイオマーカー及び有効性の検討	評価
III	BEL110751 [海外]	SLE 患者（819 例）	SLE 患者にベリムマブを投与した時の有効性、安全性、忍容性、薬物動態、バイオマーカー及び QoL の検討	評価
III	BEL110752 [海外]	SLE 患者（865 例）	SLE 患者にベリムマブを投与した時の有効性、安全性、忍容性、薬物動態、バイオマーカー及び QoL の検討	評価
III	BEL113750 [日本、中国、韓国]	SLE 患者（705 例、うち日本人 60 例）[1]	北東アジア在住の SLE 患者にベリムマブを投与した時の有効性、安全性、薬物動態及びバイオマーカーの検討	評価
III	BEL114333 [日本、韓国]	SLE 患者（143 例、うち日本人 72 例）[1]	北東アジア在住の SLE 患者にベリムマブを長期投与した時の安全性及び忍容性の評価	評価
IIb	BEL112626 [海外]	SLE 患者（298 例）	SLE 患者にベリムマブを長期投与した時の安全性及び忍容性の評価	参考
IIIb	BEL112233 [米国]	SLE 患者（268 例）	SLE 患者にベリムマブを長期投与した時の安全性及び忍容性の評価	参考
IIIb	BEL112234 [米国以外]	SLE 患者（738 例）	SLE 患者にベリムマブを長期投与した時の安全性及び忍容性の評価	参考

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

IV 製剤の開発を進めるにあたり、IV 製剤の SLE 患者に対する開発計画について医薬品医療機器総合機構（以下、機構）との対面助言（医薬品[redacted]相談、P1634、平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに書面にて実施）を実施し、「[redacted]」との意見を頂いた。その助言を受け、日本人 SLE 患者を対象とした BEL114243 試験（第 I 相試験）でベリムマブを静脈内投与した時の安全性及び忍容性を確認したのち、BEL113750 試験（第 III 相試験）に参加した。

BEL114243 試験では、日本人 SLE 患者 12 例を対象にベリムマブ 1 及び 10 mg/kg、又はプラセボを単回静脈内投与した時の安全性及び忍容性は良好であった。また、薬物動態データについて、日本人 SLE 患者と外国人 SLE 患者との間に顕著な違いはなかった。

BEL113750 試験では、日本、中国及び韓国において、標準的な治療を受けており、自己抗体陽性で疾患活動性がある SLE 患者を対象として、ベリムマブ 10 mg/kg 又はプラセボを 0、14 及び 28 日目、それ以降は 28 日ごとに 48 週間静脈内投与した時の有効性及び安全性を評価した。有効性の主要評価項目は 52 週時の SRI のレスポンダー率とした。その結果、本試験でも海外の第 III 相試験（BEL110751 試験及び BEL110752 試験）と同様に、有効性の主要評価項目でベリムマブ 10 mg/kg のプラセボに対する優越性が検証され、更に、日本人集団の有効性でも全体集団との一貫性が示された。また、安全性、薬物動態及びバイオマーカーに関しても、これまで得られている海外の第 III 相試験成績と同様の成績が全体集団と日本人集団で示された。

以上のことから、表 2.5.1-2 に示した試験を用いて、本邦におけるベリムマブ IV 製剤の SLE の適応に係る承認申請のための臨床データパッケージとした。

2.5.1.5.3. 規制当局による助言

前述の通り、本邦でのベリムマブの IV 製剤の SLE の適応に係る開発計画において、本剤の開発戦略及び臨床開発データパッケージについて助言を得るため、医薬品医療機器総合機構と医薬品[redacted]相談（P1634、平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに書面にて実施）を実施した。医薬品医療機器総合機構からの助言の主な内容は以下の通りであった。なお、本相談の議事録は 1.13.2.に添付した。

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

対面助言より得られたこれらの助言に基づき、第 III 相国際共同治験（BEL113750 試験）における日本人症例数を 60 例とし、[redacted]計画を立案した。

2.5.1.6. その他の臨床試験

今回の承認申請で評価資料及び参考資料とした臨床試験を除く、ベリムマブの進行中（総括報告書が未完成の試験を含む）の臨床試験等、その他の臨床試験を表 2.5.1-3 に示す。

表 2.5.1-3 その他の臨床試験

Phase	試験番号 [実施国]	対象患者	主な評価項目
IIIb	BEL116027 [日本、海外]	SLE 患者	低活動性の SLE 患者にベリムマブ 10 mg/kg を投与したときの休薬とリバウンド現象の検討
III	BEL114054 [海外]	ループス腎炎患者	成人の活動性ループス腎炎患者を対象に標準治療に加えベリムマブ又はプラセボを投与したときの有効性及び安全性の検討
II	BEL114055 [日本、海外]	小児 SLE 患者	小児の SLE 患者を対象にベリムマブを投与したときの薬物動態、安全性及び有効性の評価
III/IV	BEL115471 [海外]	黒人種 SLE 患者	黒人種の SLE 患者を対象にベリムマブを投与したときの安全性及び有効性の検討
IV	BEL115467 [海外]	SLE 患者	成人の SLE 患者を対象に死亡及び特定の有害事象（1 年間、52 週間以上）の検討、及び副腎皮質ホルモンの減少（40～52 週目）の検討
IV	BEL115470 [海外]	SLE 患者	SLE 患者を対象に肺炎球菌ワクチンによる免疫応答にベリムマブが及ぼす影響の検討
II	BEL116472 [海外]	特発性膜性糸球体腎炎患者	特発性膜性糸球体腎炎患者を対象にベリムマブを投与したときの有効性、安全性及び作用機序の検討
II	BEL115123 [海外]	重症筋無力症患者	重症筋無力症患者を対象にベリムマブを投与したときの有効性及び安全性の検討
II	BEL114424 [海外]	腎移植患者	同種移植片拒絶予防を目的として腎移植後の成人被験者を対象にベリムマブ＋標準治療とプラセボ＋標準治療を施行したときの安全性及び有効性の比較検討
III	BEL115466 [海外]	ウェゲナー肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎患者	ウェゲナー肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎を対象にベリムマブとアザチオプリンを併用したときの寛解維持効果と安全性の検討
II	201842 [海外]	シェーグレン症候群患者	抗 BLyS/抗 CD20 併用療法と、抗 BLyS 及び抗 CD20 の単独療法の安全性及び忍容性の評価

2.5.1.7. GCP 等の遵守

すべての試験は Good Clinical Practice（GCP）に適合する標準手順書に従い実施された。すべての試験は、治験実施医療機関の治験審査委員会又は倫理委員会による承認のもとに行われた。インフォームド・コンセントが各被験者及び／又は代諾者から得られ、また試験はヘルシンキ宣言を遵守して実施された。試験の実施に先立ち規制当局の承認が必要な国では、承認を取得した。

なお、SC 製剤の海外の第 II 相試験（BEL112232 試験）において、治験薬の製造委託先である製造施設が米国食品医薬品局（FDA）の査察を受け、Good Manufacturing Practice（GMP）の重大な逸脱を指摘された。本試験ではすでに 2.5 年以上にわたり治験薬が使用されており、品質に関連する問題や安全性の懸念は報告されていなかったが、当時の治験依頼者である[redacted]社は本試験及び当該治験薬の使用を中止した。その時点で投与中であった被験者にベリムマブの投与を提供できるよう、IV 製剤の BEL112234 試験

（ベリムマブの長期安全性及び忍容性評価試験）の治験実施計画書を改訂した。この治験実施計画書の改訂はメキシコ（1 施設）のみに適用され、本施設に参加していた 5 例の被験者が BEL112234 試験に移行した。

また、BEL113750 試験において、GlaxoSmithKline（GSK）主導による実地調査が行われ、中国の 1 施設で原資料及び疾患性評価に関連する不適切な事例が判明した。このため本施設における有効性評価は適切でないと判断され、盲検解除前となる [redacted] 年 [redacted] 月、本施設に参加した全ての被験者は Modified Intention-to-Treat（MITT）集団より除外された。なお、安全性解析対象集団からは除外されていない。

2.5.2. 生物薬剤学に関する概括評価

ベリムマブは、遺伝子組換えヒト型免疫グロブリン G1λ（IgG1λ）モノクローナル抗体であり、点滴静注用製剤（IV 製剤）は単回使用の無菌の凍結乾燥製剤である。ベリムマブの IV 製剤には、120 mg 及び 400 mg の 2 種類があり、それぞれ 5 mL 及び 20 mL のガラスバイアルに充てんされている。

本剤は静脈内に投与する製剤であることから、バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性を検討する試験は実施していない。

開発過程において、ベリムマブの処方及び製造工程の変更を行ったが、日本人が参加したすべての臨床試験（BEL116119、BEL114243、BEL113750 及び BEL114333 試験）及び海外の第 III 相試験（BEL110751 及び BEL110752 試験）では、市販予定製剤を使用した。

2.5.3. 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1. 薬物動態

ベリムマブは、遺伝子組換えヒト型免疫グロブリン G1λ（IgG1λ）モノクローナル抗体であり、点滴静注用製剤（IV 製剤）として開発した。また、皮下注用製剤（SC 製剤）の開発も行っている。SC 製剤の絶対的バイオアベイラビリティを検討した BEL116119 試験を除き、IV 製剤のベリムマブの投与量はすべて体重当たり（mg/kg）の用量で投与した。

ベリムマブをヒトに単回静脈内投与したときの薬物動態（PK）を第 I 相試験［日本人健康成人対象の BEL116119 試験及び日本人全身性エリテマトーデス（SLE）患者対象の BEL114243 試験］で評価した。また、ベリムマブを単回又は 2 回（21 日間隔）投与したときの PK を第 I 相試験（外国人 SLE 患者対象の LBSL01 試験）で評価した。更に、SLE 患者を対象とした第 I 相試験（LBSL01 試験）、第 II 相試験（LBSL02 試験）及び第 III 相試験（BEL110751、BEL110752 及び BEL113750 試験）で得られた PK データを母集団 PK 解析法により統合的に評価した（2.7.2.3.1.3.）。

母集団 PK 解析では、海外で実施した臨床試験（LBSL01、LBSL02、BEL110751 及び BEL110752 試験の計 4 試験）の外国人 SLE 患者 1,603 例の血清中ベリムマブ濃度データを使用した（HGS1006-POPPK、[Struemper, 2013]）。更に、北東アジア人を対象とした BEL113750 試験の 80 例（うち日本人 39 例）の血清中ベリムマブ濃度データを上記の母集団 PK 解析モデルのデータセットに加えて、10 mg/kg を投与したときの母集団 PK パラメータの推定値を更新した（2016N291332_00）。共変量の検討として、人口統計学的特性、臨床検査値、疾患活動性の指標、併用薬、臨床試験及び投与量の影響を評価した。更に、免疫原性（抗ベリムマブ抗体）についても検討した。

2.5.3.1.1. SLE 患者における単回投与時の薬物動態

日本人 SLE 患者を対象に、ベリムマブ 1 又は 10 mg/kg の単回静脈内投与（1 時間かけて点滴静注）を行ったときの PK パラメータをコンパートメント法（2-コンパートメントモデル）により算出した（表 2.5.3.1-1）。

ベリムマブの単回静脈内投与後、血清中ベリムマブ濃度は二相性の推移を示しながら減少した。1 及び 10 mg/kg 投与群における分布相の半減期（t1/2,α）の幾何平均値はそれぞれ 0.64 及び 0.60 日、消失相の半減期（t1/2,β）の幾何平均値はそれぞれ 12.4 及び 15.7 日であった。1 及び 10 mg/kg 投与群のクリアランス（CL）の幾何平均値はそれぞれ 4.65 及び 3.55 mL/day/kg であり、糸球体ろ過速度（2571 mL/day/kg, [Davies, 1993]）よりも大幅に低かったことより、腎クリアランスはベリムマブの主要な消失経路でないと考えられた。また、1 及び 10 mg/kg 投与群における中心コンパートメントの分布容積（V1）の幾何平均値はそれぞれ 48.9 及び 44.3 mL/kg であり、血漿容積（43 mL/kg、[Davies, 1993]）と同程度であった。また、定常状態時の分布容積（Vss）の幾何平均値はそれぞれ 80.1 及び 76.2 mL/kg と推定され、V1 の約 2 倍、細胞外液量（260 mL/kg、[Davies, 1993]）の約 1/3 であった。以上のことから、ベリムマブは主に血漿コンパートメント及び間質液中に分布すると考えられた。

また、外国人 SLE 患者（LBSL01 試験）及び日本人 SLE 患者（BEL114243 試験）にベリムマブ 1、10 mg/kg を単回静脈内投与したときの PK パラメータを表 2.5.3.1-1 に示す。

表 2.5.3.1-1　SLE 患者にベリムマブを単回静脈内投与したときのベリムマブの PK パラメータ

投与量 (mg/kg)	例数	体重[1] (kg)	Cmax (μg/mL)	AUC(0-inf) (day•μg/mL)	t1/2,β (day)	CL (mL/day/kg)	Vss (mL/kg)
BEL114243（日本人 SLE 患者）							
1	4	43.9 ± 5.22	20.2 (15.27, 26.84)	215 (165.3, 280.1)	12.4 (8.64, 17.78)	4.65 (3.570, 6.051)	80.1 (59.40, 107.91)
10	4	50.1 ± 7.80	223 (193.5, 256.1)	2814 (2104.4, 3762.5)	15.7 (9.67, 25.52)	3.55 (2.658, 4.752)	76.2 (52.41, 110.84)
LBSL01（外国人 SLE 患者）							
1	8	79.0 ± 12.7	22.0 (18.36, 26.18)	149 (113.9, 198.3)	8.22 (6.42, 10.50)	6.72 (4.21, 10.09)	72.2 (60.67, 85.91)
10	7[2]	75.9 ± 20.2	190 (160.1, 224.6)	1481 (1218.9, 1801.7)	10.3 (7.95, 13.30)	6.75 (5.44, 8.35)	85.0 (70.79, 101.81)

幾何平均値（95% CI）
1:平均値 ± 標準偏差
2: PK パラメータは n=7
Data Source: BEL114243 CSR Table 5.02, 7.03; LBSL01 CSR Table 44A, LBSL01 PK report, Summary Table T10, T12

ベリムマブ 1、10 mg/kg を単回静脈内投与したときの Cmax 及び Vss は日本人と外国人でほぼ類似していた。日本人（BEL114243 試験）の CL は外国人（LBSL01 試験）と比較して低く、AUC(0-inf)は高い傾向がみられた。LBSL01 試験では外国人の第 III 相試験に比べて血清中濃度が低く、t1/2,β は 8.22～10.3 日と短かった。外国人の第 III 相試験成績を併合した母集団 PK 解析（HGS1006-POPPK）では、10 mg/kg 投与時の t1/2,β は 19.4 日と推定されており、日本人に 10 mg/kg を投与したときの t1/2,β（15.7 日）と顕著な違いはなかった（2.7.2.3.1.3.3.1.）。この 10 mg/kg 投与時の長い半減期は、他の IgG モノクローナル抗体と同様であった[Dirks, 2010]。

2.5.3.1.2.　母集団 PK 解析

ベリムマブの PK は 1 次消失過程を有する線形 2-コンパートメントモデルで良好に記述された。

母集団 PK 解析（HGS1006-POPPK）により、1 及び 10 mg/kg 投与後のパラメータを推定した（表 2.5.3.1-2）。用量（1 及び 10 mg/kg）が末梢コンパートメントの分布容積（V2）に対する共変量として選択されたが、1 及び 10 mg/kg の用量を 28 日間隔で投与したときのシミュレーションを実施し、用量で補正した定常状態時の濃度を比較したとき、用量の影響は 22%未満であった。更に用量で補正したときの AUC はおおむね同程度であった（表 2.5.3.1-2）。ベリムマブの PK に標的介在性の薬物消失は顕著な影響を及ぼさず、曝露量はおおむね用量に応じて増加すると考えられた。

表 2.5.3.1-2　ベリムマブ静脈内投与後の母集団パラメータによる推定値
（第 III 相：BEL110751 及び BEL110752 試験、HGS1006-POPPK）

PK パラメータ	1 mg/kg	10 mg/kg
Cmax (μg/mL)	30.1	313
AUC(0-inf) (day•μg/mL)	308	3083
t1/2,α (days)	1.14	1.75
t1/2,β (days)	12.5	19.4
Vss (mL)	3700	5290

Cmax は 28 日間隔で 1 及び 10 mg/kg を反復投与したときの定常状態時の値として推定した（投与量の V2 への影響を含む）。
Data Source: HGS1006-POPPK Table4-11

日本を含む北東アジア在住の SLE 患者を対象とした第 III 相試験（BEL113750 試験）の 80 例（うち日本人 39 例）のデータを加え、HGS1006-POPPK モデルを用いて 10 mg/kg 投与後の推定値を更新した（2016N291332_00）。その結果、CL は 217 mL/day、定常状態時の分布容積は 5.3 L であった。また、消失相の半減期は 19.4 日であった（表 2.5.3.1-3）。これらの結果は他の IgG1 モノクローナル抗体の特性と一致していた[Lobo, 2004]。

母集団 PK 解析モデルを用いて時間に対する残差変動（条件付重みつき残差）を評価した結果、反復投与によるベリムマブの PK への影響はほとんどないと考えられた。個々の臨床試験の成績と母集団 PK 解析の結果から、投与期間はベリムマブの PK に顕著な影響を及ぼさないと考えられる。

表 2.5.3.1-3　ベリムマブ 10 mg/kg 静脈内投与後*の母集団パラメータによる推定値
（第 III 相：BEL110751、BEL110752 及び BEL113750 試験、2016N291332_00）

PK パラメータ	10 mg/kg*
Cmin, ss (μg/mL)	54.2
Cmax, ss (μg/mL)	304
AUC (day•μg/mL)	3016
t1/2,α (days)	1.79
t1/2,β (days)	19.4
Vss (mL)	5338

*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
t1/2,α,分布相の半減期、t1/2,β, 消失相の半減期
Data Source: 2016N291332_00 Table 4

2.5.3.1.3.　吸収

ベリムマブを約 1 時間かけて静脈内投与したときの tmax は投与終了直後であった（第 III 相試験）。母集団 PK 解析により推定した 10 mg/kg 静脈内投与後の定常状態時の Cmax は 304 μg/mL、AUC は 3016 μg·day/mL であった（表 2.5.3.1-3）。

ベリムマブ 1 及び 10 mg/kg 静脈内投与後の定常状態時の曝露量はおおむね用量に応じて増加した（2.5.3.1.2.）。

2.5.3.1.4.　分布

ベリムマブ 10 mg/kg 静脈内投与後の中心コンパートメントの分布容積（V1）は、2611 mL（39.8 mL/kg：体重の中央値 65.6 kg の場合）であり、血漿容積（43 mL/kg、[Davies,

1993]）と同程度であった。また、ベリムマブ 10 mg/kg 静脈内投与後の Vss は 5.3 L であり、他の IgG1 モノクローナル抗体と同程度であった[Lobo, 2004]。ベリムマブは高分子化合物であり、主に血中及び細胞外液分画中に分布し、組織への移行は限られていると考えられる。

2.5.3.1.5. 代謝

モノクローナル抗体の代謝は、ピノサイトーシスにより非特異的に細胞内に取り込まれる又は受容体を介したエンドサイトーシスにより細胞内へ移行した後、蛋白質分解酵素による細胞内異化を受けて消失すると考えられており[Lobo, 2004; Wang, 2008]、CYP 等の薬物代謝酵素による代謝は受けないと考えられる。

2.5.3.1.6. 排泄

ベリムマブ 10 mg/kg を反復静脈内投与後、血清中ベリムマブは二相性を示しながら消失した。母集団 PK 解析により推定した分布相及び消失相の半減期は、それぞれ 1.8 及び 19.4 日、CL は 217 mL/day（3.3 mL/day/kg：体重の中央値 65.6 kg の場合）であった（表 2.5.3.1-3）。

モノクローナル抗体は高分子化合物であることから、糸球体ろ過を受けず、腎排泄の寄与は低いと考えられる。

2.5.3.1.7. PK に及ぼす内因性要因の影響

母集団 PK 解析（HGS1006-POPPK 及び 2016N291332_00）により、ベリムマブの PK に及ぼす可能性のある共変量候補として、表 2.5.3.1-4 の因子について評価した。

検討した共変量の実測値の 90%範囲で PK パラメータに-20%又は+25%を超える変化が認められたとき、PK に関連のある変化と定義して評価した。

表 2.5.3.1-4 主な共変量候補の因子

特性の分類	検討項目
人口統計学的特性	年齢、性別、体重、身長、体表面積、除脂肪体重及び BMI
臨床検査値（ベースライン）	アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、総蛋白、総ビリルビン、アルブミン、白血球数、血清クレアチニン、CLcr の推定値
SLE の疾患活動性（ベースライン）	自己抗体（抗 dsDNA 抗体及び ANA）、補体（C3 及び C4）、尿蛋白、免疫グロブリン、SELENA SLEDAI スコア、ステロイドの使用

人種（アフリカ人又はアフリカ系アメリカ先住民又はアジア人 vs その他）、民族（ヒスパニック vs その他）、性別及び年齢は、ベリムマブの PK に有意な影響を及ぼす因子ではなかった。

体格がベリムマブの PK に最も影響を及ぼす因子であった。体重の増加に伴い、CL 及び分布容積はおおむね増加した。一方、体重の条件を揃えた被験者では、BMI の増加に伴って分布容積は減少し、ベリムマブの血清中濃度は上昇した（表 2.5.3.1-5）。これらのベリムマ

ブの消失及び分布に対する体格の影響は、体重当たりの投与（mg/kg）によって解決できると考えられる。

SLE と関連する腎疾患の兆候として、CLcr の減少及び尿蛋白の増加がある。腎機能の指標である CLcr（ベースライン値）の低下に伴ってベリムマブの CL が低下したが、CLcr（ベースライン値）のベリムマブの CL に及ぼす影響は事前に規定した範囲（-20%又は+25%）の範囲内であった（表 2.5.3.1-5）。尿蛋白が 2 g/24 hr 以上の被験者では、ベリムマブの CL の上昇（13%）が認められた（表 2.5.3.1-5）。これは糸球体機能の低下によって、ベリムマブを含む蛋白質の体外への排泄が増加したことで、CL に対する影響が生じた可能性があると考えられた。また、ベリムマブ皮下投与時の臨床試験成績を用いた母集団 PK 解析（RA001550188）においても、CLcr の低下に伴って CL が低下し、尿蛋白増加に伴って CL が増加する傾向が認められたが、統計学的に有意ではなかった。

肝機能の指標となる検査値において、ベリムマブの PK に明らかな影響を及ぼす因子はなかった。

IgG（ベースライン値）の上昇に伴って、ベリムマブの CL はわずかに上昇した。一方、アルブミン（ベースライン値）の上昇によりベリムマブの CL はわずかに低下した（表 2.5.3.1-5）。しかしながら、これらの変化はいずれも事前に規定した範囲（-20%又は +25%）の範囲内であった。

その他の因子は、ベリムマブの PK に有意な影響を及ぼさなかった。

抗ベリムマブ抗体陽性の被験者が少数であったことから、免疫原性がベリムマブの PK に及ぼす影響について結論づけることはできなかった。

以上のように、母集団 PK 解析の結果、ベリムマブの PK は他のモノクローナル抗体と同様の特性を示した[Lobo, 2004]。ベリムマブ IV 製剤は体重当たりの投与（10 mg/kg）を行うことにより、体重の四分位値（54 kg 以下、54 kg 超 63 kg 以下、63 kg 超 75 kg 以下、75 kg 超）ごとに層別したときの曝露量の差が小さくなることから（2.7.2.3.1.3.3.1）、その他の因子に基づいた用量調整を行う必要はないと考えられた。

表 2.5.3.1-5　　ベリムマブの PK に及ぼす共変量の影響（2016N291332_00）

共変量	各共変量の分布のパーセンタイル値に基づく PK パラメータの変化	
	5 パーセンタイル値	95 パーセンタイル値
CL に対する体重の影響	↓ 16%	↑ 30%
CL に対する CLcr の影響	↓ 13%	↑ 11%
CL に対する尿蛋白の影響	↑ 13%（≥ 2 g/24 hr）*	
CL に対するアルブミンの影響	↑ 21%	↓ 11%
CL に対する IgG の影響	↓ 17%	↑ 19%
V1 に対する体重の影響	↓ 32%	↑ 79%
V1 に対する BMI の影響	↑ 20%	↓ 26%

CL：クリアランス、V1：中央コンパートメントの分布容積、BMI：Body Mass Index
母集団 PK 解析に用いた被験者の各共変量の分布は、ベースライン時の測定値を用いた
*2 値変数の共変量：尿蛋白が ≥ 2 g/24 hr の被験者の CL に影響を及ぼす

2.5.3.1.8. 薬物相互作用

ベリムマブは分子量約 147 kDa のヒト型モノクローナル抗体であり、CYP による代謝を受けないと考えられることから[Lobo, 2004; Wang, 2008]、この代謝酵素群で生じる薬物相互作用の可能性は低く、ベリムマブの PK に及ぼす薬物相互作用を検討する試験は実施していない。

静脈内投与後のデータを用いた母集団 PK 解析において、SLE 患者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験で使用した併用薬［免疫抑制剤、抗マラリア薬、ステロイド、HMG-CoA 還元酵素阻害薬、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬、アスピリンを含む非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）］がベリムマブの PK に及ぼす影響について検討した結果、併用薬（免疫抑制剤、抗マラリア薬、HMG-CoA 還元酵素阻害薬、アスピリンを含む NSAID）は統計学的に有意な影響を及ぼさなかった。ベリムマブの CL に対して統計学的に有意な影響を及ぼす併用薬として、ステロイド及び ACE 阻害薬が特定されたが、CL の上昇の程度は小さく、ステロイドで 6%、ACE 阻害薬で 9%であった。一方、皮下投与時の臨床試験成績を用いた母集団 PK 解析（RA001550188）では、ステロイド及び ACE 阻害薬は、統計的に有意な影響を及ぼさなかった。

臨床試験で併用された薬剤の投与により、ベリムマブの PK に顕著な影響はなく、用量調整の必要性はないと考えられた。

2.5.3.1.9. 民族的影響

ベリムマブの 10 mg/kg を静脈内投与したときの PK の民族的影響を第 III 相試験の成績を基に検討した。日本人 SLE 患者（BEL113750 試験）の血清中ベリムマブ濃度（実測値）は、外国人 SLE 患者（BEL110751 及び BEL110752 試験）における血清中ベリムマブ濃度（実測値）の範囲内であった。更に、母集団 PK 解析の結果、10 mg/kg 投与後の日本人 SLE 患者の推定値と外国人 SLE 患者の推定値の間に顕著な差はなかった（表 2.5.3.1-6）。

表 2.5.3.1-6 ベリムマブ 10 mg/kg 静脈内投与後*の定常状態の PK パラメータ推定値（日本人と外国人 SLE 患者の比較）

PK パラメータ	日本人 (n=39)[1]	外国人 (n=563)[2]
Cmax, ss (μg/mL)	275 (221, 355)	308 (168, 576)
Cmin, ss (μg/mL)	48.2 (17.7, 102)	46.2 (3.82, 224)
AUC0-τ (day•μg/mL)	2660 (1800, 4256)	2809 (937, 8676)
Vss (mL)	5138 (4360, 6039)	5241 (2170, 8657)
t1/2,β (days)	20.3 (10.2, 32.3)	18.1 (6.35, 40)
CL (mL/day)	201 (101, 361)	232 (69, 630)

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
幾何平均値（範囲）
1: BEL113750 試験
2: BEL110751 及び BEL110752 試験
Data source: 2016N291332_00 Table 6

また、日本人及び外国人の SLE 患者にベリムマブの 1、10 mg/kg を単回静脈内投与したときの PK パラメータにも顕著な差は認められなかった（2.5.3.1.1）。

したがって、SLE 患者にベリムマブを静脈内投与したときの PK に明らかな民族差はないと考えられた。

2.5.3.2. 曝露量－反応性の評価

静脈内投与の臨床試験成績を用いた母集団 PK/薬力学（PD）の解析は実施していない。

2.5.4. 有効性の概括評価

ベリムマブ静脈内投与の有効性を検討した臨床試験を表 2.5.4-1 に示す。有効性の主要な成績は、疾患活動性のある自己抗体陽性の全身性エリテマトーデス（SLE）患者を対象とした第 III 相の BEL110751 試験（旧番号：HGS1006-C1056）、BEL110752 試験（旧番号：HGS1006-C1057）及び BEL113750 試験の 3 試験の成績とした。BEL110751 及び BEL110752 試験は、米国及び欧州の承認申請時に作成した 52 週時の併合データ（BEL110751+ BEL110752 試験併合解析）も利用した。日本人を対象としたベリムマブの有効性は、北東アジアで実施した国際共同試験である BEL113750 試験の日本人集団（日本の医療機関で組み入れられた被験者）の有効性成績を用いて検討した。第 III 相試験の主要な評価時点はいずれも 52 週時であるが、BEL110751 試験は 76 週時の結果も評価した。

第 II 相の LBSL02 試験も有効性の評価に用いた。LBSL02 試験は第 III 相試験の試験デザインと大きな相違点（被験者集団、有効性の主要評価項目、SLE の標準治療の規定）があるため 52 週時の併合データには含めていない。本概括評価では、第 III 相試験のデザイン設定の根拠となったデータを評価した。

長期継続投与試験［BEL114333 試験、BEL113750 試験オープンラベル期、BEL112626（旧番号：LBSL99）、BEL112233（旧番号：HGS1006-C1066）及び BEL112234 試験（旧番号：HGS1006-C1074）］は長期安全性を主に評価した非対照のオープンラベル試験である。BEL112234 試験（最長で 7 年以上投与：中間解析）は臓器障害に関する結果［Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index（SLICC 障害指数）］を、BEL112233 試験（最長で 7 年以上投与）は有効性（SLICC 障害指数を含む）及びバイオマーカーの結果を、BEL112626 試験（最長で 11 年以上投与）は有効性（SLICC 障害指数を含まない）及びバイオマーカーの結果を提示する。BEL114333 試験、BEL113750 試験オープンラベル期は、申請時点で有効性の結果は得られていない。

表 2.5.4-1　ベリムマブ静脈内投与の有効性を検討した臨床試験

試験番号 実施国 評価／参考	試験デザイン	対象患者、投与方法（被験薬、投与方法、投与経路、投与期間）	被験者数[1] 登録／完了／実施中	試験の進行状況
比較対照試験				
LBSL02 米国、カナダ 評価	第 II 相 多施設共同 プラセボ対照 無作為化 二重盲検 並行群間	二重盲検期：疾患活動性を有する SLE 患者を対象に、ベリムマブ 1、4、10 mg/kg 又はプラセボを Day 0、14、28、その後 28 日間隔で 52 週時まで静脈内投与する。 継続投与期：ベリムマブ 10 mg/kg（又は二重盲検期で効果が認められた用量）を 28 日間隔で 76 週時まで静脈内投与する。	二重盲検期 1 mg/kg-iv 群 114/87/－ 4 mg/kg-iv 群 111/94/－ 10 mg/kg-iv 群 111/90/－ プラセボ iv 群 113/93/－ 継続投与期 345/321/－	完了
BEL110751 （旧番号：HGS1006-C1056） 欧州、北米、ラテンアメリカ 評価	第 III 相 多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間	自己抗体陽性で疾患活動性を有する SLE 患者を対象に、ベリムマブ 1、10 mg/kg 又はプラセボを Day 0、14、28、その後 28 日間隔で 72 週時まで静脈内投与する。	52 週時 1 mg/kg-iv 群 271/216/－ 10 mg/kg-iv 群 273/209/－ プラセボ iv 群 275/205/－ 76 週時 1 mg/kg-iv 群 271/199/－ 10 mg/kg-iv 群 273/191/－ プラセボ iv 群 275/186/－	完了
BEL110752 （旧番号：HGS1006-C1057） アジア太平洋地域、ラテンアメリカ、東欧 評価	第 III 相 多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間	自己抗体陽性で疾患活動性を有する SLE 患者を対象に、ベリムマブ 1、10 mg/kg 又はプラセボを Day 0、14、28、その後 28 日間隔で 48 週時まで静脈内投与する。	1 mg/kg-iv 群 288/240/－ 10 mg/kg-iv 群 290/241/－ プラセボ iv 群 287/226/－	完了
BEL113750 （二重盲検期） 日本、韓国及び中国 評価	第 III 相 多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間	自己抗体陽性で疾患活動性を有する SLE 患者を対象に、ベリムマブ 10 mg/kg 又はプラセボを Day 0、14、28、その後 28 日間隔で 48 週時まで静脈内投与する。	10 mg/kg-iv 群 470/388/－ プラセボ iv 群 235/179/－	完了
長期継続投与試験				
BEL113750 試験オープンラベル期及び BEL114333 試験併合 日本、韓国及び中国 評価	第 III 相 多施設共同 非無作為化 非対照 非盲検 継続試験	BEL113750 試験の二重盲検期を完了した被験者、BEL112341 試験を完了した日本人被験者を対象に、ベリムマブ 10 mg/kg を 28 日間隔で静脈内投与する。	564/－/382	実施中 [redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ

試験番号 実施国 評価／参考	試験デザイン	対象患者、投与方法（被験薬、投与方法、投与経路、投与期間）	被験者数[1] 登録／完了／実施中	試験の進行状況
BEL112626 （旧番号：LBSL99） 米国、カナダ 参考	第 IIb 相 多施設共同 非無作為化 非対照 非盲検 継続試験	LBSL02 試験を完了した被験者を対象に、ベリムマブ 10 mg/kg を 28 日間隔で静脈内投与する。	[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時 296/－/130 完了時 296/96/－	完了
BEL112233 （旧番号：HGS1006-C1066） 米国 参考	第 IIIb 相 多施設共同 非無作為化 非対照 非盲検 継続試験	BEL110751 試験を完了した米国の被験者を対象に、ベリムマブ 10 mg/kg を 28 日間隔で静脈内投与する。	[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時 268/－/170 完了時 268/140/－	完了
BEL112234 （旧番号：HGS1006-C1074） カナダ、欧州、ロシア、ラテンアメリカ及びアジア太平洋地域 参考	第 IIIb 相 多施設共同 非無作為化 非対照 非盲検 継続試験	BEL110751 試験を完了した米国以外の被験者、BEL110752 試験を完了した被験者を対象に[2]、ベリムマブ 10 mg/kg を 28 日間隔で静脈内投与する。	735/209/173	実施中 [redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ

1. BEL113750 試験は Safety 集団、その他の試験は MITT 集団。なお、BEL113750 試験の MITT 集団（登録/完了）の被験者数は、10 mg/kg-iv 群 451/372 例、プラセボ iv 群 226/170 例であった。
2. 当初は BEL112232 試験の被験者は BEL112234 試験に移行する計画ではなかったが、治験実施計画書を改訂し、メキシコの 1 施設の継続被験者（5 例）のみが BEL112234 試験に移行した。

本概括評価では、海外 2 試験（BEL110751 及び BEL110752 試験）の個々の試験結果及び併合解析の結果でベリムマブ 1 mg/kg 及び 10 mg/kg 投与の有効性を評価した。更に BEL113750 試験の日本人と全体集団（北東アジア人）のベリムマブ 10 mg/kg 投与の結果を BEL110751+BEL110752 試験併合解析の結果と比較することで、日本人の SLE 患者におけるベリムマブ 10 mg/kg 静脈内投与の有効性を検討した。

2.5.4.1. 試験デザイン

評価資料の 4 試験（LBSL02、BEL110751、BEL110752 及び BEL113750 試験）はいずれも、SLE 患者を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験である。第 I 相試験（LBSL01 試験）の結果に基づき投与開始後速やかに血中濃度を定常状態に到達させるため、プラセボ又はベリムマブを 0、14、28 日目、それ以降は 28 日毎に静脈内投与した。BEL110751 及び BEL110752 試験では、ベリムマブの用量は 1 又は 10 mg/kg とした。BEL110751 及び BEL110752 試験の結果に基づき BEL113750 試験ではベリムマブの用量を 10 mg/kg のみとした。評価資料を対象とした重要な試験デザインの比較を表 2.7.3.1-3 に示す。いずれの試験も、試験期間を通して有効性（表 2.7.3.1-4）、バイオマーカー（表 2.7.3.1-6）、安全性及び薬物動態（PK）を評価した。LBSL02、BEL110751 及び BEL110752 試験では、患者報告アウトカム（表 2.7.3.1-5）も評価した。

長期継続投与試験（BEL114333 試験、BEL113750 試験オープンラベル期、BEL112626、BEL112233 及び BEL112234 試験）は非対照試験であり、オープンラベルでベリムマブを 28

日毎に静脈内投与した。試験期間を通してベリムマブの長期安全性を評価し、有効性及びバイオマーカーを探索的に評価した。ただし、BEL112234 試験では長期安全性と共に臓器障害（SLICC 障害指数を用いた評価）のみを評価した（表 2.7.3.1-7）。

以下の項では、第 II 相試験のデータをもとに第 III 相試験の仮説を設定した経緯を要約後、第 III 相試験における対象患者集団、層別化、SLE の標準治療の規定並びに有効性の主要評価項目及び解析手法を考察する。各試験の詳細なデザインは 2.7.3.1.2 に記載した。

2.5.4.1.1. 仮説設定の経緯

本項では LBSL02 試験の Post-hoc 解析の結果に基づき、第 III 相試験の仮説を設定した経緯をまとめる。LBSL02 試験の事前に計画された評価項目の結果を含む詳細は、2.7.3.2.1.1. 及び 2.7.3.3.2.1.に記載した。

LBSL02 試験では主要評価項目［24 週時の Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment SLE Disease Activity Index（SELENA SLEDAI）スコアのベースラインからの変化率及び 52 週間において最初に SLE Flare Index（SFI）flare が発現するまでの時間］は達成されなかった。LBSL02 試験では疾患活動性及び有効性の評価基準のデータを用いて広範で探索的な Post-hoc 解析を実施した。Post-hoc 解析の結果、ベースラインに自己抗体［抗核抗体（ANA）及び／又は抗 2 本鎖 DNA 抗体（抗 dsDNA 抗体）］陽性の被験者（全試験対象集団全体の 72%）では、ベリムマブ投与により 52 週時に SLE の疾患活動性が改善することが示唆された。更に、探索的な解析で SLE 疾患活動性及び有効性の評価項目の様々な組み合わせを検討した結果、複合評価項目である SLE responder index（SRI）レスポンダー率（2.5.4.2.1.）が設定された。自己抗体陽性の被験者（プラセボ iv 群 86 例及びベリムマブ iv 併合 235 例）を対象に SRI レスポンダー率を評価した結果、プラセボ iv 群（29.1%）と比べてベリムマブ iv 併合群（46.0%）で統計学的に有意に高い SRI レスポンダー率が示された（p=0.0058）。

LBSL02 試験から、SLE 患者を対象とした第 III 相試験のデザイン設定の根拠となる有用な情報が得られた。ベリムマブの明らかな用量反応性は第 II 相の LBSL02 試験では確認されなかったが、自己抗体陽性の被験者において 52 週時の SELENA SLEDAI スコアのベースラインからの減少率がベリムマブで大きくなることが示された。更にベリムマブ 10 mg/kg-iv 群では 1 mg/kg-iv 群と比べて、より早期から効果が得られる可能性が示唆され、ステロイドの減量傾向がより大きい傾向も認められた。また、標準治療にベリムマブを追加投与した時の安全性はプラセボと同様に良好であり、有害事象及び重篤な有害事象の発現率に用量依存的な増加は見られなかった（2.7.6. LBSL02 試験）。このため、第 III 相試験の対象集団は自己抗体陽性の被験者とし、ベリムマブの用量は 1 mg/kg 及び 10 mg/kg に、主要評価項目は 52 週時の SRI レスポンダー率と設定した。

2.5.4.1.2. 対象患者

第 III 相試験には、米国リウマチ学会（ACR）基準[Tan, 1982]に基づき SLE と臨床診断され、自己抗体陽性（ANA 力価 80 倍以上及び／又は抗 dsDNA 抗体 30 IU/mL 以上、割付け前に 2 回陽性を確認）で疾患活動性を有する SLE 患者（18 歳以上）を組み入れた。疾患活動

性は、スクリーニング時の SELENA SLEDAI スコアで規定した。ベースライン時に SELENA SLEDAI スコアが低下した場合も主要評価項目が評価可能なスコア（ベースラインに 4 点以上）が維持されるよう、BEL110751 及び BEL110752 試験の組入れ基準は 6 点以上と規定し、更に BEL113750 試験では 8 点以上に引き上げた。自己抗体陽性の SLE 患者を対象集団として設定した根拠は、第 II 相の LBSL02 試験の Post-hoc 解析の結果に基づいている。LBSL02 試験の Post-hoc 解析でベリムマブに対する反応がベースラインに自己抗体陰性の被験者より自己抗体陽性の被験者で高いことが確認され、更に SLE 患者の大半が ANA 陽性であることも考慮し、第 III 相試験では自己抗体陽性の SLE 患者を組入れ対象とした（2.5.4.1.1.）。その結果、B 細胞の活性化による自己抗体の産生異常を伴う SLE 症状を有する患者を組み入れることが可能となった。これら第 III 相試験に組み入れられた被験者は、SLE 患者を幅広く代表する集団である。なお、ANA 及び抗 dsDNA 抗体検査は SLE 診断のため日常的に臨床上広く利用されており、抗 dsDNA 抗体検査は疾患活動性及び治療反応性のモニタリングにも用いられている。

2.5.4.1.3. 層別因子

第 III 相試験では、無作為化の層別因子にスクリーニング時の SELENA SLEDAI スコア（BEL110751 及び BEL110752 試験：6～9 点 vs. 10 点以上、BEL113750 試験：8～9 点 vs. 10 点以上）を設定した。静脈内投与の第 II 相試験（LBSL02 試験）の Post-hoc 解析において、自己抗体陽性の被験者集団では自己抗体陰性の被験者集団に比べてベースライン時の疾患活動性が高く、SELENA SLEDAI スコアの平均値は 9.9 点であった。そのため、中等度～高度の疾患活動性の被験者（特に、SELENA SLEDAI スコアが 10 点以上の被験者）を均等に割付けるために設定した。その他の層別因子は、第 III 相試験間で相違がある。BEL110751 及び BEL110752 試験では、スクリーニング時の尿蛋白値（2 g/24 hr 未満 vs. 2 g/24 hr 以上）及び人種［アフリカ系の子孫又はアメリカ先住民の子孫（AIA）vs. その他の人種］を層別因子に加えた。人種は SLE 患者における疾患の重症度及び転帰の重要な因子であるとの報告があったため[Fernandez 2007; Manzi 2009]、尿蛋白値は 2 g/24 hr 以上は臨床上問題となる値であり、持続する可能性が高く活動性腎炎を併発している割合も高いと考えられたため[Cameron, 1999; Mosca, 2002; Tumlin, 2008]設定した。BEL113750 試験では、BEL110751 及び BEL110752 試験の 52 週時の SRI レスポンスの予測因子を探索するためのロジスティック回帰分析（2.5.4.3.9.5.）でベースラインの重要な因子として特定された補体値（C3 及び／又は C4 低値 vs. その他）を層別因子に加え、特定されなかった尿蛋白値は層別因子に含めなかった。また、BEL113750 試験は国（日本 vs. 韓国 vs. 中国）も層別因子とした。

2.5.4.1.4. SLE の標準治療の規定

治験薬投与開始前

第 II 及び III 相試験では、治験薬の投与開始 30 日以上前から以下の SLE の標準治療（単独又は併用）を安定的に受けている被験者に、ベリムマブ又はプラセボを追加投与することとした。

- ステロイド（他の SLE 治療との併用療法：0～40 mg/日、単剤療法：第 III 相試験では 7.5～40 mg/日、LBSL02 試験では 5～40 mg/日。Prednisone 換算）
- 抗マラリア薬
- 免疫抑制療法（メトトレキサート、アザチオプリン、レフルノミド又はミコフェノール酸等）。第 III 相試験では、その他の免疫抑制剤（カルシニューリン阻害薬、シロリムス、経口シクロホスファミド、6-メルカプトプリン、サリドマイド等）の併用も可とした。
- 非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）

治験薬投与開始後

第 II 相試験では全期間にわたり、一部の薬剤を除いた SLE の標準治療の変更が可能であった。基礎となる標準治療が十分に管理されていないと、治験薬の有効性の評価は困難となる。このため、第 III 相試験では治験薬投与中の標準治療を包括的に管理した。

第 III 相試験の SLE の標準治療の規定方法を図 2.5.4-1 に示す。ステロイドは、最初の 6 ヵ月間は増量が可能であったが、それ以降は規定を強化した。抗マラリア薬は、16 週時以降の開始又は増量を禁止した。免疫抑制剤では、治験薬の投与中は開始を禁止し、16 週時以降は増量を禁止した。NSAID は、44 週時以降の開始を禁止した。この他に、生物学的製剤、免疫グロブリン静脈内投与、シクロホスファミド静脈内投与及び血漿交換療法は併用禁止とした。

BEL110751 及び BEL110752 試験では、アンジオテンシン変換酵素阻害薬及びヒドロキシメチルグルタリル-CoA（HMG-CoA）還元酵素阻害薬の新たな開始を禁止した。しかし母集団 PK 解析の結果（2.7.2.3.1.3.11.）から試験の評価に影響しないと判断されたため、BEL113750 試験実施中に治験実施計画書を改訂し標準治療の規定対象外とした。

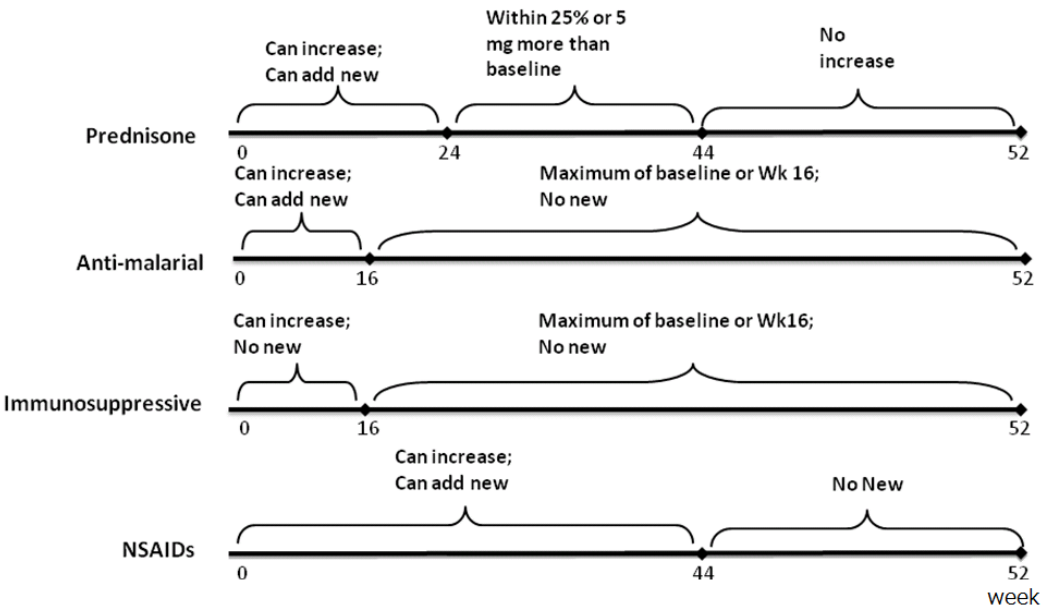


図 2.5.4-1　　SLE の標準治療の規定（第 III 相の静脈内投与試験）

Prednisone: ステロイド

SLE の標準治療の規定を超えた変更が行われた場合は、有効性の主要評価項目及びほとんどの副次評価項目で Treatment failure と判定し、治験薬の投与を中止することとした。ベリムマブによる疾患活動性への効果を評価するために、特に試験後半の免疫抑制剤及びステロイド等の変更制限は重要と考えられる。ただし、SLE の標準治療薬の減量又は中止に関しては、試験期間中いつでも可能とした。一方で、ステロイドの性急又は急激な減量はベリムマブによる効果の評価に影響を与えると同時に SLE flare を引き起こす可能性も考えられた。治験実施計画書ではステロイドの減量方法は規定せず臨床所見に基づき行うこととし、被験者の疾患活動性の改善が 8 週間以上持続しない限り推奨しなかった。

2.5.4.2.　　有効性の評価方法

2.5.4.2.1.　　主要評価項目

第 III 相試験の有効性の主要評価項目は、52 週時の SRI レスポンダー率とした。SRI は、SLE の疾患活動性の評価として広く認められ確立されている 3 つの基準［SELENA SLEDAI、British Isles Lupus Assessment Group Index（BILAG）、医師による全般的評価（PGA）］から成る、複合評価項目である。SRI は、全般的な悪化や新たな臓器系病変の悪化を伴わない、臨床的に意義のある疾患活動性の低下を評価する、頑健性のあるレスポンダーインデックスである[Furie, 2009]。SRI レスポンスは、臨床的、血清学的及び医師の診断に基づく改善を伴うため、全般的に治療効果が認められたことを示す[Furie, 2014]。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。

- 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

SRI は、第 II 相の LBSL02 試験のデータに基づき設定した（2.5.4.1.1.）。SELENA SLEDAI スコアの減少は、各臓器系の症状の軽減ではなく消失を意味しており、臨床的意義は高い。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[Petri, 1991; Petri, 1999]、4 点以上の減少は改善と定義されている[Gladman, 2000]。これらの報告から、SLE 症状の改善と考えられる SELENA SLEDAI スコアの 4 点以上の減少を構成要素の 1 つに設定した。同時に他の病態が悪化していないことを確認するため、BILAG（特定の臓器の悪化がないことを評価）及び PGA（全般的な悪化を伴わないことを評価）を指標に加えた。国際共同試験において SLE の疾患活動性の評価の一貫性を確保するため、治験責任医師又は分担医師を対象に疾患活動性の評価トレーニングを実施した。主要評価項目とその設定根拠の詳細は 2.7.3.1.3.6.1.に記載した。

第 III 相試験の主要評価項目（52 週時の SRI レスポンダー率）は、ロジスティック回帰モデルを用いて 52 週時の SRI レスポンダー率をプラセボ iv 群と 1 mg/kg-iv 群間及びプラセボ iv 群と 10 mg/kg-iv 群間で比較した。共変量は、投与群及びベースラインの層別因子（2.5.4.1.3.）とした。ただし BEL113750 試験の日本人集団（60 例）を対象とした解析では、小規模な部分集団では共変量の不均衡が起こる可能性があるため共変量による調整は行っていない。解析対象集団は、無作為化され治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者集団［Modified intention-to-treat（MITT）集団］とした。52 週時の主要解析では、52 週時（Day 364）来院より前に試験を中止した被験者、52 週時来院の前後 28 日以内に来院しなかった被験者、52 週時来院より前に併用禁止薬の投与を受けた、又は SLE 治療の規定を超えた変更を行った被験者を Treatment failure と判定しノンレスポンダーとして取り扱った。有効性の主要解析のその他の詳細は 2.7.3.1.3.6.1.1.に記載した。主要評価項目の感度分析（2.7.3.1.3.6.1.2.）及びサブグループ解析（2.7.3.1.3.6.1.3.）も実施した。

2.5.4.2.2. 副次評価項目

第 III 相試験の主要な副次評価項目を表 2.5.4-2 に示す。その他の副次評価項目として、SFI 及び BILAG で定義した SLE flare 率、SLE flare が発現するまでの時間、SELENA SLEDAI スコア及び BILAG スコアの推移、ステロイドの増量／減量、SLICC 障害指数、免疫抑制剤の使用、患者報告アウトカム等も評価した（2.7.3.1.3.6.2.2.）。

副次評価項目の解析では、いずれの統計学的検定も両側検定とし、全体の有意水準は 0.05 とした。BEL110751 及び BEL110752 試験では多重比較の調整は行わなかった。BEL113750 試験では、多重比較による第 1 種の過誤をコントロールするため、事前に規定した順序に従い統計学的な有意性を解釈することとした。副次評価項目の解析手法の詳細は 2.7.3.1.3.6.2.に記載した。

表 2.5.4-2　主要な副次評価項目の一覧（第 III 相試験）

		BEL110751 BEL110752	BEL113750
疾患活動性	52 週時に SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善した被験者の割合	○	○
	52 週時の SRI 7 レスポンダー率 [1]	Post-hoc (BEL110751 のみ [2])	○
	24 週時の PGA スコアのベースラインからの平均変化量及び変化率	○	-[3]
	76 週時の SRI レスポンダー率 [4]	○ (BEL110751 のみ)	-
ステロイド減量 [5]	52 週間において、ステロイドを 7.5 mg/日以下及び／又はベースラインから 50%以上減量できた日数	Other	○
	40～52 週時を通してステロイド 1 日平均投与量がベースラインから 25%以上減量かつ 7.5 mg/日以下にできた被験者の割合	○	Other
SLE flare	52 週間において、最初に重度 SLE flare が発現するまでの時間 [6]	Other	○
患者報告アウトカム	24 週時の SF-36 の身体的健康サマリースコアのベースラインからの平均変化量	○	-

○: 主要な副次評価項目、Other:その他の副次評価項目、Post-hoc: 事後解析
1. SELENA SLEDAI スコアが 7 点以上改善、PGA の悪化なし、及び 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 つ以上ない被験者を SRI 7 レスポンダーと定義した。
2. 併合解析において、52 週時の SRI7 レスポンダー率を BEL110752 試験でも評価した。
3. その他の副次評価項目として「52 週間の PGA スコアのベースラインからの平均変化量及び変化率」を設定した。
4. SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善、PGA の悪化なし、及び 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 つ以上ない被験者を SRI レスポンダーと定義した。
5. ステロイド投与量がベースラインに 7.5 mg/日を超えていた被験者を対象とした。
6. SLE flare は SFI により定義した。

併合解析

個々の試験データよりも検出力を高めるため、BEL110751 及び BEL110752 試験を併合した Post-hoc 解析を実施した。BEL110751 及び BEL110752 試験はほぼ同一の試験デザインのため併合解析は適切であると考えた。特に併合解析の有用性の高い評価項目は、発現率の低かった重度 SLE flare の解析、及び一部の被験者を解析対象としたステロイド投与量の解析（ベースラインのステロイド 1 日平均投与量が 7.5 mg/日超又は 7.5 mg/日以下の被験者のみを対象）である。併合解析では、2 試験間のばらつきの可能性を制御するため、共変量に試験（BEL110751 試験 vs. BEL110752 試験）を追加した。

2.5.4.2.3. バイオマーカー

SLE のバイオマーカーとして、免疫グロブリン、自己抗体、補体（C3 及び C4）及び B 細胞サブセット等を評価した（B 細胞サブセットは BEL110751 試験及び BEL113750 試験の日本の実施施設のみで評価）。

2.5.4.3. 有効性の結果

2.5.4.3.1. 治験対象集団

第 III 相試験の有効性の解析対象集団（MITT 集団）を表 2.5.4-3 に示す。無作為化され、治験薬の投与を 1 回以上受けた合計 2361 例が MITT 集団とされた。BEL113750 試験の MITT 集団のうち、日本人は 60 例であった。なお、BEL113750 試験では、中国の 1 施設で原資料及び疾患評価に関連する不適切な事例が判明したため（2.5.1.7.）、有効性の解析対象集団である MITT 集団から当該施設の被験者（28 例）を除外したが、安全性の解析対象集団である Safety 集団（バイオマーカーの評価にも利用）には含めた。

表 2.5.4-3 有効性の解析対象とした被験者数
（BEL110751、BEL110752 及び BEL113750 試験：MITT 集団）

試験	プラセボ群	1 mg/kg-iv 群	10 mg/kg-iv 群
BEL110751	275	271	273
BEL110752	287	288	290
BEL110751+110752 併合	562	559	563
BEL113750	226	-	451
日本人集団	21	-	39

Data Source: IV-ISE TA30.3, BEL110751 FCSR T4.1_W76, BEL113750 Table 1.04, Table 7.04

ベースラインの人口統計学的特性

第 III 相試験の被験者のほとんどが、45 歳以下の若年女性であった。若年女性は SLE 患者を代表する患者集団である。第 III 相試験は標準的な SLE 治療を受けている自己抗体陽性で疾患活動性を有する SLE 患者を対象に実施した。この対象患者が、市販後にベリムマブの適応となる患者集団を代表していると考えられた。

試験実施地域に依存して人種の構成は各試験で異なっていた。BEL110751 試験は主に米国と西欧で実施され、被験者の大部分が白人（69.5%）であった。BEL110752 試験は主にラテンアメリカ、アジア及び東欧で実施され、被験者はアジア人（37.8%）とアラスカ先住民又はアメリカインディアン（32.3%）が多かった（表 2.7.3.3-2）。なお、BEL110751 及び BEL110752 試験に含まれるアジア人の大半は、東アジア人であった。北東アジアで実施した BEL113750 試験では、被験者の大部分が東アジア人（88.3%）であり日本人は 9.5%であった（表 2.7.3.3-5）。米国で登録された被験者が 50%を超えている BEL110751 試験では黒人－アフリカ系アメリカ人が 14.4%含まれていたが、BEL110752 試験では 3.5%、BEL113750 試験では 0%であった。

被験者の体格は試験間で異なり、BEL113750 試験の日本人集団及び全体集団（北東アジア人）では BEL110751 及び BEL110752 試験と比べて体重が軽く、Body mass index（BMI）が低値であった。しかしベリムマブの静脈内投与は体重に応じた用量を投与するため、体格の差異が評価に影響を及ぼすことはないと予測される（2.7.3.3.1.1.）。

ベースラインの疾患活動性

ベースラインの疾患活動性の各指標、尿蛋白値及びバイオマーカーの結果から、BEL110751 試験の被験者の SLE の疾患活動性は BEL110752 試験よりも低い一方で、臓器系

病変のある被験者の割合は高いことが示された。また、BEL113750 試験の被験者の疾患活動性の各指標、尿蛋白値及びバイオマーカーは、全般的に BEL110751+BEL110752 試験併合集団と同様であった。BEL113750 試験の日本人集団のベースラインの疾患特性では一部数値的な差異は認められたが、全体集団（北東アジア人）、BEL110751+BEL110752 試験併合集団とも概ね一致していた。また、各試験の投与群間では、BEL110751 試験のベリムマブの各用量群、特に 10 mg/kg-iv 群の疾患活動性がプラセボ iv 群又は 1 mg/kg-iv 群と比べて低い傾向が見られた点を除き、全般的に群間の疾患活動性は同様であった（2.7.3.3.1.2.1.）。

ベースラインの臓器系病変

ベースラインによく見られた臓器系病変（全体で 10%以上の被験者に認められた BILAG カテゴリーA 又は B の臓器系）は、BEL110751+BEL110752 試験併合集団では「筋骨格系」（59.9%）、「粘膜皮膚系」（58.8%）、「血液異常」（16.2%）、「腎症」（10.6%）及び「一般的全身症状」（10.9%）であった。BEL113750 試験の全体集団（北東アジア人）では「粘膜皮膚系」（48.9%）、「筋骨格系」（27.0%）、「腎症」（25.0%）、「血液異常」（21.2%）及び「血管炎」（13.0%）、日本人集団では「粘膜皮膚系」（61.7%）、「筋骨格系」（56.7%）、「腎症」（16.7%）、「血管炎」（16.7%）及び「血液異常」（10.0%）であった。これらの臓器系病変は一般的な SLE 患者集団で典型的な症状である[Hay, 1993; Gordon, 2003]。ベースラインの臓器障害の全般的な特性は SELENA SLEDAI スコアによる評価でも同様であった（2.7.3.3.1.2.2.）。

ベースラインの SLE 治療薬

日本を含め世界各国で使用されている主な SLE 治療薬は、ステロイド、免疫抑制剤（細胞毒性薬、免疫抑制又は調節剤）、抗マラリア薬（ヒドロキシクロロキン等）及び NSAID の 4 種類に分類される。BEL110751 及び BEL110752 試験間で認められた最も大きな差はベースラインにステロイドの投与を受けていた被験者の割合であり、BEL110751 試験（76.1%）と比べて BEL110752 試験（96.0%）で高かった。BEL113750 試験でステロイドの投与を受けていた被験者の割合は日本人集団（100%）及び全体集団（北東アジア人）（98.4%）で同様であり、BEL110751+BEL110752 試験併合集団では 86.3%であった。ステロイドの平均投与量（プラセボ iv 群及び 10 mg/kg-iv 群）は、同程度であった BEL113750 試験の日本人集団（11.49 mg/日及び 9.83 mg/日）及び BEL110751+BEL110752 試験併合集団（10.7 mg/日及び 10.9 mg/日）と比べて、全体集団（北東アジア人）（17.15 mg/日及び 16.03 mg/日）で多かった。BEL113750 試験の 10 mg/kg-iv 群では、低用量（0 mg/日超～7.5 mg/日以下）のステロイドの投与を受けていた被験者の割合が、BEL110751+BEL110752 試験併合集団（27.4%）と同程度であった全体集団（北東アジア人）（20.2%）と比べて日本人集団（41.0%）で高かった。

ベースラインに免疫抑制剤の投与を受けていた被験者の割合は、BEL110752 試験（42.2%）と比べて BEL110751 試験（55.6%）の方が高かった。BEL113750 試験で免疫抑制剤投与を受けていた被験者の割合は全体集団（北東アジア人）（64.7%）及び日本人集団（76.7%）で更に高かった。

いずれの試験も大半の被験者が抗マラリア薬の投与を受けていたが、日本で抗マラリア薬の SLE 適応が承認されたのは BEL113750 試験の日本人被験者が試験を完了した後であった。そのため、BEL113750 試験の日本人集団で抗マラリア薬の投与を受けていた被験者はいなかった（2.7.3.3.1.2.3.）

まとめ

人口統計学的特性及び疾患特性は、第 III 相の 3 試験及び BEL113750 試験の日本人集団において概ね同様であった。一部の疾患活動性及びベースラインの SLE 治療薬に差異が認められたが、有効性の主要評価項目（SRI レスポンダー率）の結果の比較には大きな影響はないと予測された。ただし、特定の副次評価項目の結果の解釈の際には考慮が必要と考えられる。

2.5.4.3.2. SRI レスポンダー率

2.5.4.3.2.1. 主要解析

第 III 相試験の有効性の主要評価項目は、52 週時の SRI レスポンダー率であった。SLE の標準治療にベリムマブ 10 mg/kg を追加投与した結果、52 週時の SRI レスポンダー率においてベリムマブ 10 mg/kg-iv 群のプラセボ iv 群に対する優越性が 3 試験で一貫して検証された（表 2.5.4-4 及び表 2.5.4-5）。1 mg/kg-iv 群でも、プラセボ iv 群と比べて BEL110752 試験では統計学的に有意な改善が認められ、BEL110751 試験では統計学的有意差は示されなかったが数値的な改善は認められた。また、52 週時の SRI レスポンダー率は、両試験ともベリムマブ 10 mg/kg-iv 群が 1 mg/kg-iv 群に比べて数値的に高かった（2.7.3.3.2.2.1.1.1.）。

BEL113750 試験の日本人集団では 10 mg/kg-iv 群の 52 週時の SRI レスポンダー率はプラセボ iv 群と比べて数値的に高かった（未調整オッズ比 2.57、95%信頼区間：0.78～8.47）。小規模な日本人集団の結果では統計学的有意には達しなかったが、その結果は全体集団（北東アジア人）での統計学的有意なオッズ比（調整済みオッズ比 1.99、95%信頼区間：1.40～2.82、p=0.0001）との一貫性が見られた。更に、日本人集団及び全体集団（北東アジア人）での結果と、BEL110751+BEL110752 試験併合データ（調整済みオッズ比 1.68、95%信頼区間：1.32～2.15、p<0.0001）との一貫性も確認された（2.7.3.3.2.2.1.1.2.）。

主要評価項目の結果の解釈において重要な点は、SRI レスポンダーの構成要素である SELENA SLEDAI スコアのレスポンス基準（4 点以上の減少）は単なる症状の改善ではなく特定の臓器系における疾患活動性の症状消失を意味している点である。更に 2 つの構成要素（BILAG 及び PGA）で個々の臓器系の悪化又は全般的な被験者の健康状態の悪化を伴わないことも確認されていることから、SRI レスポンダー率により示されたベリムマブの治療効果の臨床的意義は高いと考えられた。

表 2.5.4-4　52 週時の SRI レスポンダー率（BEL110751 及び BEL110752 試験：MITT 集団）

	BEL110751			BEL110752			BEL110751+BEL110752 併合		
	プラセボ iv 群 N=275	1 mg/kg-iv 群 N=271	10 mg/kg-iv 群 N=273	プラセボ iv 群 N=287	1 mg/kg-iv 群 N=288	10 mg/kg-iv 群 N=290	プラセボ iv 群 N=562	1 mg/kg-iv 群 N=559	10 mg/kg-iv 群 N=563
SRI レスポンダー, n (%)	92 (33.5)	110 (40.6)	118 (43.2)	125 (43.6)	148 (51.4)	167 (57.6)	218 (38.8)	258 (46.2)	285 (50.6)
プラセボ iv 群との差, %	-	7.14	9.77	-	7.83	14.03	-	7.36	11.83
プラセボ iv 群とのオッズ比（95% CI）[1]	-	1.36 (0.95, 1.94)	1.54 (1.08, 2.19)	-	1.55 (1.10, 2.19)	1.83 (1.30, 2.59)	-	1.41 (1.10, 1.80)	1.68 (1.32, 2.15)
p 値 [1]	-	0.0889	0.0167	-	0.0129	0.0006	-	0.0060	<0.0001
試験間交互作用の p 値 [2]	-	-	-	-	-	-	-	0.6366	0.5579

Data Source: IV-ISE T24, BEL110751 FCSR TE1.1_W76

Dropout = failure 解析

注: BEL110751 試験の個々の試験結果（52 週時）として最終解析結果を示す。なお、BEL110751+BEL110752 併合には BEL110751 試験の中間解析の結果が含まれている。

1. ベリムマブの各用量群とプラセボ iv 群を比較したロジスティック回帰分析。個々の試験の共変量は、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/24 hr 未満 vs. 2 g/24 hr 以上）及び人種（AIA vs. その他）を含めた。併合解析の共変量には、試験も加えた。

2. 脚注 1 のモデルに治療と試験との交互作用を加えた回帰分析。

表 2.5.4-5　52 週時の SRI レスポンダー率（BEL113750 試験、BEL110751+BEL110752 試験併合：MITT 集団）

	BEL113750				BEL110751+BEL110752 併合	
	日本人		全体（北東アジア人）			
	プラセボ iv 群 N=21	10 mg/kg-iv 群 N=39	プラセボ iv 群 N=226	10 mg/kg-iv 群 N=451	プラセボ iv 群 N=562	10 mg/kg-iv 群 N=563
52 週時の評価例数 [1], n	20	39	217	446	-	-
SRI レスポンダー, n (%)	5 (25.0)	18 (46.2)	87 (40.1)	240 (53.8)	218 (38.8)	285 (50.6)
プラセボ iv 群との差, %	-	21.15	-	13.72	-	11.83
プラセボ iv 群とのオッズ比（95% CI）[2,3]	-	2.57 (0.78, 8.47)	-	1.99 (1.40, 2.82)	-	1.68 (1.32, 2.15)
p 値 [2,3]	-	0.1204	-	0.0001	-	<0.0001

Data Source: BEL113750 CSR Table 2.01, Table 8.03, IV-ISE T24

注: BEL110751 及び BEL110752 試験では 52 週時の評価例数は集計していない。

1. BEL113750 試験では、SELENA SLEDAI スコアがベースラインに 4 点未満の被験者は SRI レスポンダーとなる可能性がないため解析から除外した。また、ベースラインの PGA スコアが欠測であった 2 例（各群 1 例）も主要評価項目の評価が不能なため、同様に解析から除外した。

2. BEL113750 試験は、投与群、国、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 及び／又は C4 低値 vs. その他）を共変量として、ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群を比較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（オッズ比は未調整）。

3. BEL110751+BEL110752 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/24 hr 未満 vs. 2 g/24 hr 以上）及び人種（AIA vs. その他）、試験を共変量として、10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群を比較したロジスティック回帰分析。

事前に計画した全ての感度分析［共変量で未調整の解析、Last observation carried forward（LOCF）解析、完了例を対象とした解析、Per-protocol 解析］の結果、第 III 相のいずれの試験でも SRI レスポンダー率はプラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群は統計学的に有意に高く、主要評価項目の結果の頑健性が確認された。更に、SELENA SLEDAI スコアの基準をより高く設定した解析（SRI 5 以上）においてもベリムマブの改善効果が認められ、SLE の標準治療にベリムマブを追加投与することでプラセボの追加投与と比べて一貫した疾患活動性の改善を示すことが確認された（2.7.3.3.2.2.1.2.）。更に、SRI レスポンスの 3 つの構成要素のうち、52 週時に SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上減少した被験者の割合は、第 III 相のいずれの試験でもプラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群の方が統計学的に有意に高かった。また、52 週時にベースラインから PGA が悪化していない被験者（スコアの増加が 0.3 点未満）の割合は、BEL110751 試験を除きプラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群で統計学的に有意に高かった。同様に、BILAG でベースラインからカテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ない被験者の割合は、BEL110751 試験を除きプラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群で統計学的に有意に高かった。BEL113750 試験の日本人集団でも、SRI の 3 つの構成要素においてプラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群で数値的に高い改善が示された（2.7.3.3.2.2.1.3.）。

2.5.4.3.2.2. 効果の推移及び持続期間

52 週時までの SRI レスポンダー率の推移

52 週時までの SRI レスポンダー率の推移を各来院時点で評価した。BEL110751 及び BEL110752 試験の SRI レスポンダー率の推移を図 2.5.4-2 に示す。BEL110752 試験では、8 週時からプラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群の SRI レスポンダー率は高くなった。プラセボ iv 群より高い SRI レスポンダー率は 52 週時まで持続し、24～52 週時には統計学的に有意な群間差が一貫して示された。BEL110751 試験の 10 mg/kg-iv 群でも同様の傾向が認められ、48 週時に統計学的な有意水準に近い p 値がプラセボ iv 群との比較において示され（p＝0.06）、52 週時に統計学的に有意な群間差が認められた。併合解析では、8 週時からプラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群の SRI レスポンダー率は高くなり、24～52 週時には統計学的に有意な群間差が一貫して示された。同様の傾向は 1 mg/kg-iv 群でも認められた（2.7.3.3.2.2.1.4.1.）。プラセボ iv 群で 24 週時以降にレスポンダー率が低下した理由は、16 週時以降は併用薬の規定を強化し、24 週時以降は更に規定を強化したためと考えられる（2.5.4.1.4.）。

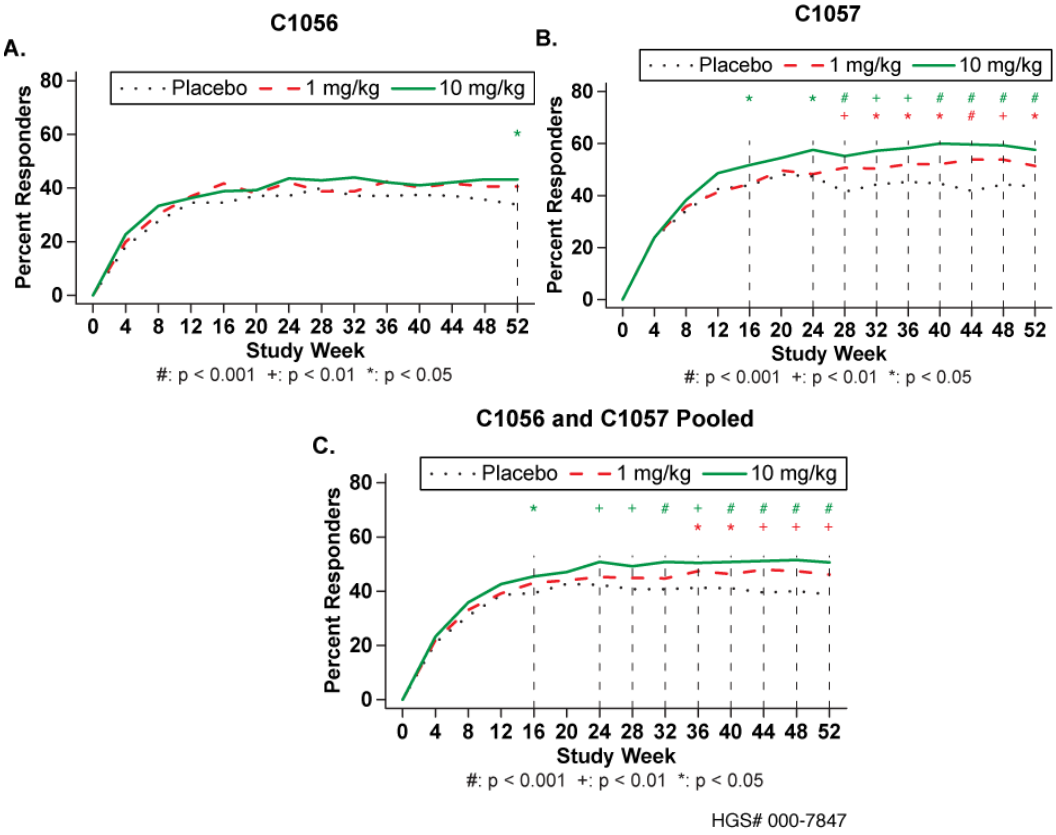
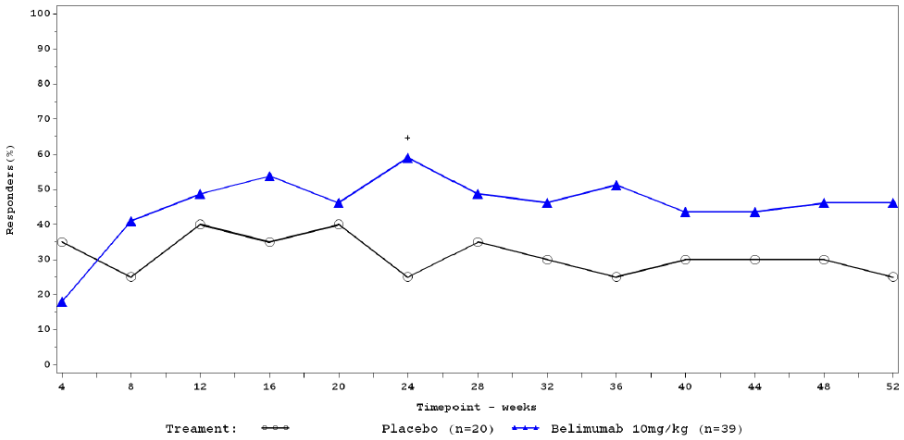


図 2.5.4-2　　SRI レスポンダー率の推移
（BEL110751 及び BEL110752 試験：MITT 集団）

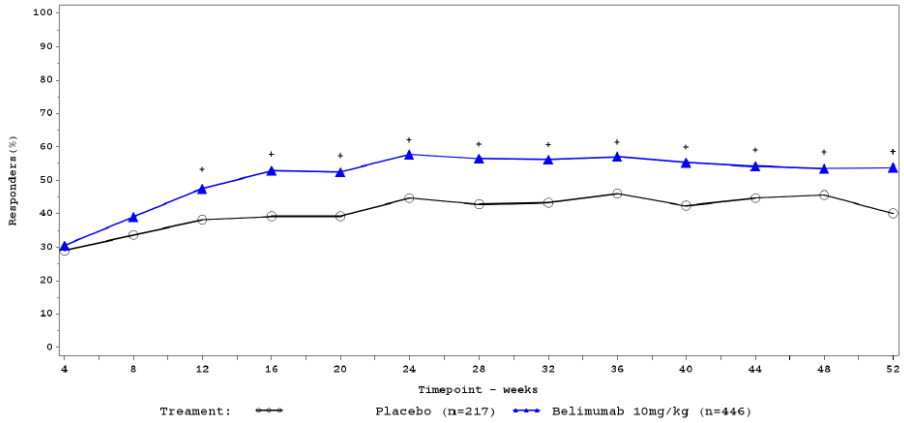
Data Source: IV-SCE Figure 6
C1056: BEL110751 試験（中間解析結果）, C1057: BEL110752 試験
Dropout=failure 解析

BEL113750 試験では、8 週時からプラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群の SRI レスポンダー率は高くなった（図 2.5.4-3）。プラセボ iv 群より高い SRI レスポンダー率は 52 週時まで持続し、12～52 週時には統計学的に有意な群間差が一貫して示された。日本人集団では 8～52 週時の間にプラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群で数値的に高い SRI レスポンダー率が示され、52 週時点の結果を裏付けるデータが確認された。日本人集団の結果と、全体集団（北東アジア人）、BEL110751+BEL110752 試験併合集団での結果との一貫性が確認された（2.7.3.3.2.2.1.4.2.）。

BEL113750 試験：日本人



BEL113750 試験：全体（北東アジア人）



BEL110751+BEL110752 試験併合

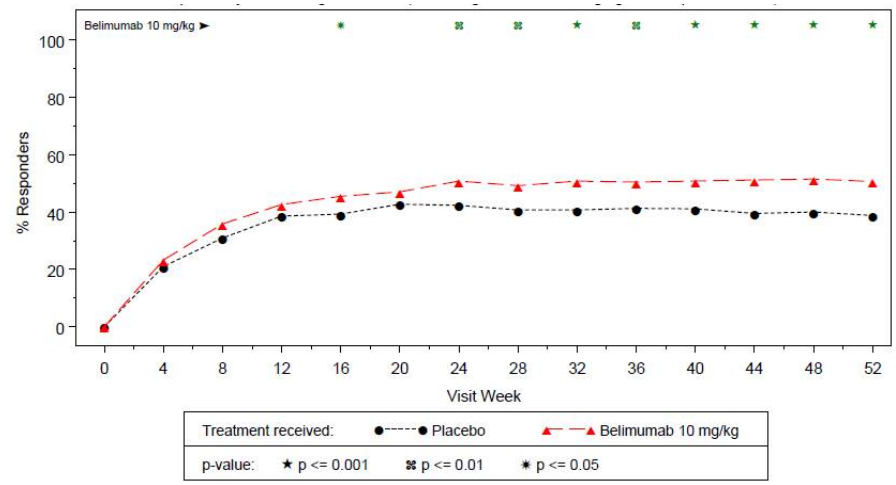


図 2.5.4-3　SRI レスポンダー率の推移（BEL113750 試験及び BEL110751+BEL110752 試験併合：MITT 集団）

Data Source: BEL113750 CSR Figure 2.07, Figure 8.07, IV-ESA Figure 2
NEA: 全体（北東アジア人）
BEL113750 試験の p 値は、投与群、国、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 及び／又は C4 低値 vs. その他）を共変量として、ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群を比較したロジスティック回帰分析を用いて算出した。日本人集団では、投与群のみを独立変数とした。p 値<0.05 の場合+を示した。

BEL110751+BEL110752 試験併合の p 値は、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/24 hr 未満 vs. 2 g/24 hr 以上）及び人種（AIA vs. その他）、試験を共変量として、ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群を比較したロジスティック回帰分析を用いて算出した。

52 週時まで持続する SRI レスポンスが初めに発現するまでの時間

BEL110751 及び BEL110752 試験の 52 週時まで持続する SRI レスポンスが初めに発現するまでの時間を図 2.5.4-4 に示す。なお、BEL113750 試験では SRI レスポンスが発現するまでの時間は評価していない。BEL110751 及び BEL110752 試験のいずれにおいても、52 週時まで持続する SRI レスポンスが初めに発現するまでの時間はプラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群で統計学的に有意に早かった。1 mg/kg-iv 群でも同様の傾向が認められ、プラセボ iv 群と比べて統計学的に有意な差が BEL110752 試験では示されたが、BEL110751 試験では示されなかった。併合解析では、ベリムマブのいずれの用量群でもプラセボ iv 群と比べて 52 週時まで持続する SRI レスポンスが初めに発現するまでの時間は統計学的に有意に早かった。

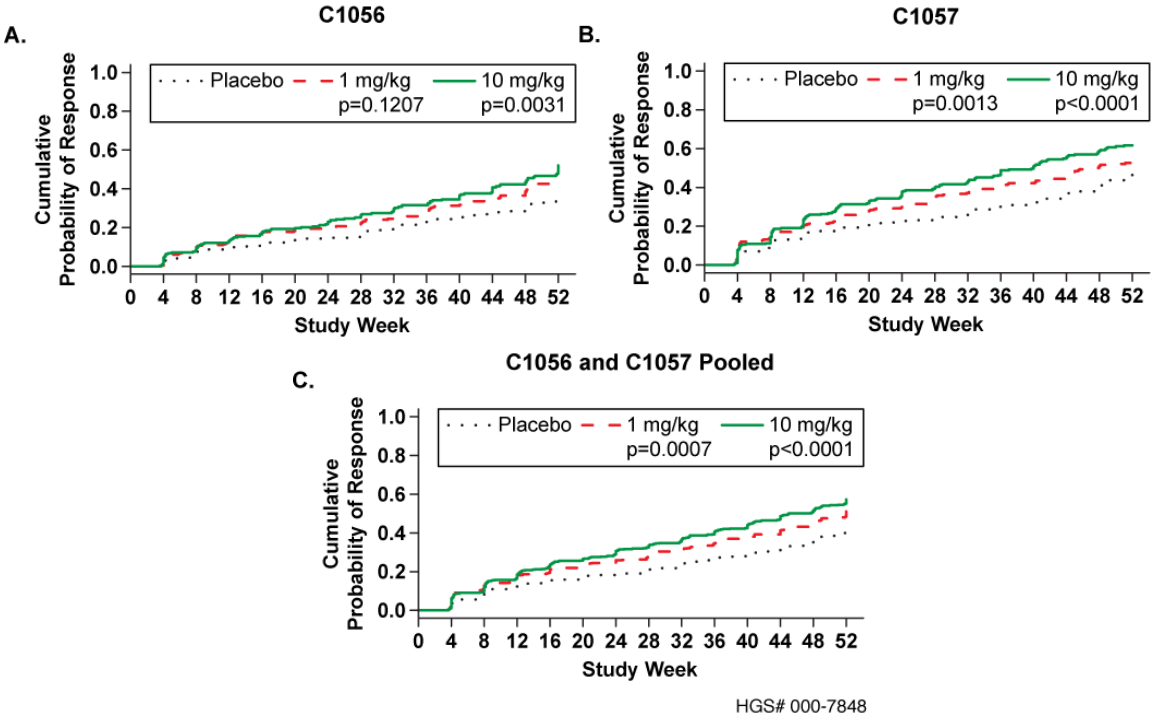


図 2.5.4-4　52 週時まで持続する SRI レスポンスが初めに発現するまでの時間（BEL110751 及び BEL110752 試験：MITT 集団）

Data Source: IV-SCE Figure 10
C1056: BEL110751 試験（中間解析結果）, C1057: BEL110752 試験

BEL110751 試験において 52 週時まで持続する SRI レスポンスが初めに発現するまでの時間が BEL110752 試験と比べて遅かった点を探索的に検討した。その結果、Post-hoc 解析からベースラインの疾患活動性が BEL110752 試験と比べて BEL110751 試験で低かったことが結果に影響している可能性が示唆された。すなわち、ベースラインに疾患活動性が高い被験者（SELENA SLEDAI スコア高値、抗 dsDNA 抗体陽性、及び／又はステロイドの使用で定義）は疾患活動性の低い被験者と比べて、標準治療にベリムマブを追加投与するとより早期

に良好な効果が得られることが示唆された。このことは、各試験及び併合解析の 3 群で示されたサブグループ解析における SRI レスポンスの推移からも確認された。ベースラインに SELENA SLEDAI スコアが高値（10 点以上）の被験者、ステロイドを使用していた被験者では頑健かつ早期にベリムマブの効果が発現する結果が両試験で認められた。ただしベースラインに補体低値であった被験者においては BEL110752 試験では効果が早期かつ確実に発現したが、BEL110751 試験では同様の効果は認められなかった（2.7.3.3.2.2.1.5.1.）。

上記のデータから、臨床的又は血清学的に疾患活動性の高い被験者ほどベリムマブの治療効果が早期かつ確実に現れたことが示唆された。これらの結果は、第 II 相の LBSL02 試験の Post-hoc 解析の結果とも一致する。LBSL02 試験では、ベースラインの疾患活動性が高かった被験者（SELENA SLEDAI スコア高値、補体低値、抗 dsDNA 抗体／ANA 陽性又はステロイドの投与量が 7.5 mg/日超）においてプラセボ iv 群とベリムマブの各用量群の SRI レスポンダー率の差（改善幅）が相対的に大きくなった（2.7.3.3.2.1.3.）。このため BEL110751+BEL110752 併合データを用いて、52 週時の SRI レスポンスの予測因子を探索するためのロジスティック回帰分析を実施した（2.5.4.3.9.5.）。その結果、ベースラインに補体低値、ステロイドの投与量が高用量、SELENA SLEDAI スコア高値であった被験者では、プラセボ iv 群とベリムマブの各用量群の SRI レスポンダー率の差（改善幅）が相対的に大きくなった（交互作用の傾向、p=0.0610）。更に、ベースラインの PGA スコアが 2 点未満も、有効性に影響を与えるベースラインの重要な因子と特定された。このロジスティック回帰分析の結果、試験と治療との有意な交互作用は認められず、治療効果に試験間で差がある可能性は低いと考えられた。

52 週時の SRI レスポンスの持続期間

SLE は患者毎に異なる疾患活動性と臨床症状を呈し、経時的な寛解と再燃を繰り返す疾患である。そのため、個々の被験者は SRI レスポンダーとノンレスポンダーの間を行き来していた可能性がある。そのため、SRI レスポンスの持続期間を検討した。

BEL110751 及び BEL110752 試験では、52 週時の SRI レスポンスの持続期間（52 週時以前に発現した最初の SRI レスポンスで、52 週時点で持続していたレスポンスと定義）はプラセボ iv 群と比べてベリムマブの各用量群で延長した。また、10 mg/kg-iv 群では統計学的に有意な差が両試験で示された（BEL110751 試験 p=0.0055、BEL110752 試験 p<0.0001）。1 mg/kg-iv 群では BEL110752 試験でプラセボ iv 群と比べて統計学的に有意な延長が認められた（p=0.0021）。SRI レスポンスの平均持続期間（プラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群）は、BEL110751 試験ではそれぞれ 55 日間、73 日間及び 81 日間であったが、BEL110752 試験では更に長くそれぞれ 79 日間、106 日間及び 124 日間であり、併合解析ではそれぞれ 67 日間、90 日間及び 103 日間であった。52 週時に SRI レスポンスを示した被験者（主要評価項目でレスポンダーに該当する被験者）のみを対象に、52 週間を通したレスポンスの持続期間も評価したが試験間で平均持続期間は異なっていた。これら平均持続期間に関する両試験での相違を検討するため、1 ヵ月単位で持続期間を評価した結果、個々の試験及び併合解析のいずれにおいても 10 mg/kg-iv 群でレスポンスが 6 ヵ月以上持続した被験者数はプラセボ iv 群と比べて統計学的に有意に多いことが確認された。1 mg/kg-iv 群でも、

BEL110752 試験及び併合解析においてレスポンスが 6 ヵ月以上持続した被験者数はプラセボ iv 群と比べて統計学的に有意に多かった（表 2.5.4-6）。更に、SRI レスポンスを示した被験者を対象に 52 週間で最も長い SRI レスポンスの持続期間の Cox 回帰分析を実施した結果、10 mg/kg-iv 群で統計学的に有意な延長効果が両試験で示された（図 2.7.3.3-14）。10 mg/kg の投与はプラセボ投与と比べて臨床的に優れた持続期間の延長効果を示すことが示唆された（2.7.3.3.2.2.1.5.1.）。

表 2.5.4-6　6 ヵ月以上持続した SRI レスポンス（BEL110751 及び BEL110752 試験：MITT 集団）

試験 SRI レスポンスの持続期間	プラセボ iv 群 n (%)	1 mg/kg-iv 群 n (%)	10 mg/kg-iv 群 n (%)
BEL110751	N=275	N=271	N=273
6 ヵ月以上 [1]	40 (14.5)	53 (19.6)	61 (22.3)
p 値 [2]	-	0.1189	0.0182
BEL110752	N=287	N=288	N=290
6 ヵ月以上 [1]	64 (22.3)	87 (30.2)	107 (36.9)
p 値 [2]	-	0.0309	0.0001
BEL110751+BEL110752 併合	N=562	N=559	N=563
6 ヵ月以上 [1]	104 (18.5)	140 (25.0)	168 (29.8)
p 値 [2]	-	0.0079	<0.0001

Data Source: IV-ISE TAC690
注: BEL110751 試験の個々の試験結果（52 週時）として中間解析結果を示す。なお、BEL110751+BEL110752 併合には BEL110751 試験の中間解析の結果が含まれている。
1. 1 ヵ月は 30 日間とした。52 週時来院までのデータを含めた。
2. ベリムマブの各用量群とプラセボ iv 群を比較した尤度比検定又は Fisher の直接確率検定

BEL113750 試験でも、SRI レスポンスの持続期間を 1 ヵ月単位で評価した（表 2.5.4-7）。全体集団（北東アジア人）では、いずれの期間においてもプラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群の方が SRI レスポンスの持続を示した被験者の割合は高く、レスポンスが 6 ヵ月以上持続した被験者数はプラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群で統計学的に有意に多いことが確認された。また、日本人集団においても同様の傾向が確認された（2.7.3.3.2.2.1.5.2.）。

表 2.5.4-7　6 ヵ月以上持続した SRI レスポンス（BEL113750 試験：MITT 集団）

集団 SRI レスポンスの持続期間	プラセボ iv 群 n (%)	10 mg/kg-iv 群 n (%)
日本人	n=20	n=39
6 ヵ月以上	3 (15.0)	12 (30.8)
p 値 [1]	-	0.2240
全体（北東アジア人）	n=217	n=446
6 ヵ月以上	50 (23.0)	142 (31.8)
p 値 [1]	-	0.0224

Data source: BEL113750 CSR Table 2.22, Table 8.22
注: 1 ヵ月は 30 日間とした。52 週間に SRI レスポンスを示さなかった被験者又は併用禁止薬を使用した被験者の SRI レスポンスの持続期間は 0 日間とした。
1: Fisher の直接確率検定

10 mg/kg-iv 群はプラセボ iv 群と比べて SRI レスポンダー率が高いだけでなく、SRI レスポンスを示した被験者ではレスポンスの発現時期は問わず一貫して持続期間の延長効果を示すことが確認された。

2.5.4.3.2.3. 76 週時までの結果

BEL110751 試験では 76 週時の SRI レスポンダー率を重要な副次的評価項目として評価した。76 週時にも、プラセボ iv 群（32.4%）と比べてベリムマブの各用量群（38.5～39.1%）の方が数値的に高い SRI レスポンダー率を示したが、統計学的な有意差は認められなかった（表 2.7.3.3-84）。10 mg/kg-iv 群では 76 週間を通して、1 mg/kg-iv 群では 28～76 週時まで、プラセボ iv 群より数値的に高い SRI レスポンダー率を示した（図 2.7.3.3-49）。また、事前に規定した 76 週時の感度分析の結果、76 週時の重要な副次評価項目の解析と全般的に同様の結果が示された。

76 週間において、最も長い SRI レスポンスの持続期間が 6 ヵ月以上であった被験者はプラセボ iv 群の 275 例中 78 例（28.4%）に対し、10 mg/kg-iv 群では 273 例中 99 例（36.3%）であった （p=0.0478）。SRI レスポンスを示した被験者のみを対象とすると、プラセボ iv 群の 193 例中 78 例（40.4%）に対し、10 mg/kg-iv 群では 194 例中 99 例（51.0%）であった（p=0.0359）（2.7.3.3.2.3.1.1.）。

2.5.4.3.3. SLE flare

SLE の疾患管理において、SLE flare の発現は重要な指標となる。SFI で定義した Flare（SFI flare）及び BILAG で定義した Flare（BILAG flare）の結果を以下に示す。

SFI で定義した Flare（SFI flare）

52 週間において最初に重度の SFI flare が発現するまでの時間（中央値）は、重度の SFI flare を発現した被験者の割合が低かったため、BEL110751 及び BEL110752 試験及び併合解析のいずれにおいても算出不能であった。BEL110751 及び BEL110752 試験において、重度の SFI flare が発現するリスクはプラセボ iv 群と比べてベリムマブの各用量群で低下する傾向が示された（図 2.5.4-5）。併合解析では重度の SFI flare 発現のリスクは用量依存的に減少した［プラセボ iv 群に対する調整済みハザード比（95%信頼区間）及び p 値は、1 mg/kg-iv 群 0.71（0.54～0.92）及び p=0.0100、10 mg/kg-iv 群 0.64（0.49～0.84）及び p=0.0011］。SFI flare（軽度～重度の全て）の発現リスクは、BEL110752 試験及び併合解析においてプラセボ iv 群と比べてベリムマブの各用量群で統計学的に有意に低下した。

52 週間における人年当たりの SFI flare 率でも、同様の結果が認められた。併合解析では、人年当たりの SFI flare 率はプラセボ iv 群 3.51、1 mg/kg-iv 群 2.90（p=0.0005）及び 10 mg/kg-iv 群 2.88（p=0.0002）であった。SFI flare の解析では、一貫した用量依存性の効果は認められなかったが、BEL110752 試験では 1 mg/kg-iv 群より 10 mg/kg-iv 群の結果の方が良好であった。

ステロイドの増量を厳しく規制した 24～52 週時の期間に発現した SFI flare を評価した結果、両試験の 10 mg/kg-iv 群で SFI flare（軽度～重度の全て）の発現リスクはプラセボ iv 群

と比べて統計学的に有意に低下した。24～52 週時の人年当たりの SFI flare 率の評価においても、プラセボ iv 群と比べてベリムマブの各用量群で統計学的に有意な減少が示された。24～52 週時に認められた人年当たりの重度の SFI flare 率は全体的に少なかったが、両試験のベリムマブの各用量群でプラセボ iv 群より低く、併合解析の 10 mg/kg-iv 群では統計学的に有意な差が示された（2.7.3.3.2.2.2.1.）。

52 週時に観察された SFI flare への効果（発現リスクの低下及び発現率の低下）は、76 週時まで持続した。BEL110751 試験でベリムマブの投与を受けた被験者では、76 週間の重度 SFI flare の発現リスクがプラセボ iv 群と比べて低減し［調整済みハザード比（95%信頼区間）及び p 値は、1 mg/kg-iv 群 0.66（0.46～0.94）及び p=0.0233、10 mg/kg-iv 群 0.77（0.54～1.09）及び p=0.1338］、1 mg/kg-iv 群では統計学的に有意な差が認められた。ステロイドの増量を厳しく規制した 24～76 週時の期間に発現した SFI flare を評価した結果、SFI flare の発現リスクの低減効果は更に顕著であった。人年当たりの SFI flare 及び重度 SFI flare の発現率もベリムマブの投与により低下し、24～76 週時の SFI flare 率はプラセボ iv 群とベリムマブの各用量群間で統計学的に有意な差が認められた（2.7.3.3.2.3.1.3.）。

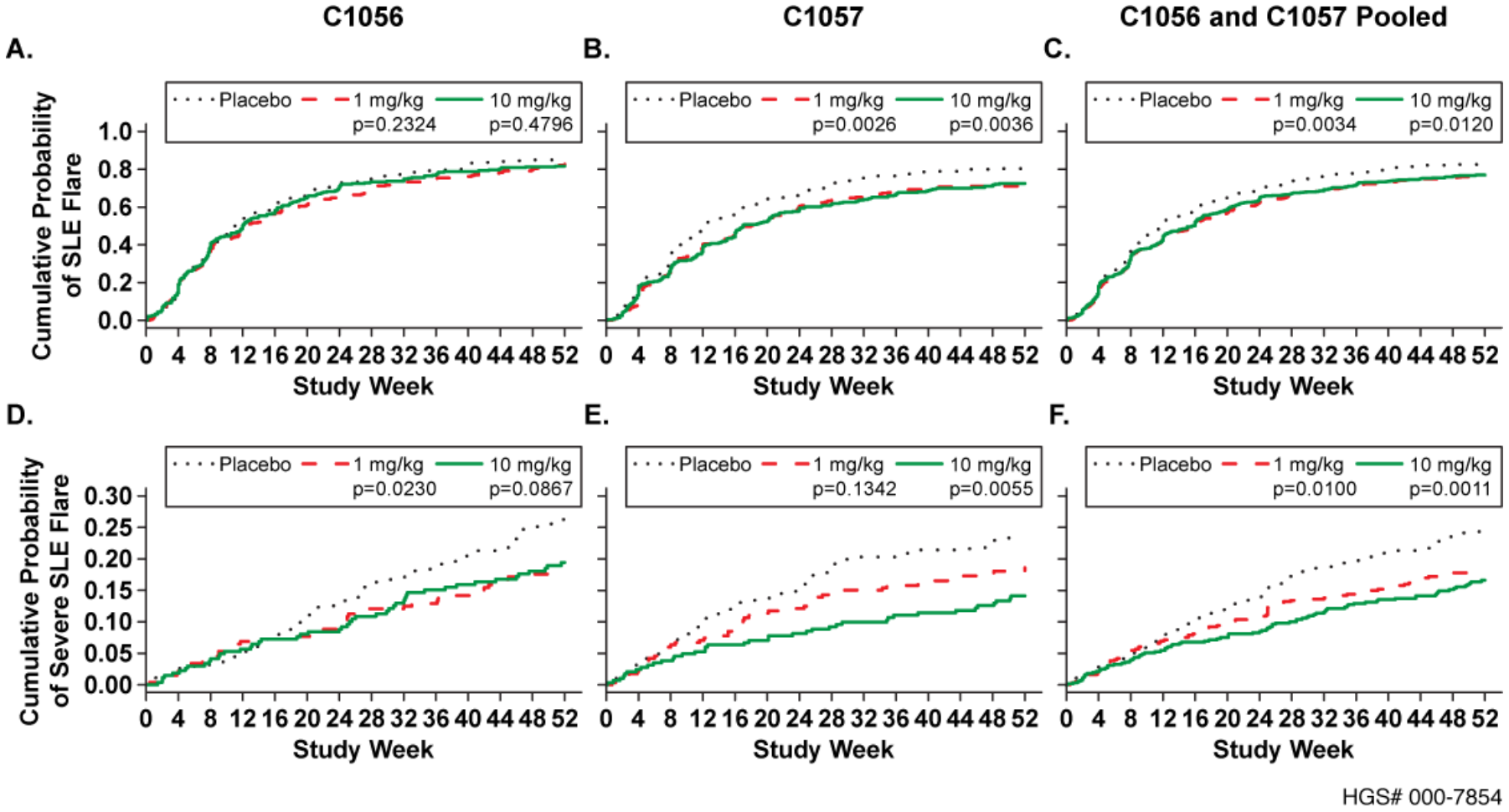


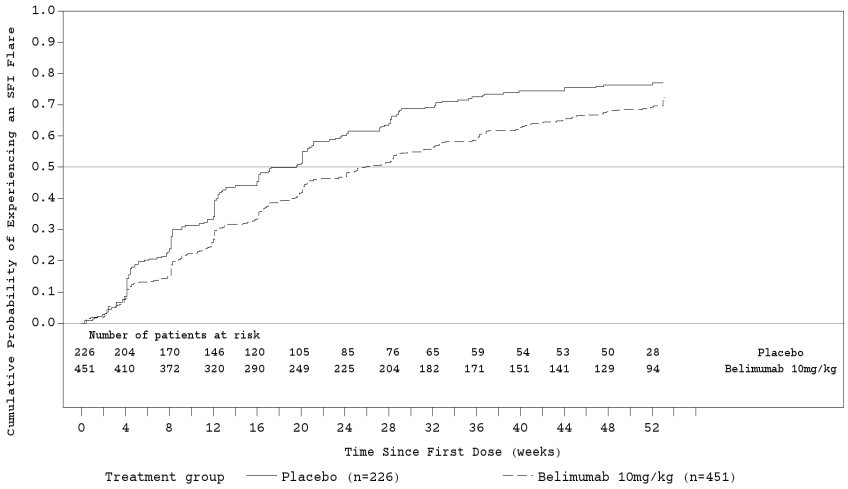
図 2.5.4-5　　52 週間において最初に SFI flare 及び重度の SFI flare が発現するまでの時間の Cox 回帰分析
（BEL110751 及び BEL110752 試験：MITT 集団）

Data Source: IV-SCE Figure 14
C1056: BEL110751 試験（中間解析結果）, C1057: BEL110752 試験

BEL113750 試験では、最初に重度の SFI flare が発現するまでの時間を主要な副次評価項目に設定した。最初に重度の SFI flare が発現するまでの時間（中央値）は、重度の SFI flare を発現した被験者の割合が低かったため、全体集団（北東アジア人）及び日本人集団のいずれにおいても算出不能であった。全体集団（北東アジア人）で重度の SFI flare を発現した被験者の割合は、プラセボ iv 群（22.1%）と比べて 10 mg/kg-iv 群（12.0%）の方が少なかった（図 2.5.4-6）。重度の SFI flare の発現リスクは、プラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群で統計学的に有意な低下を示した（調整済みハザード比 0.50、95%信頼区間：0.34～0.73、p=0.0004）。日本人集団では、重度の SFI flare を発現した被験者の割合はプラセボ iv 群（23.8%）と比べて 10 mg/kg-iv 群（7.7%）の方が少なく、重度 SFI flare の発現リスクは、プラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群で低下を示した（未調整ハザード比 0.31、95%信頼区間：0.07～1.28、p=0.1047）。日本人集団と全体集団（北東アジア人）での結果との一貫性が見られ、BEL110751+BEL110752 試験併合データ（調整済みハザード比 0.64、95%信頼区間：0.49～0.84）との一貫性も確認された。全体集団（北東アジア人）では、52 週間における SFI flare（軽度～重度の全て）の発現リスクはプラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群で統計学的に有意に低下した（調整済みハザード比 0.75、95%信頼区間：0.62～0.91、p=0.0033）。日本人集団では、52 週間における SFI flare の発現リスクはプラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群で低下した（未調整ハザード比 0.75、95%信頼区間：0.40～1.40、p=0.3653）。日本人集団と全体集団（北東アジア人）での結果との一貫性が見られ、BEL110751+BEL110752 試験併合データ（調整済みハザード比 0.84、95%信頼区間：0.74～0.96、p=0.0120）との一貫性も確認された。

52 週間における人年当たりの SFI flare 率でも、同様の結果が認められた。全体集団（北東アジア人）では、プラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群で人年当たりの SFI flare 率は 33%低下し（SFI flare 率比 0.67、p<0.0001）、人年当たりの重度の SFI flare 率は 57%低下した（SFI flare 率比 0.43、p=0.0017）。日本人集団では、人年当たりの SFI flare 率はプラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群の方が低く、発現リスクは 39%低下した（SFI flare 率比 0.61、95%信頼区間：0.37～1.00）。この日本人集団での結果は、全体集団（北東アジア人）での結果（SFI flare 率比 0.67、95%信頼区間：0.57～0.79）との一貫性が見られた（2.7.3.3.2.2.2.2.）。

＜SFI flare＞



＜重度の SFI flare＞

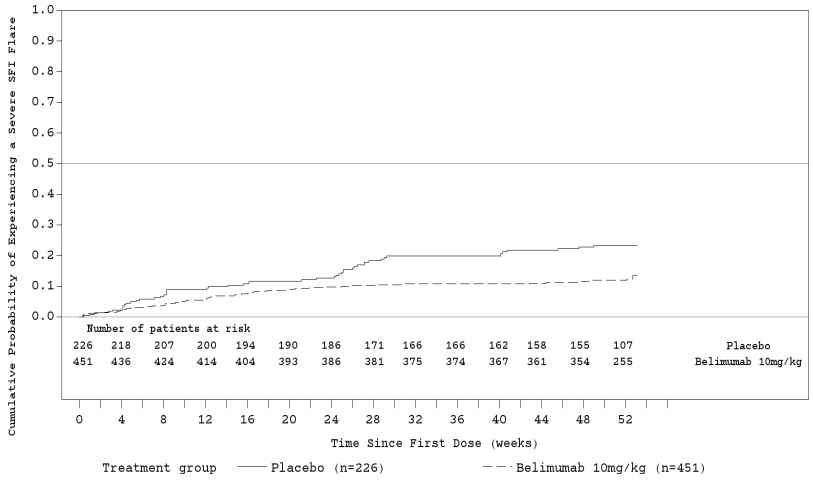


図 2.5.4-6　52 週間において最初に SFI flare 及び重度の SFI flare が発現するまでの時間の Cox 回帰分析（BEL113750 試験：MITT 集団）

Data Source: BEL113750 CSR Figure 2.18, Figure 2.31

以上の第 III 相試験の結果から、ベリムマブの投与により SFI flare 及び重度 SFI flare の発現リスクは低減されることが示された。

BILAG で定義した Flare（BILAG flare）

BILAG で定義した Flare は、ベースラインからカテゴリーA に悪化した臓器系が 1 つ以上、及び／又はカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上と定義した。BEL110751 及び BEL110752 試験において、最初に BILAG flare が発現するまでの時間を評価した結果、プラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群で統計学的に有意な延長が BEL110752 試験（調整済みハザード比 0.58、95%信頼区間：0.41～0.81、p=0.0016）及び併合解析（調整済みハザード比 0.75、95%信頼区間：0.60～0.93、p=0.0103）で示された。Flare の定義をベースラインからカテゴリーA に悪化した臓器系が 1 つ以上とした場合でも全体的に同様の結果が示され、併合解析では 10 mg/kg-iv 群で発現リスクは統計学的に有意に低下した（調整済みハザード比 0.67、95%信頼区間：0.51～0.88、p=0.0036）。

BEL113750 試験においても、プラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群で 52 週間における BILAG flare の発現リスクは統計学的に有意に低下した（調整済みハザード比 0.57、95%信頼区間 0.42～0.77、p=0.0003）。

以上の結果から、ベリムマブの投与により 52 週間にベースラインからカテゴリーA（重度）に悪化した臓器系が 1 つ以上、及び／又はカテゴリーB（中等度）に悪化した臓器系が 2 つ以上発現するリスクは低下することが示された（2.7.3.3.2.2.2.）。

まとめ

SFI flare 及び BILAG flare の結果から、ベリムマブの投与により SLE flare が発現するまでの時間の延長傾向が示され、特に重度の SLE flare の発現リスクが低下することが示された。ベリムマブによる疾患活動性の低下（2.5.4.3.2.）及びステロイドの減量効果（2.5.4.3.4.）に加え、この SLE flare に関する結果は臨床的に重要な効果と考えられる。

2.5.4.3.4. ステロイドの減量

ベリムマブによる疾患活動性の改善効果を適切に評価するため、52 及び 76 週時の来院前 8 週間はステロイドの新たな増量を禁止し、その他の期間にもステロイドの投与量に制限を設けた。ステロイドの規定の詳細は 2.5.4.1.4.に記載した。ベースラインに 7.5 mg/日を超えていた被験者を対象とした評価では、部分集団を対象とした評価となるため BEL110751 及び BEL110752 試験は併合解析の結果を主に提示する。

BEL110751 及び BEL110752 試験では、重要な副次評価項目として、ステロイド投与量がベースラインに 7.5 mg/日を超えていた被験者（BEL110751 試験の 45.9%及び BEL110752 試験の 69.4%、表 2.7.3.3-17）のうち、40～52 週時を通してステロイド 1 日平均投与量をベースラインから 25%以上減量かつ 7.5 mg/日以下にできた被験者の割合を評価した。併合解析では 40～52 週時を通してステロイド 1 日平均投与量をベースラインから 25%以上減量かつ 7.5 mg/日以下にできた被験者の割合は、ベリムマブの各用量群の方がプラセボ iv 群間と比べて高かった。なお、ステロイドを減量できた被験者の割合は個々の試験と併合解析で同程度であり、統計学的有意性の違いが認められたが評価例数の差が原因である可能性が高いと考えられた。

ベースラインのステロイド投与量が 7.5 mg/日超であったが 7.5 mg/日以下に減量できた被験者の割合は、試験期間をわたってプラセボ iv 群と比べてベリムマブの各用量群の方が高かった。併合解析では統計学的に有意な減量効果が 28 週時までに認められ、ベリムマブの各用量群で同程度であった。また、ベースラインのステロイド投与量が 7.5 mg/日未満であったが 7.5 mg/日以上に増量した被験者は、プラセボ iv 群と比べてベリムマブの各用量群の方が少なかった。LOCF 法を用いた併合解析においても、10 mg/kg-iv 群でステロイドを増量した被験者は、28 週時以降プラセボ iv 群と比べて統計学的に有意に少なかった（2.7.3.3.2.2.3.1.）。

ベリムマブ投与によるステロイドの減量効果は 76 週時まで持続した。BEL110751 試験で 64～76 週時（試験終了前 12 週間）にステロイドを減量した被験者の割合はプラセボ iv 群

（18%）と比べて、ベリムマブの各用量群（1 mg/kg-iv 群 27%及び 10 mg/kg-iv 群 24%）の方が数値的に高かった（2.7.3.3.2.3.1.4.）。

表 2.5.4-8　40～52 週時を通してステロイド 1 日平均投与量をベースラインから 25%以上減量かつ 7.5 mg/日以下にできた被験者の割合（BEL110751 及び BEL110752 試験、MITT 集団のうちベースラインに 7.5 mg/日超の被験者）

	BEL110751			BEL110752			BEL110751+110752 試験併合		
	プラセボ iv 群 N=126	1 mg/kg-iv 群 N=130	10 mg/kg-iv 群 N=120	プラセボ iv 群 N=192	1 mg/kg-iv 群 N=204	10 mg/kg-iv 群 N=204	プラセボ iv 群 N=318	1 mg/kg-iv 群 N=334	10 mg/kg-iv 群 N=324
減量できた被験者 [1], n (%)	16 (12.7)	25 (19.2)	21 (17.5)	23 (12.0)	42 (20.6)	38 (18.6)	39 (12.3)	67 (20.1)	58 (17.9)
p 値 [2]	-	0.2081	0.4253	-	0.0252	0.0526	-	0.0097	0.0451
試験間交互作用の p 値 [3]	-	-	-	-	-	-	-	0.7020	0.5177

Data Source: IV-ISE T59, BEL110751 FCSR TE11.1_W76
Dropout=failure 解析
注: BEL110751 試験の個々の試験結果（52 週時）は最終解析結果を示す。なお、BEL110751+BEL110752 併合には BEL110751 試験の中間解析の結果が含まれている。
注: 1 日当たりの平均ステロイド投与量（mg/日）は Prednisone 量で換算した。
1. 52 週時（Day 364）来院前に、試験を中止した被験者、Treatment failure と判定された被験者（併用禁止薬の投与を受けた／SLE 治療の規定を超えた変更を行った被験者）、Day 364 の±28 日以内に来院しなかった被験者はノンレスポンダー（減量できなかった被験者）として取り扱った。
2. 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）、ベースラインの尿蛋白（2 g/24 hr 未満 vs. 2 g/24 hr 以上）及び人種（AIA vs. その他）を共変量とした、ベリムマブの各用量群とプラセボ iv 群を比較したロジスティック回帰分析。併合解析の共変量には、試験も加えた。
3. 脚注 2 のモデルに治療と試験との交互作用を加えたロジスティック回帰分析

BEL113750 試験では、52 週間のうちステロイドを低用量（7.5 mg/日以下）にできた日数、及び／又はベースラインから 50%以下に減量できた日数を副次評価項目として評価した。この指標は、ステロイドを低用量で維持している被験者に加え、低用量には至らなくても大幅に減量できた被験者も評価対象とすることが可能である。いずれも、他の評価項目では評価していない臨床的に意味のあるステロイドの減量効果であるため、BEL113750 試験では主要な副次評価項目として設定した。ベースラインにステロイド投与量が 7.5 mg/日を超えていた被験者（プラセボ iv 群 184 例、10 mg/kg-iv 群 352 例）において、ステロイド 7.5 mg/日以下、及び／又はベースラインから投与量 50%以下に減量した日数の分布は各群で同様であった。しかし、プラセボ iv 群より 10 mg/kg-iv 群の方がより長い日数減量できた被験者が多かった［減量した日数の中央値（25%タイル、75%タイル）：プラセボ iv 群 0.0 日（0.0 日、172.0 日）、10 mg/kg-iv 群 0.0 日（0.0 日、213.5 日）、（p=0.0288）］。日本人集団ではベースラインにステロイド投与量が 7.5 mg/日を超えていた被験者が少数であったため（プラセボ iv 群 14 例、10 mg/kg-iv 群 23 例）、ステロイドの投与量が 7.5 mg/日以下、及び／又はベースラインから 50%以下に減量した日数に対するベリムマブの効果（プラセボとの比較）は確認されなかった。なお、BEL110752 試験においても BEL113750 試験の全体集団（北東アジア人）の結果と同様の結果が示されている。

BEL113750 試験の全体集団（北東アジア人）で、ステロイド投与量がベースラインに 7.5 mg/日を超えていた被験者のうち、40～52 週時を通してステロイド 1 日平均投与量をベ

ースラインから 25%以上減量かつ 7.5 mg/日以下にできた被験者の割合は、プラセボ iv 群（10.9%）と比べて 10 mg/kg-iv 群（15.6%）の方が数値的に高かった。しかし、群間差は統計学的な有意差には達しなかった（オッズ比 1.68、95%信頼区間：0.95～2.96、p=0.0721）。日本人集団では 40～52 週時を通してステロイド 1 日平均投与量をベースラインから 25%以上減量かつ 7.5 mg/日以下にできた被験者は 10 mg/kg-iv 群で 2 例であったが、プラセボ iv 群では認められなかった（表 2.5.4-9）。

BEL113750 試験の全体集団（北東アジア人）で、ステロイド投与量をベースラインの 7.5 mg/日未満から 7.5 mg/日以上に増量した被験者の割合は、28～52 週時までプラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群で統計学的に有意に低かった（図 2.7.3.3-24）。日本人集団では、52 週時にステロイドをベースラインから増量した被験者は 10 mg/kg-iv 群では認められなかったが、プラセボ iv 群では 7 例中 3 例であった。ステロイド投与量をベースラインの 7.5 mg/日未満から 7.5 mg/日以上に増量した被験者の割合の 52 週間における推移において、日本人集団、全体集団（北東アジア人）及び BEL110751+BEL110752 試験併合集団で一貫性が確認された。

また、52 週時のステロイド投与量のベースラインからの変化率（平均値）は、BEL113750 試験の全体集団（北東アジア人）及び日本人集団のいずれにおいてもプラセボ iv 群より 10 mg/kg-iv 群の方が減少幅は大きかった。更に、52 週間のステロイドの累積投与量は、全体集団（北東アジア人）及び日本人集団のいずれにおいてもプラセボ iv 群より 10 mg/kg-iv 群の方が少なかった（2.7.3.3.2.2.3.2.）。

表 2.5.4-9　40～52 週時を通してステロイド 1 日平均投与量をベースラインから 25%以上減量かつ 7.5 mg/日以下にできた被験者の割合
（BEL113750 試験、BEL110751+BEL110752 試験併合：MITT 集団のうちベースラインに 7.5 mg/日超の被験者）

	BEL113750				BEL110751+110752 併合	
	日本人		全体（北東アジア人）			
	プラセボ iv 群 N=14	10 mg/kg-iv 群 N=23	プラセボ iv 群 N=184	10 mg/kg-iv 群 N=352	プラセボ iv 群 N=318	10 mg/kg-iv 群 N=324
減量できた被験者, n (%)	0	2 (8.7)	20 (10.9)	55 (15.6)	39 (12.3)	58 (17.9)
p 値 [1, 2]	-	NA	-	0.0721	-	0.0451

Data Source: BEL113750 CSR Table 2.52, Table 8.52, IV-ISE T59
NA: Not applicable
注: 1 日当たりの平均ステロイド投与量（mg/日）は Prednisone 量で換算した。
1. BEL113750 試験は 10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群を比較したロジスティック回帰分析。共変量は投与群、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）及び補体値（C3 及び／又は C4 の低値 vs. その他）とした。日本人集団では、投与群のみを独立変数とした。
2. BEL110751+BEL110752 併合は 10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群とを比較したロジスティック回帰分析。共変量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）及び人種（AIA vs. その他）とした。

以上の結果から、ベリムマブの投与によりベースラインよりステロイドを減量できた被験者の割合はプラセボ投与時より高くなり、ステロイドを増量した被験者の割合は低くなった（2.7.3.3.2.2.3.）。第 III 相試験ではステロイドの漸減を義務づけなかったことを考慮すると、

ベリムマブの投与によりステロイドの減量効果が得られたことは注目すべきである。ステロイドの早期の減量や急激な減量は、コントロール不良による SLE flare を引き起こす恐れがあるため、急激なステロイド減量は推奨しなかった。ベリムマブの投与により疾患活動性の改善及び重度の SLE flare の発現リスクを低下しつつ、更にステロイドの減量効果も示していることは高い臨床的意義を持つ。

2.5.4.3.5. その他の有効性評価項目

臓器系病変に対するベリムマブの効果を、SELENA SLEDAI 及び BILAG を用いて評価した。また、尿蛋白、腎炎 Flare 及び SLICC 障害指数についても評価した。その結果、ベリムマブは複数の臓器に対し効果を示すことが確認された。

2.5.4.3.5.1. 臓器系病変

SELENA SLEDAI 及び BILAG の臓器系病変の改善はベースラインに症状のあった被験者、臓器系別の悪化はベースラインに症状のなかった被験者［ただし BILAG ではベースラインに重度（カテゴリーA）の症状のなかった被験者］を対象に評価した。評価対象となる被験者が限られるため、BEL110751 及び BEL110752 試験は併合解析の結果を評価した。

SELENA SLEDAI

BEL110751 及び BEL110752 試験の併合解析で改善が認められた臓器系は、ベースラインに症状を認めた被験者の多かった臓器系とほぼ同様であった。「免疫系」、「筋骨格系」及び「粘膜皮膚系」に対しプラセボ iv 群と比べてベリムマブの両用量群又はいずれかの用量群は統計学的に有意な改善を示した。ベースラインに症状が見られた被験者は少なかったが、「中枢神経系」及び「血管系」においても、主に 10 mg/kg-iv 群で改善効果が認められた（2.7.3.3.2.2.4.1.）。なお、併合解析と比べて評価例数は少ないが、BEL110751 試験の 76 週時に、改善を示した被験者の割合はほとんどの臓器系においてプラセボ iv 群と比べてベリムマブの各用量群の方が数値的に高かった（2.7.3.3.2.3.1.2.）。

BEL113750 試験では、52 週時にプラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群で統計学的に有意な改善が示された臓器系は「免疫系」、「筋骨格系」、「腎系」であった。「粘膜皮膚系」ではプラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群の方が改善を示した被験者の割合が数値的に高かったが、統計学的な有意差には達しなかった。日本人集団の 10 mg/kg-iv 群では、ベースラインに症状のあった全ての臓器系で改善した被験者が確認された。10 mg/kg-iv 群では各臓器系で改善が認められた被験者の割合が、プラセボ iv 群と同様又はプラセボ iv 群より数値的に高かった。この結果は、全体集団（北東アジア人）、BEL110751+BEL110752 試験併合集団での結果と一致していた（2.7.3.3.2.2.4.2.）。

BILAG

BEL110751+BEL110752 試験併合集団において、52 週時に「粘膜皮膚症状」及び「筋骨格系」の臓器系でプラセボ iv 群と比べてベリムマブの各用量群で統計学的に有意な改善が示された（2.7.3.3.2.2.6.1.）。BEL113750 試験では、10 mg/kg-iv 群で「粘膜皮膚症状」、「筋

骨格系」及び「血液異常」の臓器系でプラセボ iv 群と比べて統計学的に有意な改善が示された。日本人集団でプラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群で改善した被験者の割合が高かった臓器系は、「一般的全身症状」、「粘膜皮膚症状」、「筋骨格系」、「腎症」及び「血管炎」であった（2.7.3.3.2.2.6.2.）。

2.5.4.3.5.2. SLICC 障害指数

BEL110751 及び BEL110752 試験では、52 週時の SLICC 障害指数のベースラインからの変化量にプラセボ iv 群とベリムマブの各用量群間で差は認められなかった（2.7.3.3.2.2.7.1.）。

BEL113750 試験の全体集団（北東アジア人）及び日本人集団のいずれにおいても、両群で 52 週時の SLICC 障害指数のベースラインからの変化率に差は認められなかった。しかし、52 週時／試験中止時に SLICC 障害指数のベースラインからの悪化がない被験者（スコアの変化 0）の割合は、全体集団（北東アジア人）でプラセボ iv 群 70.8%及び 10 mg/kg-iv 群 80.3%であった（オッズ比 1.69、95%信頼区間：1.17～2.46、p=0.0056）（2.7.3.3.2.2.7.2.）。

SLICC 障害指数は長期間にわたる臓器障害を評価する指標であり、52 週間では十分な評価は困難である。なお、長期継続投与試験での SLICC 障害指数の結果は 2.5.4.3.8.に記載した。

2.5.4.3.5.3. 尿蛋白及び腎炎 Flare

尿蛋白

ベースラインに尿蛋白が 0.5 g/24 hr を超えていた被験者を対象に尿蛋白のベースラインからの変化率を評価した。BEL110751+BEL110752 試験併合集団、BEL113750 試験において尿蛋白値はプラセボ iv 群及び 10 mg/kg-iv 群のいずれにおいても低下し、大きな群間差は認められなかった（2.7.3.3.2.2.8.1.）。BEL113750 試験の全体集団（北東アジア人）で、52 週間（いずれかの時点）において尿蛋白値がベースラインに基準値以下であったが高値にシフトした被験者の割合は、10 mg/kg-iv 群（15.7%）と比べてプラセボ iv 群（32.8%）の方が高かった。また、尿蛋白値がベースラインに高値であったが、基準値以下にシフトした被験者の割合はプラセボ iv 群（48.9%）と比べて 10 mg/kg-iv 群（60.3%）の方が高かった（2.7.3.3.2.2.8.2.）。

腎炎 Flare

来院毎の腎炎 Flare を累積で評価した結果、BEL110751 試験では腎炎 Flare を発現した被験者が非常に少なく（52 週間でプラセボ iv 群 3 例、1 mg/kg-iv 群 2 例、10 m/kg-iv 群 4 例）、群間差も認められなかった。BEL110752 試験の 10 mg/kg-iv 群では、36 週時に腎炎 Flare の発現割合はプラセボ iv 群と比べて統計学的に有意に低下した。この統計学的に有意な低下は 44～52 週時も持続した。52 週時の腎炎 Flare の発現割合は、プラセボ iv 群 4.9%に対し 10 mg.kg-iv 群 1.4%であった（p=0.0130）。更に 12～32 週時にも良好な傾向が示された。なお、プラセボ iv 群と 1 mg/kg-iv 群間に差は認められなかった（2.7.3.3.2.2.8.1.）。BEL113750 試験では、両群で腎炎 Flare を発現した被験者の数は、52 週間の間に次第に増加した。52 週時までに、腎炎 Flare を 1 回以上発現した被験者の数は 10 mg/kg-iv 群の 57 例（12.6%）に対

しプラセボ iv 群では 40 例（17.7%）であった（ハザード比 0.68、95%信頼区間：0.45～1.02、p=0.0637）（2.7.3.3.2.2.8.2.）。

2.5.4.3.6. 患者報告アウトカム

BEL113750 試験では、患者報告アウトカムの評価は行っていない。BEL110751 及び BEL110752 試験では、患者報告アウトカムとして 36-Item Short Form Health Survey（SF-36）及び Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue Scale（FACIT-F）を評価した。

SF-36 の身体的健康サマリースコア

24 週時の SF-36 の身体的健康サマリースコアのベースラインからの変化量は、BEL110751 及び BEL110752 試験の重要な副次的評価項目であった。24 週時には、プラセボ iv 群と比べてベリムマブの各用量群で統計学的に有意な改善は認められなかった。しかし 52 週時には、プラセボ iv 群と比べてベリムマブの各用量群で統計学的に有意な身体的健康サマリースコアの改善が、1 mg/kg-iv 群では両試験、10 mg/kg-iv 群では BEL110752 試験で示された。また併合解析においても、プラセボ iv 群と比べてベリムマブの各用量群で統計学的に有意な 52 週時の SF-36 の身体的健康サマリースコアの改善が示された（2.7.3.3.2.2.10.1.）。

FACIT-F

疲労は、SLE 患者の生活の質（QOL）の重要な指標である。BEL110751 及び BEL110752 試験では、その他の副次評価項目として、FACIT-F を用いてベースラインからのスコアの平均変化量をプラセボ iv 群と比較した。FACIT-F は、関節リウマチ患者への使用に関してその妥当性が証明されており、優れた尺度の一貫性（内的整合性）、優れた臨床的感度、及び SF-36 の活力領域（精神的健康の下位尺度）との高い相関性も実証されている[Cella, 2005]。BEL110751+BEL110752 試験併合集団では、8、12 及び 52 週時にプラセボ群と比べて 1 及び 10 mg/kg-iv 群で統計学的に有意な改善が示された。BEL110751 試験では、52 週時にプラセボ群と比べて 1 mg/kg-iv 群で統計学的に有意な改善が示され、10 mg/kg-iv 群で数値的な改善が示された。BEL110752 試験では、52 週時にプラセボ群と比べて 1 及び 10 mg/kg-iv 群で統計学的に有意な改善が示された。プラセボ iv 群でも改善傾向が認められたが、24 週時以降はスコアが低下（疲労が悪化）した。その理由として、24 週時以降は SLE の標準治療を更に規定したことがあげられる。FACIT-F に基づく疲労の改善は、SF-36 の身体的健康サマリー、身体機能及び活力で認められた効果と一致していた。海外第 III 相の 2 試験で示されたベリムマブによる疲労の改善効果は、その他の有効性での効果を反映していると考えられる（2.7.3.3.2.2.10.）。

2.5.4.3.7. バイオマーカー

BEL110751 及び BEL110752 試験では、免疫グロブリン（IgG、IgA、IgM）、補体、自己抗体［ANA、抗 dsDNA 抗体、抗 Sm 抗体、抗カルジオリピン抗体（aCL 抗体）、抗リボソーム P 抗体］及び C reactive protein（CRP）を評価した。BEL110751 試験では、B 細胞及び T 細胞サブセットも評価した。BEL113750 試験では、免疫グロブリン（IgG、IgA、IgM）、

補体、自己抗体（ANA、抗 dsDNA 抗体）を評価した。また、BEL113750 試験の日本の実施施設では、B 細胞サブセットも評価した。

ベリムマブは IgG 及び補体の正常化、自己抗体の減少効果を示した。補体、形質細胞、短寿命形質細胞、SLE サブセット（SLE の疾患活動性と関連した活性化 B 細胞サブセット）では、1 mg/kg-iv 群より 10 mg/kg-iv 群の方が高い効果が認められた。自己抗体、免疫グロブリン、その他の B 細胞サブセットはベリムマブの各用量群で同様の結果であった。ベリムマブの投与後メモリーB 細胞数は一時的な増加を示し、T 細胞に変化は見られなかった。これら SLE に関連した重要なバイオマーカーへの効果に続き、疾患活動性の低下、SLE flare の発現リスク及びステロイドの投与等の臨床的効果が現れると考えられる。これらバイオマーカーの結果は、ベリムマブの有効性を強く支持している。また、日本人集団のバイオマーカーの結果は、全般的に BEL113750 試験の全体集団（北東アジア人）及び BEL110751＋BEL110752 試験併合の結果と一貫していた。

第 III 相試験の結果をバイオマーカー毎に以下に要約する。各バイオマーカーのベースラインからの変化率は、表 2.7.3.3-74（52 週時）及び 2.7.3.6.3.（52 又は 76 週間の推移）に提示した。なお、オープンラベルの長期継続試験の BEL112233 試験で得られている免疫グロブリン、補体、自己抗体（ANA、抗 dsDNA 抗体）及び B 細胞サブセットの結果は 2.7.3.3.2.4.1.5.に提示した。

2.5.4.3.7.1. 免疫グロブリン

BEL110751 及び BEL110752 試験では、ベリムマブ投与による免疫グロブリン値の減少は 8 週時（最初の評価時点）から示された。一方、プラセボ iv 群の免疫グロブリン値に経時的な変化は認められなかった。8～52 週時にわたり、ベースラインからの IgG、IgA 及び IgM 値の平均変化率にプラセボ iv 群とベリムマブの各用量群の間に統計学的に有意な差が示された（2.7.3.3.2.2.11.1.1.）。

BEL113750 試験では、IgG 値は 52 週間を通してプラセボ iv 群では増加が認められたが 10 mg/kg-iv 群では減少し、8～52 週時までベースラインからの平均変化率に統計学的に有意な群間差が示された。10 mg/kg-iv 群の 52 週時の IgA 値及び IgM 値はプラセボ iv 群と比べて統計学的に有意な減少を示した。日本人集団でも、全体集団（北東アジア人）、BEL110751+BEL110752 試験併合集団と同様に、ベリムマブの投与により IgG、IgM 及び IgA 値のベースラインからの減少が認められた（2.7.3.3.2.2.11.1.2.）。

2.5.4.3.7.2. 自己抗体

BEL110751 及び BEL110752 試験では、ベースラインに抗 dsDNA 抗体陽性（抗体価 30 IU/mL 以上）であった被験者のうち 52 週時に陰性に転じた被験者の割合は、プラセボ iv 群と比べてベリムマブの各用量群の方が 2～3 倍高かった。この抗 dsDNA 抗体の陰性化効果とベリムマブ投与量との間に、明らかな用量依存性は認められなかった。ベースラインに抗 dsDNA 抗体陽性であった被験者を対象としたベースラインからの減少率（中央値）においても、8～52 週時にわたりプラセボ iv 群とベリムマブの各用量群の間に統計学的に有意な差が示された。BEL110751 試験の 52～76 週時までの評価においても、抗 dsDNA 抗体の減少

効果は持続していた。ベースラインに陽性だったが陰性に転じた被験者の割合（プラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群）は、それぞれ 52 週時に 8.3%、17.0%及び 14.5%であり、76 週時に 9.8%、24.8%及び 19.2%であった。抗 dsDNA 抗体と同様に、ANA、抗 Sm 抗体及び抗リボソーム P 抗体でも、ベリムマブの投与を受けた被験者では陽性から陰性に転じた被験者の割合が高く、この効果は 10 mg/kg-iv 群の方が高かった。aCL 抗体では程度は小さかったが、プラセボ iv 群と比べてベリムマブの各用量群で減少幅は大きく、陽性から陰性に転じた被験者の割合は高かった。また、ベリムマブの各用量群では抗 dsDNA 抗体及び ANA が陰性であったが陽性に転じた被験者もプラセボ iv 群より少なかった。以上の結果から、ベリムマブの投与により自己抗体価は低下し、陽性から陰性に正常化する効果が確認された（2.7.3.3.2.2.11.2.1.）。

BEL113750 試験では、ベースラインに抗 dsDNA 抗体が陽性であった被験者のうち 52 週時に陰性に転じた被験者は、プラセボ群 11.3%及び 10 mg/kg-iv 群 20.0%であった。一方、ベースラインに抗 dsDNA 抗体が陰性であった被験者のうち 52 週時に陽性に転じた被験者は、プラセボ群 10.3%及び 10 mg/kg-iv 群 7.4%であった。ベースラインに抗 dsDNA 抗体陽性（抗体価 30 IU/mL 以上）であった被験者の抗 dsDNA 抗体価のベースラインからの変化率（中央値）は、投与期間を通してプラセボ群より 10 mg/kg-iv 群の方が大きな減少を示した。
10 mg/kg-iv 群ではプラセボ群と比べて統計学的に有意な低下が 4 週時より示され、52 週時まで持続した。なお、日本人集団においても、ベースラインに抗 dsDNA 抗体陽性であった被験者での抗 dsDNA 抗体価のベースラインからの変化率はプラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群の方が数値的に大きく減少し、BEL113750 試験の全体集団（北東アジア人）、BEL110751+BEL110752 試験併合集団の結果とも一致していた（2.7.3.3.2.2.11.2.2.）。

2.5.4.3.7.3. 補体

ベリムマブの投与により補体値は上昇した。SLE の疾患活動期に自己抗体と補体が複合体を形成して組織に沈着することで臓器障害を引き起こす。そのため、補体値の正常化（増加）は臓器障害の過程の消失を意味し、臨床的に重要な所見といえる。

BEL110751 及び BEL110752 試験では、ベースラインに補体低値（C3 低値 90 mg/dL 未満、C4 低値 16 mg/dL 未満）であったが基準値／高値に上昇した被験者の割合は、プラセボ iv 群と比べてベリムマブの各用量群の方が高く、更に 1 mg/kg-iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群の方が高かった。また、補体値が基準値／高値から低値に変化した被験者はプラセボ iv 群と比べてベリムマブの各用量群の方が少なかった。ベリムマブの補体値の上昇効果は、4 週時から認められ 52 週時まで持続した。C3 は 24 週時以降にやや横ばいに推移したが、C4 は 52 週時及び 76 週時にも増加が続いた。BEL110751 試験の 76 週時にも、補体値が基準値又は高値に変化した被験者の割合は増加し、10 mg/kg-iv 群では C3 が 51.3%及び C4 が 51.0%に達した（52 週時ではそれぞれ 43.5%及び 46.4%）。プラセボ iv 群では、基準値又は高値に変化した被験者の割合は 52 週時と同様であった。1 mg/kg-iv 群では 52～76 週時にかけて、C4 が基準値又は高値に変化した被験者の割合は増加し続けたが（33.3%から 36.7%）、C3 はやや減少を示した（32.4%から 27.1%）（2.7.3.3.2.2.11.3.1.）。

BEL113750 試験では、ベースラインに補体低値（C3 値 90 mg/dL 未満、C4 値 10 mg/dL 未満）であった被験者のうち 52 週時に基準値／高値に転じた被験者の割合は、プラセボ群と比べて 10 mg/kg-iv 群の方が統計学的に有意に高かった。一方、ベースラインの補体値が基準値／高値であった被験者のうち 52 週時に低値に転じた被験者の割合は、プラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群で低かった。10 mg/kg-iv 群のベースラインからの変化率（平均値）は 52 週間を通して C3 及び C4 のいずれも全体的に増加した。10 mg/kg-iv 群ではプラセボ iv 群と比べて統計学的に有意なベースラインからの増加が 4～52 週時に認められた。日本人集団でもプラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群で数値的な改善が認められ、BEL113750 試験の全体集団（北東アジア人）、BEL110751+BEL110752 試験併合集団の結果とも一致していた（2.7.3.3.2.2.11.3.2.）。

2.5.4.3.7.4. B 細胞サブセット

B 細胞の生存、分化及び増殖の重要なサイトカインである B リンパ球刺激因子（BLyS）はベリムマブの標的分子であり、ベリムマブ投与直後から B 細胞への効果は発現すると考えられる。各サブセットの B 細胞数の経時的変化を評価した。

BEL110751 及び BEL113750 試験の日本人集団のいずれにおいてもベースラインの B 細胞数の範囲（最小値、最大値）は広く、大きな個体間変動が示された。このような個体間変動は、一部は SLE の病状の多様性によるものと考えられる[Odendahl, 2000]。大きな個体間変動が見られたものの、日本人集団のベースラインの B 細胞数（CD19+細胞、CD20+細胞、ナイーブ細胞及びメモリー細胞の細胞数の中央値）は BEL110751 試験と比べて少ない傾向が認められた。この理由の 1 つとして、ベースラインの SLE 治療薬の相違、特に日本人集団では免疫抑制剤／免疫調節剤の使用率が 76.7%で、BEL110751 試験の 55.6%より高かったため、B 細胞の増殖が抑制されたためと考えられる[Eickenberg, 2012]。

BEL110751 試験のベリムマブの各用量群では、ほとんどの B 細胞サブセットでプラセボ iv 群と比べて有意な細胞数の減少が示された。ベリムマブの投与により、24～76 週時まで CD19+細胞及び CD20+細胞はプラセボ iv 群と比べて統計学的に有意に減少した。CD19+細胞の減少率（中央値）は、52 週時にプラセボ iv 群 9.76%に対しベリムマブの各用量群 47.97～48.39%、76 週時にプラセボ iv 群 3.30%に対しベリムマブの各用量群 55.88～57.69%であった。CD20+B 細胞のベースラインからの減少率（中央値）も同程度であった。プラセボ iv 群と比べてベリムマブの各用量群で統計学的に有意な減少率（中央値）が示されたのは、ナイーブ B 細胞の 8、24、52、76 週時、活性化 B 細胞の 52、76 週時であった。ベリムマブの各用量群でのベースラインからの減少率（中央値）は、52 週時にナイーブ B 細胞で 66.67～69.57%及び活性化 B 細胞で 40.49～45.12%、76 週時にナイーブ B 細胞 73.39～76.32%及び活性化 B 細胞で 43.22～49.12%であった。プラセボ iv 群では、ナイーブ B 細胞は全期間を通じて大きな変化は認められなかったが、活性化 B 細胞は減少した［減少率（中央値）は 52 週時 15.75%と 76 週時 25.19%］。形質細胞様細胞のベースラインからの減少率（中央値）は、ベリムマブの各用量群で 24 週時までにプラセボ iv 群と比較して統計学的に有意な減少が示され、76 週時まで持続した。短寿命形質細胞、形質細胞及び SLE サブセットの減少幅

は 1 mg/kg-iv 群比べて 10 mg/kg-iv 群の方が大きく、10 mg/kg-iv 群の方が効果の高かった複数の臨床的有効性データが裏付けられた。ベリムマブの各用量群ではメモリーB 細胞数の一時的な増加が見られた。増加は 8 週時に最大になり、8～52 週時にわたり減少を示した。用量反応性は示されなかった（2.7.3.3.2.2.11.4.1.）。

BEL113750 試験の日本人集団では、BEL110751 試験と同様に CD19+、CD20+及びナイーブ B 細胞サブセットはプラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群で減少した。メモリーB 細胞も BEL110751 試験と同様に、プラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群で一時的な増加を示した（2.7.3.3.2.2.11.4.2.）。これらの結果からベリムマブは民族性を問わず、SLE 患者で一貫した B 細胞応答を誘導すると考えられる。

2.5.4.3.8. 効果の持続

第 III 相の 3 試験の 52 週時までの結果から、ベリムマブは臨床的に意義のある SRI レスポンスを示し、SLE flare の発現リスクを低減させ、また、血清学的異常値の改善効果（抗 dsDNA 抗体の減少、補体値の増加）を示すことが明らかになった。プラセボ iv 群と比べて統計学的に有意に高い SRI レスポンダー率が、BEL110751+BEL110752 試験併合集団（10 mg/kg-iv 群 24～52 週時、1 mg/kg-iv 群 36～52 週時）及び BEL113750 試験（10 mg/kg-iv 群 12～52 週時）において長期にわたり認められた（2.5.4.3.2.2.）。同様に、補体の増加、免疫グロブリン及び抗 dsDNA 抗体の減少が治療開始から 4～8 週間後の早い時期に認められた。補体の増加及び抗 dsDNA 抗体の減少は、試験期間をわたって更に改善を示した。B 細胞サブセットに対するベリムマブの作用は、早いものでは 8 週時より認められ 52 週時まで持続を示した（2.5.4.3.7.）。このようにベリムマブの投与後、血清学的な改善の後に臨床的な改善が得られることが示された。

BEL110751 試験は 76 週時までの有効性を評価している。全般的に見て 52 週時に示されたベリムマブの有効性及びバイオマーカーへの効果は 76 週時まで持続しており、ベリムマブの耐薬性の可能性は認められなかった（2.7.3.3.2.3.1.）。

上記の第 III 相試験で示された長期有効性及びバイオマーカーへの効果は、更に長期間にわたってベリムマブの効果を観察した非対照の長期継続投与の BEL112233 試験の結果（最長で 7 年以上投与、2.7.3.3.2.4.1.）及び BEL112626 試験の結果（最長で 11 年以上投与、2.7.3.3.2.4.3.）からも裏付けられている。また、BEL112234 試験（最長で 7 年以上投与：中間解析）及び BEL112233 試験の SLICC 障害指数の結果から、ベリムマブ長期投与下での臓器障害の進行は軽度であり、臓器障害の進行を前向きに検討した他の SLE コホートよりも良好な結果であることが確認されている[Bruce, 2016]（2.7.3.3.2.4.1.4.及び 2.7.3.3.2.4.2.1.）。

2.5.4.3.9. サブグループ解析

特定の患者集団におけるベリムマブの有効性を検討するため、本項では第 III 相試験（BEL110751 及び BEL110752 試験の併合集団、BEL113750 試験）のサブグループにおける主要評価項目（52 週時の SRI レスポンダー率）を評価した。ベースラインの人口統計学的特性（年齢、性別、人種）、疾患活動性及び国又は地域別のサブグループを検討した。サブグループ解析では、検出力を考慮し BEL110751 及び BEL110752 試験は併合解析の結果を提

示する。なお、小規模なサブグループが多いため、結果の解釈には注意が必要である。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、BEL113750 試験では 0.1 とした。

2.5.4.3.9.1. 性別及び年齢

BEL110751 及び BEL110752 試験の併合集団では性別及び年齢別、BEL113750 試験では性別のサブグループ解析を行った。一般的な SLE の患者集団の構成と同様に、これらの試験に組み入れられた被験者のほとんどが女性であり、65 歳超の被験者は非常に少なかった（併合集団で 2%未満）。年齢別（45 歳以下 vs. 45 歳超）及び性別のサブグループ解析では交互作用は認められなかった（2.7.3.3.3.1.）。

2.5.4.3.9.2. 疾患活動性

BEL110751 及び BEL110752 試験の併合データを用いて、ベースラインの SLE の疾患活動性のサブグループ別［SELENA SLEDAI スコア、BILAG、補体値（C3 及び C4）、抗 dsDNA 抗体、尿蛋白、バイオマーカー、ステロイド、免疫抑制剤］に 52 週時の SRI レスポンダー率を評価した。その結果、疾患活動性の高い被験者（SELENA SLEDAI スコア 10 点以上、補体低値、抗 dsDNA 抗体陽性及び高用量のステロイド投与）では、全体集団又はベースラインの疾患活動性が低い被験者と比べてベリムマブの各用量群での 52 週時の SRI レスポンダー率の改善幅（プラセボ iv 群との比較）が大きく、治療とサブグループの間に有意な（又は $p<0.1$ で有意な傾向のある）交互作用が示された。ただし、疾患活動性の低いサブグループでも、プラセボ iv 群と比べてベリムマブの各用量群のレスポンダー率は概ね高かった。なお、ベースラインの免疫抑制剤の使用別のサブグループでは、プラセボ iv 群とベリムマブの各用量群の比較において交互作用は認められず、SRI レスポンダー率のプラセボ iv 群との差はいずれのサブグループにおいても 1 mg/kg-iv 群で約 7%及び 10 mg/kg-iv 群で約 12%であった。また 52 週時の SRI レスポンスの予測因子を探索するためのロジスティック回帰分析においても、ベースラインの補体値、ステロイド投与量及び PGA スコアは治療との有意な交互作用が認められ、SELENA SLEDAI スコアでは交互作用の傾向が示されている（2.5.4.3.9.5.）。

BEL110751+BEL110752 試験併合集団で、疾患活動性の高い被験者でベリムマブの効果はより確実に発揮される傾向が認められたため、SRI レスポンダー率の経時変化をベースラインの SELENA SLEDAI スコア、抗 dsDNA 抗体、ステロイドの使用、補体（C3 及び C4）のサブグループ別に検討した。SELENA SLEDAI スコア、抗 dsDNA 抗体及びステロイドの使用において疾患活動性の高いサブグループの被験者はプラセボ iv 群と比べてベリムマブの各用量群の方が効果は早期（12～24 週時まで）に出現すると考えられた。これら疾患活動性の高いサブグループにおいても全般的に用量依存性のレスポンスが確認された（2.7.3.3.3.4.1.）。

BEL113750 試験ではベースラインの SLE の疾患活動性のサブグループ別（SELENA SLEDAI スコア、補体値、ステロイド投与量、SLE の治療薬）に 52 週時の SRI レスポンダー率を評価した。ベースラインの SELENA SLEDAI スコア別のサブグループで、治療との統

計学的に有意な交互作用が示され、疾患活動性の高い被験者（SELENA SLEDAI スコアが 10 点以上）ではベリムマブの効果がより確実に発揮される傾向が認められた（図 2.7.3.3-65）。この他のサブグループでは統計学的に有意な治療との交互作用は認められなかった。
BEL113750 試験の全体集団（北東アジア人）では、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア 9 点以下と 10 点以上のいずれにおいてもプラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群の方が SRI レスポンダー率は高かった。ベースラインの SELENA SLEDAI スコア 9 点以下と 10 点以上の両サブグループでプラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群で SRI レスポンダー率が高いという結果は、BEL110751+BEL110752 試験併合集団においても認められた（図 2.7.3.3-57）。日本人集団においても、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア 9 点以下と 10 点以上のいずれにおいてもプラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群の方が SRI レスポンダー率は高かった（2.7.3.3.3.4.2.）。

2.5.4.3.9.3. 人種／民族

ベリムマブの人種別の効果として、BEL110751 及び BEL110752 試験の併合集団を対象に標準的な人種の分類別（白人、アジア人、黒人－アフリカ系アメリカ人、及びアラスカ先住民又はアメリカインディアン）及び民族別（ヒスパニック／ラテン民族）の評価を行った。更に BEL110751 及び BEL110752 試験の層別因子とした人種別［アフリカ系の子孫又はアメリカ先住民の子孫（AIA）vs.その他］の評価も行った。人種／民族別の詳細な検討は 2.7.3.3.3.2.に記載した。なお、BEL113750 試験では人種／民族別のサブグループ解析は行っていない。

黒人－アフリカ系アメリカ人を除く人種の標準的な分類別のサブグループでは、投与との有意な交互作用（又はその傾向）は認められなかった。被験者が少ないにも関わらず（各群約 50 例）、治療と黒人－アフリカ系アメリカ人のサブグループには交互作用の傾向（交互作用 $p<0.06$）が認められた。黒人－アフリカ系アメリカ人の被験者でベリムマブの効果（SRI レスポンダー率）が低かった理由は小規模なサブグループによる偶発的な結果と考えられた。なお、ベースラインの SELENA SLEDAI スコアが 10 点以上の黒人－アフリカ系アメリカ人の被験者でベリムマブによる SRI レスポンダー率の改善傾向が認められたことからも裏付けられた。また、第 II 相の LBSL02 試験の黒人－アフリカ系アメリカ人の被験者でもベリムマブによる SELENA SLEDAI スコアの改善効果が示され（Post-hoc 解析）、ベリムマブの有効性は黒人患者でも期待できることが裏付けられた。更に、52 週時の SRI レスポンスの予測因子を探索したロジスティック回帰分析においても人種は 52 週時の有効性に影響を与えると予測されるベースラインの重要な因子として特定されていない。

AIA サブグループでは、プラセボ iv 群での SRI レスポンダー率が高く、ベリムマブの各用量群とプラセボ iv 群のレスポンダー率の差が AIA 以外のサブグループほど大きくなかったものの、BEL110751+BEL110752 試験併合集団では投与と人種サブグループの間に交互作用は見られなかった。なお、AIA サブグループでは、BEL110751 及び BEL110752 試験の間で差が認められた。BEL110751 試験の AIA サブグループではベリムマブの効果が比較的低かった。この理由として、BEL110751 試験の AIA サブグループではベースラインの疾患活動性が低かったこと（特に 10 mg/kg-iv 群の黒人－アフリカ系アメリカ人の被験者）、プラ

セボ iv 群のレスポンダー率が高かったこと（48.6%）が考えられる。また、AIA に占める黒人ーアフリカ系アメリカ人の割合が BEL110751 試験の 53.2%に対し、BEL110752 試験では 10%未満であったことも留意すべきである。

治療と民族（ヒスパニック／ラテン民族）の交互作用は認められず、52 週時の SRI レスポンダー率はプラセボ iv 群と比べてベリムマブの各用量群の方が高かった。

2.5.4.3.9.4. 地域／国

BEL110751 及び BEL110752 試験の併合集団において、10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群との比較で治療とサブグループの間に有意な交互作用が認められたのは、西欧／オーストラリア／イスラエル（217 例）と他の全地域（1467 例）の間の比較のみであった。アジアとその他の地域との比較では、治療との交互作用は認められなかった（2.7.3.3.3.3.1.）

BEL113750 試験の国別のサブグループ（日本、中国及び韓国）において、治療と統計学的に有意な交互作用は認められなかった（2.7.3.3.3.3.2.）。

2.5.4.3.9.5. 52 週時の SRI レスポンスの予測因子を探索するためのロジスティック回帰分析

被験者の受けた治療を問わず 52 週時の有効性に影響を与えると予測されるベースラインの重要な因子を特定するため、またその重要な予測因子（複数の独立変数）で調整したベリムマブの治療効果を評価するため、BEL110751 及び BEL110752 試験の併合データを用いて、ロジスティック回帰分析を実施した（2.7.3.3.3.5.）。その結果、SELENA SLEDAI スコア（9 点以下、10 点以上）、補体値（C3 及び C4 基準値／高値、C3 又は C4 低値、C3 及び C4 低値）、免疫抑制剤の使用（使用、使用せず）、地域［米国／カナダ、西欧、東欧、米州（米国／カナダを除く）、アジア］、SLICC 障害指数スコア（0 点、1 点、2 点以上）、抗 dsDNA 抗体価（30 IU/mL 未満、30 IU/mL 以上）が重要な予測因子として特定された。これら重要な予測因子で調整した時の 52 週時の SRI レスポンダー率の調整済みオッズ比は、重要な予測因子で調整していない 52 週時の SRI レスポンダー率の調整済みオッズ比（主要解析）の結果より高かった［1 mg/kg-iv 群 1.49（95%信頼区間：1.16～1.92、p=0.0018）vs. 1.41（95%信頼区間：1.10～1.80、p=0.0060）、10 mg/kg-iv 群 1.77（95%信頼区間：1.38～2.28、p<0.0001）vs. 1.68（95%信頼区間：1.32～2.15、p<0.0001）］。

更に、ベリムマブの治療効果がベースラインの疾患活動性別のサブグループ間で異なるかを評価するため、BEL110751 及び BEL110752 併合データを用いてロジスティック回帰分析を実施した。プラセボ iv 群への治療効果が、特定のサブグループと別のサブグループ間で異なる場合（すなわち、治療との交互作用の p 値が 0.05 未満の場合）に、治療群とサブグループの交互作用が存在するとした。その結果、ベースラインの補体値、ステロイド投与量及び PGA スコアに治療との有意な交互作用（p<0.05）が認められ、SELENA SLEDAI スコアでは交互作用の傾向が示された（表 2.7.3.3-119）。本解析では、試験、人種及び地域には治療との交互作用は認められなかった。ベースラインに補体低値（C3 及び／又は C4）、ステロイド使用、又は PGA スコア 2 点未満の被験者では、プラセボ iv 群とベリムマブの各用量群の SRI レスポンダー率の差（改善幅）が相対的に大きくなった。なお、ベースラインに

PGA スコアが高い被験者（2 点以上）は悪化する余地が少ないため、SRI レスポンダーの条件［PGA のベースラインからの悪化なし（0.3 点未満）］を考慮するとプラセボ iv 群とベリムマブの各用量群間で差は生じにくいと考えられる。このロジスティック回帰分析から得られた結果は、ベースラインに補体低値であった被験者、又はステロイド使用の被験者でプラセボ iv 群とベリムマブの各用量群の SRI レスポンダー率の差（改善幅）が相対的に大きくなった単変量解析の結果（2.5.4.3.9.2.）と一致していた。統計学的な有意水準には達しなかったが、治療と SELENA SLEDAI スコアの間に交互作用の傾向（p＝0.0610）が認められた。この傾向は、ベースラインの SELENA SLEDAI スコアが 10 点以上の被験者においてプラセボ iv 群と 10 mg/kg-iv 群の SRI レスポンダー率の差（改善幅）が相対的に大きくなったことに起因しており、単変量解析の結果（2.5.4.3.9.2.）と一致していた。

以上の結果から、ロジスティック回帰分析（BEL110751+BEL110752 試験併合データを用いた 52 週時の主要評価項目）においても、ベリムマブの治療効果が確認された。また、ベースラインの疾患活動性が高いサブグループ（SELENA SLEDAI スコア 10 点以上、補体低値又はステロイド使用）では、ベリムマブの治療効果が更に高くなることが裏付けられた。また、本解析モデルでは、試験、人種及び地域による治療への影響は認められなかった。

2.5.4.4. 有効性の結論

疾患活動性を有する自己抗体陽性の SLE 患者を対象に北東アジアで実施した第 III 相の BEL113750 試験において、SLE の標準治療にベリムマブ 10 mg/kg 静脈内投与を追加した際の有効性が実証された。また、北東アジア人におけるベリムマブ 10 mg/kg 静脈内投与の有効性は、欧州、北米、ラテンアメリカ、アジア太平洋地域で実施された海外第 III 相の 2 試験（BEL110751 及び BEL110752 試験）で認められた有効性と同様であった。

これら第 III 相試験で認められた、ベリムマブ 10 mg/kg 静脈内投与の有効性プロファイルを以下にまとめる。

- ベリムマブは SLE の疾患活動性を低下させた。SLE の標準治療にベリムマブ 10 mg/kg を追加投与することで 52 週時の SRI レスポンダー率は統計学的に有意に上昇し、ベリムマブのプラセボに対する優越性が 3 試験で一貫して検証された。これらの結果は感度解析により頑健性が確認された。ベリムマブによる SRI レスポンダー率の改善は投与開始 12～24 週後より確認され、効果の持続期間もプラセボより長かった。
- ベリムマブは SLE flare、特に重度の SLE flare の発現リスクを低下させた。
- ベリムマブはステロイドの減量効果を示した。疾患活動性の改善及び SLE flare の発現を抑えながらステロイドを減量できることは臨床的意義が高い。
- ベリムマブは筋骨格系、粘膜皮膚系、免疫系、血管系及び腎系等の SLE の様々な臓器病変で改善を示した。
- ベリムマブは SLE 患者の疲労を軽減させた。海外 2 試験において、FACIT-F スコアでプラセボと比べて統計学的に有意な改善を示した。
- ベリムマブは自己抗体価の低下及び補体値の上昇等、血清学的改善効果を 4～8 週時の早期から示した。
- ベリムマブの長期投与による効果の減弱は認められていない。疾患活動性の低下、ステロイドの減量、SLE flare の発現リスクの低下、SLE に伴う疲労の軽減及びバイオマーカーに対する効果は長期間維持された。

ベリムマブ 10 mg/kg 静脈内投与の有効性に関して、北東アジアで実施した BEL113750 試験の全体集団（北東アジア人）及び日本人集団、海外 2 試験（BEL110751 及び BEL110752 試験）の併合集団の間でバイオマーカーを含む評価項目の広範囲にわたり一貫性が確認された。ベリムマブの効果には臨床的に重要な民族差は認められず、第 III 相の 3 試験で示された有効性の結果は日本人にもあてはめられると考えられた。以上の結果から、日本人の疾患活動性を有する自己抗体陽性の SLE 患者においてもベリムマブ 10 mg/kg 静脈内投与の有効性は期待できると考える。

2.5.5. 安全性の概括評価

2.5.5.1. 安全性の評価方法

ベリムマブ静脈内投与時の全身性エリテマトーデス（SLE）患者における安全性プロファイルは、海外で実施した無作為化、二重盲検、プラセボ対照の LBSL02 試験、BEL110751 試験（旧番号：HGS1006-C1056）及び BEL110752 試験（旧番号：HGS1006-C1057）で評価した。これら 3 試験には合計 2133 例の SLE の被験者が組み入れられた。また、日本、韓国及び中国の SLE 患者を対象として無作為化、二重盲検、プラセボ対照の BEL113750 試験を実施し、合計 705 例（うち日本人 60 例）が組み入れられた。本項では、主にこれら 4 試験から得られた結果に基づき、ベリムマブ静脈内投与時の安全性を評価する。

これらの試験では、BEL110751 試験では 76 週間、その他の試験では 52 週間の二重盲検期にプラセボを対照としてベリムマブを SLE の標準治療と併用したときの安全性を評価した。BEL110751 試験では、52 週時（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）にカットオフした解析と 76 週時の解析（最終データ）の 2 種類の解析を行った。本項では、海外の 3 試験については、LBSL02 試験（二重盲検期：52 週間）、BEL110751 試験（最終データ：76 週間）、BEL110752 試験（最終データ：52 週間）を併合した結果を中心に記載する［静脈内反復投与対照試験（IV-CRD 試験、76 週）］。これら 3 試験の 52 週時までの併合結果［IV-CRD 試験（52 週）］については 2.7.4.に示す。

また、BEL113750 試験に関しては、52 週間の二重盲検期の全体集団（北東アジア人）の結果を示すと共に、日本人集団（日本の医療機関で組み入れられた被験者）の結果も記載する。更に、BEL113750 試験の北東アジア人、日本人、IV-CRD 試験の結果を比較する。この比較では、BEL113750 試験の解析方法に合わせて IV-CRD 試験のデータ（52 週時まで）を解析した。IV-CRD 試験ではベリムマブの 3 用量（1、4、10 mg/kg、ただし 4 mg/kg は LBSL02 試験のみ）、BEL113750 試験ではベリムマブ 10 mg/kg について評価したが、試験間の比較にあたっては、IV-CRD 試験の 3 用量群を併合し、10 mg/kg-iv 群単独よりもサンプルサイズの大きいベリムマブ iv 併合群とした。IV-CRD 試験では 10 倍の用量幅で安全性を検討したが、有害事象の発現割合にベリムマブの用量との関連は認められなかったため、ベリムマブ iv 併合群の結果と比較することは適切と考える。IV-CRD 試験のベリムマブ iv 併合群には、1458 例の被験者（1 mg/kg-iv 群 673 例、4 mg/kg-iv 群 111 例、10 mg/kg-iv 群 674 例）が含まれている。

また、LBSL02、BEL110751 又は BEL110752 の 3 試験からの継続試験として BEL112626 試験（旧番号：LBSL99）、BEL112233 試験（旧番号：HGS1006-C1066）、BEL112234 試験（旧番号：HGS1006-C1074）を実施した。これら 3 試験は非対照試験であるが、合計 1304 例が最大で 11 年以上ベリムマブの長期投与を受けており、ベリムマブ静脈内投与の長期安全性に関する有用なデータが得られている。これら 3 試験に関しては、[redacted]年[redacted]月[redacted]日にデータカットオフした併合解析結果［静脈内長期継続投与試験（IV-LTC 試験）］を簡潔に記載する。なお、BEL112234 試験には、ベリムマブ皮下投与の BEL112232 試験から、メキシコで組み入れられた 5 例の被験者も移行している（2.7.4.1.1.2.1.）。

また、BEL113750 試験の二重盲検期を完了した被験者は BEL114333 試験（日本及び韓国の被験者）又は BEL113750 試験オープンラベル期（中国の被験者）に移行し、ベリムマブの投与を受けている。現時点では結果が得られていないが、2016 年 3 月 8 日までに報告された重篤な有害事象及び妊婦使用例について、安全性データベースのデータを基に簡潔に記載する。なお、BEL114333 試験は、ベリムマブ皮下投与の BEL112341 試験（旧番号：HGS1006-C1115）を完了した日本人被験者も対象とした。

これらの試験の一覧を表 2.5.5-1 に示す。また、安全性の評価方法について 2.7.4.1.1.に、安全性評価における併合方法を図 2.7.4.1-1 に記載する。

これらの試験の被験者は疾患活動性を有する SLE 患者であり、幅広い SLE 治療薬［ステロイド、抗マラリア薬（ヒドロキシクロロキン等）、免疫抑制剤等（アザチオプリン、ミコフェノール酸、メトトレキサート、シクロホスファミド等）］とベリムマブを併用投与した。つまり、SLE の標準治療とベリムマブを併用したときの安全性プロファイルを検討したことから、得られた結果をベリムマブの処方が想定される集団に一般化することは可能と考える。なお、LBSL02 試験では自己抗体陽性ではない SLE 患者も対象としたが、71.5%の被験者が自己抗体陽性［抗核抗体（ANA）陽性及び／又は抗 2 本鎖 DNA 抗体（抗 dsDNA 抗体）陽性］であった。自己抗体陽性の被験者における安全性プロファイルは、試験対象集団全体と同様であった（2.7.6. LBSL02 試験）。

表 2.5.5-1　ベリムマブの安全性を検討した臨床試験

試験番号 実施国 評価／参考	試験デザイン	対象患者、投与方法（被験薬、投与方法、投与経路、投与期間）	被験者数[1] 登録／完了／実施中	試験の進行状況
比較対照試験				
LBSL02 米国、カナダ 評価	第 II 相 多施設共同 プラセボ対照 無作為化 二重盲検 並行群間	二重盲検期：疾患活動性を有する SLE 患者を対象に、ベリムマブ 1、4、10 mg/kg 又はプラセボを Day 0、14、28、その後 28 日間隔で 52 週時まで静脈内投与する。 継続投与期：ベリムマブ 10 mg/kg（又は二重盲検期で効果が認められた用量）を 28 日間隔で 76 週時まで静脈内投与する。	二重盲検期 1 mg/kg-iv 群 114/87/－ 4 mg/kg-iv 群 111/94/－ 10 mg/kg-iv 群 111/90/－ プラセボ iv 群 113/93/－ 継続投与期 345/321/－	完了
BEL110751 （旧番号：HGS1006-C1056） 欧州、北米、ラテンアメリカ 評価	第 III 相 多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間	自己抗体陽性で疾患活動性を有する SLE 患者を対象に、ベリムマブ 1、10 mg/kg 又はプラセボを Day 0、14、28、その後 28 日間隔で 72 週時まで静脈内投与する。	52 週時 1 mg/kg-iv 群 271/216/－ 10 mg/kg-iv 群 273/209/－ プラセボ iv 群 275/205/－ 76 週時 1 mg/kg-iv 群 271/199/－ 10 mg/kg-iv 群 273/191/－ プラセボ iv 群 275/186/－	完了
BEL110752 （旧番号：HGS1006-C1057） アジア太平洋地域、ラテンアメリカ、東欧 評価	第 III 相 多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間	自己抗体陽性で疾患活動性を有する SLE 患者を対象に、ベリムマブ 1、10 mg/kg 又はプラセボを Day 0、14、28、その後 28 日間隔で 48 週時まで静脈内投与する。	1 mg/kg-iv 群 288/240/－ 10 mg/kg-iv 群 290/241/－ プラセボ iv 群 287/226/－	完了
BEL113750 （二重盲検期） 日本、韓国及び中国 評価	第 III 相 多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間	自己抗体陽性で疾患活動性を有する SLE 患者を対象に、ベリムマブ 10 mg/kg 又はプラセボを Day 0、14、28、その後 28 日間隔で 48 週時まで静脈内投与する。	10 mg/kg-iv 群 470/388/－ プラセボ iv 群 235/179/－	完了
長期継続投与試験				
BEL113750 試験オープンラベル期及び BEL114333 試験併合 日本、韓国及び中国 評価	第 III 相 多施設共同 非無作為化 非対照 非盲検 継続試験	BEL113750 試験の二重盲検期を完了した被験者、BEL112341 試験を完了した日本人被験者を対象に、ベリムマブ 10 mg/kg を 28 日間隔で静脈内投与する。	564/－/382	実施中 [redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ

試験番号 実施国 評価／参考	試験デザイン	対象患者、投与方法（被験薬、投与方法、投与経路、投与期間）	被験者数[1] 登録／完了／実施中	試験の進行状況
BEL112626 （旧番号：LBSL99） 米国、カナダ 参考	第 IIb 相 多施設共同 非無作為化 非対照 非盲検 継続試験	LBSL02 試験を完了した被験者を対象に、ベリムマブ 10 mg/kg を 28 日間隔で静脈内投与する。	[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時 296/－/130 完了時 296/96/－	完了
BEL112233 （旧番号：HGS1006-C1066） 米国 参考	第 IIIb 相 多施設共同 非無作為化 非対照 非盲検 継続試験	BEL110751 試験を完了した米国の被験者を対象に、ベリムマブ 10 mg/kg を 28 日間隔で静脈内投与する。	[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時 268/－/170 完了時 268/140/－	完了
BEL112234 （旧番号：HGS1006-C1074） カナダ、欧州、ロシア、ラテンアメリカ及びアジア太平洋地域 参考	第 IIIb 相 多施設共同 非無作為化 非対照 非盲検 継続試験	BEL110751 試験を完了した米国以外の被験者、BEL110752 試験を完了した被験者を対象に[2]、ベリムマブ 10 mg/kg を 28 日間隔で静脈内投与する。	735/209/173	実施中 [redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ

1. BEL113750 試験は Safety 集団、その他の試験は MITT 集団
2. 当初は BEL112232 試験の被験者は BEL112234 試験に移行する計画ではなかったが、治験実施計画書を改訂し、メキシコの 1 施設の継続被験者（5 例）のみが BEL112234 試験に移行した。

2.5.5.2. ベリムマブ静脈内投与時の安全性

2.5.5.2.1. 治験薬の曝露

2.5.5.2.1.1. IV-CRD 試験

IV-CRD 試験の被験者の内訳（76 週）を表 2.5.5-2 に示す。IV-CRD 試験では、合計 1458 例（1 mg/kg-iv 群 673 例、4 mg/kg-iv 群 111 例、10 mg/kg-iv 群 674 例）にベリムマブが、675 例にプラセボが投与された［Modified Intention-to-Treat（MITT）集団］。

77%を超える被験者が治験薬の投与を完了した。有害事象により治験薬の投与を中止した被験者の割合は全体の 6.5%であり、プラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群でも同程度であった。BEL110751 試験では、プラセボ iv 群とベリムマブ iv 併合群でそれぞれ 67.6%と 71.7%が 76 週間の治療を完了したが、有害事象による中止率は投与群間で同程度であった（6.6～8.4%）。

表 2.5.5-2 被験者の内訳：76 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）

	プラセボ iv 群 N=675 n (%)	1 mg/kg-iv 群 N=673 n (%)	4 mg/kg-iv 群 N=111 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=674 n (%)	合計 N=2133 n (%)
プラセボ対照期間を完了[1]	505 (74.8)	526 (78.2)	94 (84.7)	522 (77.4)	1647 (77.2)
プラセボ対照期間中の中止	170 (25.2)	147 (21.8)	17 (15.3)	152 (22.6)	486 (22.8)
被験者の希望	41 (6.1)	34 (5.1)	7 (6.3)	30 (4.5)	112 (5.3)
有害事象	47 (7.0)	42 (6.2)	4 (3.6)	46 (6.8)	139 (6.5)
病勢進行／有効性欠如	37 (5.5)	26 (3.9)	0	30 (4.5)	93 (4.4)
服薬不遵守	9 (1.3)	6 (0.9)	3 (2.7)	6 (0.9)	24 (1.1)
追跡不能	8 (1.2)	12 (1.8)	0	9 (1.3)	29 (1.4)
治験実施計画書からの逸脱	13 (1.9)	8 (1.2)	0	9 (1.3)	30 (1.4)
治験責任医師による判断	6 (0.9)	5 (0.7)	0	7 (1.0)	18 (0.8)
その他	9 (1.3)	14 (2.1)	3 (2.7)	15 (2.2)	41 (1.9)

Data Source: IV-ISS T2_w76

1. プラセボ対照期間は LBSL02 試験及び BEL110752 試験では 52 週間、BEL110751 試験では 76 週間であった。
2. 中止理由が「その他」の被験者には妊娠した被験者が含まれる。加えて LBSL02 試験ではプラセボ iv 群の 1 例、1 mg/kg-iv 群の 2 例、10 mg/kg-iv 群の 1 例が有害事象「妊娠」のために中止した。BEL110751 試験では 10 mg/kg-iv 群の 1 例が妊娠し、その後追跡不能となった。BEL110752 試験ではプラセボ iv 群の 1 例が自然流産のために治験薬の投与を中止し、10 mg/kg-iv 群の 1 例が治験責任医師の判断（妊娠）により治験薬の投与を中止した。

IV-CRD 試験における治験薬の曝露状況（76 週）を表 2.5.5-3 に示す。曝露期間の平均値は各群で同様であり、プラセボ iv 群で 374 日、1 mg/kg-iv 群で 382 日、4 mg/kg-iv 群で 362 日、10 mg/kg-iv 群で 381 日であった。プラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群、10 mg/kg-iv 群の被験者の約 60%が 52 週間超の治験薬投与を受けた。

表 2.5.5-3　治験薬の曝露状況：76 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）

	プラセボ iv 群 N=675	1 mg/kg-iv 群 N=673	4 mg/kg-iv 群 N=111	10 mg/kg-iv 群 N=674	合計 N=2133
曝露期間 [1]，日					
n	675	673	111	674	2133
平均値（SD）	374.30 (134.08)	381.84 (133.04)	362.27 (92.44)	380.75 (130.61)	378.09 (130.81)
中央値（範囲）	369.0 (28.0, 564.0)	370.0 (28.0, 555.0)	392.0 (28.0, 450.0)	370.0 (28.0, 568.0)	371.0 (28.0, 568.0)
曝露期間 [1], n (%)					
3 ヵ月以上	636 (94.2)	637 (94.7)	106 (95.5)	637 (94.5)	2016 (94.5)
6 ヵ月以上	598 (88.6)	604 (89.7)	102 (91.9)	608 (90.2)	1912 (89.6)
9 ヵ月以上	544 (80.6)	566 (84.1)	99 (89.2)	566 (84.0)	1775 (83.2)
12 ヵ月以上	458 (67.9)	473 (70.3)	93 (83.8)	472 (70.0)	1496 (70.1)
18 ヵ月以上	6 (0.9)	4 (0.6)	0	4 (0.6)	14 (0.7)
曝露期間 [2], n (%)					
n	675	673	111	674	2133
52 週間以下	275 (40.7)	264 (39.2)	18 (16.2)	273 (40.5)	830 (38.9)
52 週間超	400 (59.3)	409 (60.8)	93 (83.8)	401 (59.5)	1303 (61.1)

Data Source: IV-ISS T6_w76, T6.1_w76

1. 曝露期間（日）は最終投与日－初回投与日＋28 日とした。また、3 ヵ月＝13 週間と定義した。
2. 曝露期間（週）は（最終投与日－初回投与日＋28 日）／7 とした。

2.5.5.2.1.2.　BEL113750 試験

BEL113750 試験は北東アジアの 3 ヵ国（日本、中国、韓国）で実施した。合計 707 例がプラセボ iv 群又はベリムマブ 10 mg/kg-iv 群に 1:2 の比で無作為化され、そのうち 705 例が治験薬の投与を受けた（Safety 集団）。なお、BEL113750 試験では、中国の 1 施設で原資料及び疾患評価に関連する不適切な事例が判明したため、有効性の解析対象集団である MITT 集団から当該施設の被験者を除外したが、安全性の解析対象集団である Safety 集団には含めた（2.5.1.7.）。BEL113750 試験の日本人集団では、Safety 集団と MITT 集団は同一の集団であった。

BEL113750 試験の被験者の内訳を IV-CRD 試験（52 週）の結果とともに表 2.5.5-4 に示す。BEL113750 試験の全体集団（北東アジア人）、日本人、IV-CRD 試験のいずれにおいても、多くの被験者（66.7～87.2%）が 52 週間の治験薬投与を完了した。BEL113750 試験では、52 週間の二重盲検期を完了した被験者の割合は 10 mg/kg-iv 群がプラセボ iv 群よりも高かった。一方、IV-CRD 試験では、完了した被験者の割合はベリムマブ iv 併合群とプラセボ iv 群で同程度であった。

表 2.5.5-4　被験者の内訳（BEL113750 及び IV-CRD 試験）

	BEL113750 試験 日本人 Safety 集団		BEL113750 試験 全体集団 （北東アジア人） Safety 集団		IV-CRD 試験（52 週） MITT 集団	
	プラセボ iv 群 N=21 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=39 n (%)	プラセボ iv 群 N=235 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=470 n (%)	プラセボ iv 群 N=675 n (%)	ベリムマブ iv 併合群 [2] N=1458 n (%)
52 週間のプラセボ対照期間を完了及び／又は継続中 [1]	14 (66.7)	34 (87.2)	179 (76.2)	388 (82.6)	524 (77.6)	1177 (80.7)
52 週時までに中止	7 (33.3)	5 (12.8)	56 (23.8)	82 (17.4)	151 (22.4)	281 (19.3)
有害事象	2 (9.5)	2 (5.1)	22 (9.4)	27 (5.7)	40 (5.9)	83 (5.7)
有効性欠如	2 (9.5)	1 (2.6)	11 (4.7)	7 (1.5)	32 (4.7)	53 (3.6)
服薬不遵守	—	—	—	—	9 (1.3)	14 (1.0)
治験実施計画書からの逸脱	0	0	1 (0.4)	5 (1.1)	12 (1.8)	12 (0.8)
その他	—	—	—	—	9 (1.3)	28 (1.9)
治験実施計画書の中止基準に該当	0	0	6 (2.6)	1 (0.2)	—	—
追跡不能	0	0	3 (1.3)	9 (1.9)	7 (1.0)	19 (1.3)
治験責任医師による判断	1 (4.8)	0	4 (1.7)	12 (2.6)	5 (0.7)	11 (0.8)
同意の撤回／被験者の希望	2 (9.5)	2 (5.1)	9 (3.8)	21 (4.5)	37 (5.5)	61 (4.2)

Data Source: BEL113750 CSR Table 1.40, Table 7.04, SC-ISS (CRD) Table 1.2
1. LBSL02 試験の治療期又は BEL110752 試験を完了した被験者、BEL110751 試験の 52 週時までに中止しなかった被験者を含む。
2. ベリムマブ 1、4、10 mg/kg-iv 群の併合。

BEL113750 試験（日本人、北東アジア人）の治験薬の曝露状況を IV-CRD 試験の結果と共に表 2.5.5-5 に示す。治験薬の曝露期間の中央値は日本人、北東アジア人、IV-CRD 試験で同様であった。しかし、日本人のプラセボ iv 群における曝露期間の平均値は 10 mg/kg-iv 群に比べてわずかに短く、プラセボ iv 群で中止率が高かったことを反映していた。同様の傾向が北東アジア人でも認められた。IV-CRD 試験では、曝露期間の平均値はプラセボ iv 群とベリムマブ iv 併合群で同程度であった。

表 2.5.5-5　治験薬の曝露状況（BEL113750 及び IV-CRD 試験）

	BEL113750 試験 日本人 Safety 集団		BEL113750 試験 全体集団 （北東アジア人） Safety 集団		IV-CRD 試験（52 週） MITT 集団	
	プラセボ iv 群 N=21	10 mg/kg-iv 群 N=39	プラセボ iv 群 N=235	10 mg/kg-iv 群 N=470	プラセボ iv 群 N=675	ベリムマブ iv 併合群 [3] N=1458
曝露期間 [1,2]，日						
n	21	39	235	470	675	1458
平均値（SD）	297.0 (105.47)	338.1 (72.01)	318.1 (93.19)	329.9 (85.81)	335.2 (97.13)	341.6 (94.51)
中央値（範囲）	364.0 (90, 371)	364.0 (112, 371)	364.0 (28, 371)	364.0 (28, 372)	369.0 (28, 437)	371.0 (28, 450)

Data Source: BEL113750 CSR Table 1.53, Table 7.28, SC-ISS (CRD) Table 1.17

1. BEL113750 試験では最終投与日－初回投与日＋28 日とした。曝露期間の算出には完全な日付のみを用いた。投与しなかった回の有無にかかわらず、初回と最終の投与日を用いた。

2. IV-CRD 試験では最終投与日－初回投与日＋28 日とした。

3. ベリムマブ 1、4、10 mg/kg-iv 群の併合。

2.5.5.2.2. 有害事象

2.5.5.2.2.1. IV-CRD 試験

IV-CRD 試験の考察では、ベリムマブ 1 mg/kg 及び 10 mg/kg に注目し、プラセボと比較する。LBSL02 試験ではベリムマブ 1 mg/kg 及び 10 mg/kg に加えて 4 mg/kg も投与されたが、この用量は他の試験では投与されていないため、併合データにおいて他の用量と比較するのは適切ではないと考える。LBSL02 試験では、4 mg/kg-iv 群の安全性及び忍容性はプラセボ iv 群及び他の用量群と同様であったことが確認されている（2.7.6. LBSL02 試験）。

IV-CRD 試験における有害事象の概略（76 週）を表 2.5.5-6 に示す。IV-CRD 試験で SLE の標準治療にベリムマブを併用投与したときの全般的な安全性プロファイル、すなわち有害事象の発現割合、重症度及び種類は標準治療にプラセボを併用したときと同様であった。90%を超える被験者に 1 件以上の有害事象が発現した。重篤な有害事象の発現割合は 1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群でそれぞれ 19.5%及び 18.0%、プラセボ iv 群では 16.6%であった。有害事象のほとんどは軽度又は中等度であった。重度の有害事象の発現割合はプラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群で同程度であった。

二重盲検期の死亡例は 14 例であり、このうち 3 例（0.4%）がプラセボ iv 群、5 例（0.7%）が 1 mg/kg-iv 群、6 例（0.9%）が 10 mg/kg-iv 群であった。すべての投与群を通して最も多かった死因は感染症であった。

表 2.5.5-6 有害事象の概略：76 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）

	プラセボ iv 群 N=675 n (%)	1 mg/kg-iv 群 N=673 n (%)	4 mg/kg-iv 群 N=111 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=674 n (%)
有害事象発現例数	626 (92.7)	628 (93.3)	107 (96.4)	627 (93.0)
治験薬との因果関係がある有害事象	288 (42.7)	274 (40.7)	53 (47.7)	272 (40.4)
重篤な有害事象	112 (16.6)	131 (19.5)	15 (13.5)	121 (18.0)
重度の有害事象	107 (15.9)	107 (15.9)	26 (23.4)	104 (15.4)
重篤及び／又は重度の有害事象	151 (22.4)	162 (24.1)	32 (28.8)	157 (23.3)
治験薬の投与中止に至った有害事象	50 (7.4)	43 (6.4)	4 (3.6)	46 (6.8)
死亡	3 (0.4)	5 (0.7)	0	6 (0.9)

Data Source: IV-ISS T15_w76

注：治験薬との因果関係が関連あり、多分関連あり、関連あるかもしれないのいずれかと判定された有害事象を治験薬との因果関係がある有害事象とした。

注：Grade 3 又は 4 の有害事象を重度の有害事象とした。

IV-CRD 試験における有害事象の器官別大分類（SOC）ごとの発現割合（76 週）を表 2.5.5-7 に示す。各 SOC の有害事象発現割合は 1 mg/kg-iv 群、10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群で同程度であった。最も多く報告されたのは SOC「感染症および寄生虫症」の有害事象であり、ベリムマブ iv 群の発現割合はプラセボ iv 群よりわずかに高かった。感染症については 2.5.5.2.6.2.で考察する。ベリムマブ iv 群では、プラセボ iv 群よりも SOC「胃腸障害」（10 mg/kg-iv 群のみ）、「精神障害」、「眼障害」、「心臓障害」の有害事象の発現割合がやや高かった。一方、腎関連事象が発現した被験者の割合は、ベリムマブ iv 群がプラセボ iv 群よりも低かった。

SOC「胃腸障害」の有害事象の発現割合がベリムマブ iv 群でやや高かったのは、悪心及び下痢がプラセボ iv 群よりもベリムマブ iv 群でやや高頻度で発現したためと考えられた（2.7.4.2.1.1.1.1.）。SOC「胃腸障害」の重篤な有害事象の発現割合はベリムマブ iv 群（1.5～2.7%）がプラセボ iv 群（2.8%）よりもやや低かった（2.7.4.2.1.3.1.1.）。胃腸感染の発現割合はプラセボ iv 群よりも 1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群でわずかに高かったが、重篤な胃腸感染の発現割合に群間差はなかったことから、この所見が臨床的に重要である可能性は低い（2.7.4.2.1.5.5.3.）。

SOC「精神障害」の有害事象（うつ病を含む）の発現割合はベリムマブ iv 群がプラセボ iv 群よりも若干高かった。うつ病及び自殺／事象を含む精神障害については 2.5.5.2.6.4.1.で考察する。

SOC「眼障害」の有害事象はベリムマブ iv 群がプラセボ iv 群よりもやや高頻度に発現した。その差は特定の有害事象によるものではなく、最も多かったのは比較的軽微な事象（眼乾燥等）であった。重篤及び／又は重度の事象はベリムマブ iv 群の 7 例（1 mg/kg-iv 群の網膜剥離 2 例を含む）に発現したが、プラセボ iv 群では見られなかった。

SOC「心臓障害」の有害事象は、BEL110751 試験ではベリムマブ iv 群（1 mg/kg-iv 群 10.3%、10 mg/kg-iv 群 11.4%）がプラセボ iv 群（6.2%）よりも多く発現したが、BEL110752 試験ではベリムマブ iv 群（1 mg/kg-iv 群 2.8%、10 mg/kg-iv 群 5.2%）がプラセボ iv 群（7.0%）よりも少なかった。最もよく見られた事象は動悸であり、3 試験を通して被験者の 1.3～2.2%に認められた。IV-CRD 試験における不整脈（CMQ[1]）の発現割合は 10 mg/kg-iv 群がプラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群に比べてわずかに高かった（2.7.4.2.1.5.5.2.）。10 mg/kg-iv 群での発現割合がわずかに高値を示したのは動悸の報告がわずかに多かったことと関連している。不整脈の発現割合が高いことを注入後全身性反応で説明することはできなかった（2.7.4.2.1.5.5.2.）。SOC「心臓障害」の重度又は重篤な有害事象の発現割合は 2%未満であり、ベリムマブ iv 群の発現割合はプラセボ iv 群よりも低かった。

[1] ICH 国際医薬用語集（MedDRA）標準検索式（SMQ）を一部改変して使用した。

表 2.5.5-7　有害事象の SOC ごとの発現割合：76 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）

SOC	プラセボ iv 群 N=675 n (%)	1 mg/kg-iv 群 N=673 n (%)	4 mg/kg-iv 群 N=111 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=674 n (%)
有害事象発現例数	626 (92.7)	628 (93.3)	107 (96.4)	627 (93.0)
感染症および寄生虫症	455 (67.4)	484 (71.9)	88 (79.3)	477 (70.8)
筋骨格系および結合組織障害	315 (46.7)	294 (43.7)	72 (64.9)	305 (45.3)
胃腸障害	276 (40.9)	267 (39.7)	61 (55.0)	296 (43.9)
皮膚および皮下組織障害	241 (35.7)	255 (37.9)	65 (58.6)	240 (35.6)
神経系障害	242 (35.9)	238 (35.4)	58 (52.3)	257 (38.1)
全身障害および投与局所様態	209 (31.0)	200 (29.7)	63 (56.8)	219 (32.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	183 (27.1)	187 (27.8)	39 (35.1)	164 (24.3)
傷害、中毒および処置合併症	121 (17.9)	116 (17.2)	37 (33.3)	127 (18.8)
臨床検査	106 (15.7)	98 (14.6)	41 (36.9)	98 (14.5)
精神障害	84 (12.4)	108 (16.0)	25 (22.5)	107 (15.9)
血管障害	106 (15.7)	96 (14.3)	23 (20.7)	99 (14.7)
血液およびリンパ系障害	96 (14.2)	87 (12.9)	21 (18.9)	88 (13.1)
腎および尿路障害	85 (12.6)	64 (9.5)	15 (13.5)	77 (11.4)
眼障害	64 (9.5)	78 (11.6)	15 (13.5)	77 (11.4)
代謝および栄養障害	70 (10.4)	64 (9.5)	18 (16.2)	80 (11.9)
生殖系および乳房障害	68 (10.1)	77 (11.4)	12 (10.8)	72 (10.7)
心臓障害	47 (7.0)	48 (7.1)	14 (12.6)	56 (8.3)
耳および迷路障害	34 (5.0)	47 (7.0)	9 (8.1)	30 (4.5)
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）	27 (4.0)	30 (4.5)	3 (2.7)	21 (3.1)
免疫系障害	24 (3.6)	30 (4.5)	5 (4.5)	20 (3.0)
肝胆道系障害	18 (2.7)	16 (2.4)	6 (5.4)	16 (2.4)
外科および内科処置	13 (1.9)	9 (1.3)	10 (9.0)	14 (2.1)
内分泌障害	12 (1.8)	13 (1.9)	5 (4.5)	13 (1.9)
妊娠、産褥および周産期の状態	4 (0.6)	3 (0.4)	0	5 (0.7)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.9)	2 (0.3)
社会環境	0	2 (0.3)	0	1 (0.1)

Data Source: IV-ISS T15_w76, T17_w76
MedDRA 12.0/J 12.0

IV-CRD 試験でよく見られた有害事象［基本語（PT）］の発現割合（76 週）を表 2.5.5-8 に示す。最もよく見られた有害事象（プラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群、10 mg/kg-iv 群のすべてで 10%超に発現）は頭痛、上気道感染、関節痛、悪心、尿路感染であった。よく見られた有害事象のうち、頭痛、悪心、尿路感染及び下痢はベリムマブ iv 群の方がプラセボ iv 群よりもわずかに多く発現した。

IV-CRD 試験における有害事象プロファイルは、最初の報告期間（52 週）と最終の報告期間（76 週）で大きな変化は見られなかった。最もよく見られた有害事象（PT）も同様に、最初の報告期間（52 週）と最終の報告期間（76 週）で大きな変化は見られなかった（2.7.4.2.1.1.1.）。

表 2.5.5-8　よく見られた有害事象の発現割合（プラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群又は 10 mg/kg-iv 群のいずれかで 10%以上に発現）：76 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）

PT	プラセボ iv 群 N=675 n (%)	1 mg/kg-iv 群 N=673 n (%)	4 mg/kg-iv 群 N=111 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=674 n (%)
有害事象発現例数	626 (92.7)	628 (93.3)	107 (96.4)	627 (93.0)
頭痛	140 (20.7)	143 (21.2)	30 (27.0)	145 (21.5)
上気道感染	138 (20.4)	130 (19.3)	36 (32.4)	119 (17.7)
関節痛	117 (17.3)	104 (15.5)	32 (28.8)	113 (16.8)
悪心	85 (12.6)	90 (13.4)	22 (19.8)	102 (15.1)
尿路感染	86 (12.7)	96 (14.3)	19 (17.1)	90 (13.4)
下痢	67 (9.9)	82 (12.2)	23 (20.7)	82 (12.2)
疲労	71 (10.5)	71 (10.5)	33 (29.7)	66 (9.8)

Data Source: IV-ISS T15_w76, T21_w76
MedDRA 12.0/J 12.0

2.5.5.2.2.2.　BEL113750 試験

BEL113750 試験の考察では、BEL113750 試験の日本人と全体集団（北東アジア人）の結果を IV-CRD 試験（52 週）の結果と比較した。IV-CRD 試験ではベリムマブの 3 用量群（1、4、10 mg/kg）を併合し、10 mg/kg-iv 群単独よりもよりサンプルサイズの大きいベリムマブ iv 併合群とした。

BEL113750 試験の二重盲検期における有害事象の概略を IV-CRD 試験（52 週）の結果とともに表 2.5.5-9 に示す。

日本人、IV-CRD 試験では 90%以上、北東アジア人では 70%以上の被験者に有害事象が発現した。日本人ではプラセボ iv 群の有害事象の発現割合が 10 mg/kg-iv 群よりも低かった。この結果の解釈には日本人被験者が少ない（プラセボ iv 群で 1 例あたり約 5%を占める）ことに注意する必要がある。さらに、日本人のプラセボ iv 群では 10 mg/kg-iv 群よりも中止した被験者の割合が高く（プラセボ iv 群 33.3%、10 mg/kg-iv 群 12.8%）、曝露期間が 10 mg/kg-iv 群よりも短く（表 2.5.5-5）、有害事象の報告期間が短くなったことにも注意が必要である。より被験者数が多い北東アジア人と IV-CRD 試験では、有害事象の発現割合はプラセボ iv 群と 10 mg/kg-iv 群で同様であった。

表 2.5.5-9　有害事象の概略（BEL113750 及び IV-CRD 試験）

	BEL113750 試験 日本人 Safety 集団		BEL113750 試験 全体集団 （北東アジア人） Safety 集団		IV-CRD 試験（52 週） MITT 集団		
	プラセボ iv 群 N=21 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=39 n (%)	プラセボ iv 群 N=235 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=470 n (%)	プラセボ iv 群 N=675 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=674 n (%)	ベリムマブ iv 併合群 [1] N=1458 n (%)
有害事象発現例数	19 (90.5)	39 (100.0)	178 (75.7)	352 (74.9)	623 (92.3)	625 (92.7)	1354 (92.9)
治験薬との因果関係がある有害事象	5 (23.8)	19 (48.7)	55 (23.4)	136 (28.9)	282 (41.8)	268 (39.8)	586 (40.2)
重篤な有害事象	6 (28.6)	9 (23.1)	43 (18.3)	58 (12.3)	103 (15.3)	113 (16.8)	248 (17.0)
重度の有害事象	2 (9.5)	7 (17.9)	25 (10.6)	39 (8.3)	99 (14.7)	96 (14.2)	220 (15.1)
重篤及び／又は重度の有害事象	7 (33.3)	11 (28.2)	47 (20.0)	64 (13.6)	138 (20.4)	147 (21.8)	328 (22.5)
治験薬の投与中止に至った有害事象	2 (9.5)	2 (5.1)	22 (9.4)	29 (6.2)	48 (7.1)	42 (6.2)	88 (6.0)
死亡	0	0	1 (0.4)	0	3 (0.4)	6 (0.9)	11 (0.8)

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.02, Table 9.02, SC-ISS (CRD) Table 2.1, Table 102.1
1. ベリムマブ 1、4、10 mg/kg-iv 群の併合。

日本人、北東アジア人、IV-CRD 試験のいずれも、最も多く報告された有害事象は SOC「感染症および寄生虫症」の事象であった（日本人：プラセボ iv 群 66.7%、10 mg/kg-iv 群 84.6%、北東アジア人：プラセボ iv 群 50.6%、10 mg/kg-iv 群 51.1%、IV-CRD 試験：プラセボ iv 群 65.8%、ベリムマブ iv 併合群 71.0%）。

よく見られた有害事象の発現割合を表 2.5.5-10 に示す。BEL113750 試験の日本人では、有害事象の発現割合は 10 mg/kg-iv 群（100%）がプラセボ iv 群（90.5%）に比べて高かった。有害事象のほとんどは軽度又は中等度であった。前述した通り、日本人の被験者数が少ないこと、プラセボ iv 群の曝露期間が 10 mg/kg-iv 群に比べて短くなったことから、いくつかの有害事象で発現割合に群間差が認められたが、臨床的な懸念はないと考えられた。

日本人で最も多く発現した有害事象（PT）は鼻咽頭炎であり、両群ともに高頻度（40%超）で認められた（プラセボ iv 群 42.9%、10 mg/kg-iv 群 56.4%）。日本人で認められた鼻咽頭炎の重症度はすべて軽度であった。北東アジア人、IV-CRD 試験でも、鼻咽頭炎はいずれの群でも比較的よく見られた。

日本人では、他に悪心、背部痛、高血圧、口腔ヘルペス、回転性めまいが多く発現し、これらの発現割合は 10 mg/kg-iv 群がプラセボ iv 群よりも高かった。北東アジア人、IV-CRD 試験でも、悪心はプラセボ iv 群に比べてベリムマブ iv 群で多く発現した。しかし、被験者数が多い北東アジア人では、背部痛、高血圧、口腔ヘルペス及び回転性めまいの発現割合にプラセボ iv 群と 10 mg/kg-iv 群の間で明確な差は認められなかった。同様に、IV-CRD 試験においても背部痛、高血圧、口腔ヘルペス、回転性めまいの発現割合はベリムマブ iv 併合群又は 10 mg/kg-iv 群がプラセボ iv 群と同程度か、もしくはプラセボ iv 群よりも低く、ベリムマブ投与による懸念は認められなかった。

表 2.5.5-10　よく見られた有害事象の発現割合（BEL113750 試験のいずれかの群で 5%以上に発現）（BEL113750 及び IV-CRD 試験）

PT	BEL113750 試験 日本人 Safety 集団		BEL113750 試験 全体集団（北東アジア人） Safety 集団		IV-CRD 試験（52 週） MITT 集団		
	プラセボ iv 群 N=21 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=39 n (%)	プラセボ iv 群 N=235 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=470 n (%)	プラセボ iv 群 N=675 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=674 n (%)	ベリムマブ iv 併合群 [1] N=1458 n (%)
有害事象発現例数	19 (90.5)	39 (100.0)	178 (75.7)	352 (74.9)	623 (92.3)	625 (92.7)	1354 (92.9)
鼻咽頭炎	9 (42.9)	22 (56.4)	26 (11.1)	56 (11.9)	42 (6.2)	55 (8.2)	111 (7.6)
挫傷	3 (14.3)	5 (12.8)	6 (2.6)	11 (2.3)	17 (2.5)	19 (2.8)	44 (3.0)
悪心	1 (4.8)	7 (17.9)	4 (1.7)	17 (3.6)	78 (11.6)	98 (14.5)	205 (14.1)
背部痛	1 (4.8)	5 (12.8)	4 (1.7)	12 (2.6)	59 (8.7)	56 (8.3)	130 (8.9)
ウイルス性上気道感染	2 (9.5)	4 (10.3)	15 (6.4)	34 (7.2)	19 (2.8)	21 (3.1)	49 (3.4)
便秘	2 (9.5)	3 (7.7)	4 (1.7)	8 (1.7)	21 (3.1)	18 (2.7)	36 (2.5)
高血圧	0	4 (10.3)	5 (2.1)	9 (1.9)	55 (8.1)	44 (6.5)	90 (6.2)
不眠症	3 (14.3)	1 (2.6)	5 (2.1)	10 (2.1)	34 (5.0)	44 (6.5)	83 (5.7)
インフルエンザ	1 (4.8)	3 (7.7)	1 (0.4)	5 (1.1)	42 (6.2)	46 (6.8)	101 (6.9)
鉄欠乏性貧血	3 (14.3)	1 (2.6)	3 (1.3)	2 (0.4)	5 (0.7)	4 (0.6)	13 (0.9)
筋肉痛	1 (4.8)	3 (7.7)	4 (1.7)	13 (2.8)	47 (7.0)	44 (6.5)	98 (6.7)
口腔ヘルペス	0	4 (10.3)	3 (1.3)	6 (1.3)	16 (2.4)	15 (2.2)	40 (2.7)
発熱	2 (9.5)	2 (5.1)	21 (8.9)	30 (6.4)	50 (7.4)	63 (9.3)	129 (8.8)
回転性めまい	0	4 (10.3)	0	4 (0.9)	17 (2.5)	14 (2.1)	38 (2.6)
上腹部痛	2 (9.5)	1 (2.6)	6 (2.6)	15 (3.2)	31 (4.6)	21 (3.1)	49 (3.4)
結膜炎	1 (4.8)	2 (5.1)	1 (0.4)	2 (0.4)	7 (1.0)	6 (0.9)	14 (1.0)
接触性皮膚炎	0	3 (7.7)	0	3 (0.6)	10 (1.5)	11 (1.6)	21 (1.4)
胃腸炎	0	3 (7.7)	4 (1.7)	8 (1.7)	31 (4.6)	25 (3.7)	63 (4.3)
麦粒腫	0	3 (7.7)	1 (0.4)	5 (1.1)	1 (0.1)	4 (0.6)	10 (0.7)
眼充血	1 (4.8)	2 (5.1)	1 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.3)	2 (0.3)	8 (0.5)
肺炎	1 (4.8)	2 (5.1)	2 (0.9)	5 (1.1)	16 (2.4)	11 (1.6)	26 (1.8)
関節痛	0	2 (5.1)	5 (2.1)	8 (1.7)	109 (16.1)	107 (15.9)	238 (16.3)
節足動物咬傷	0	2 (5.1)	0	4 (0.9)	8 (1.2)	5 (0.7)	12 (0.8)
下痢	1 (4.8)	1 (2.6)	14 (6.0)	28 (6.0)	61 (9.0)	81 (12.0)	184 (12.6)
消化不良	0	2 (5.1)	3 (1.3)	6 (1.3)	26 (3.9)	23 (3.4)	50 (3.4)
胃食道逆流性疾患	0	2 (5.1)	0	2 (0.4)	17 (2.5)	13 (1.9)	45 (3.1)
痔核	0	2 (5.1)	2 (0.9)	4 (0.9)	9 (1.3)	4 (0.6)	9 (0.6)
頭痛	0	2 (5.1)	16 (6.8)	23 (4.9)	137 (20.3)	142 (21.1)	306 (21.0)
帯状疱疹	0	2 (5.1)	12 (5.1)	29 (6.2)	20 (3.0)	17 (2.5)	39 (2.7)
皮膚潰瘍	0	2 (5.1)	1 (0.4)	3 (0.6)	5 (0.7)	8 (1.2)	21 (1.4)
SLE 関節炎	2 (9.5)	0	2 (0.9)	0	34 (5.0)	27 (4.0)	50 (3.4)
咳嗽	1 (4.8)	0	16 (6.8)	30 (6.4)	49 (7.3)	50 (7.4)	110 (7.5)
上気道感染	0	1 (2.6)	39 (16.6)	65 (13.8)	126 (18.7)	112 (16.6)	269 (18.4)
細菌性上気道感染	0	0	13 (5.5)	16 (3.4)	2 (0.3)	2 (0.3)	5 (0.3)

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.05, Table 9.05, SC-ISS (CRD) Table 2.4, Table 102.3
BEL113750 試験：MedDRA 18.1/J 18.1、IV-CRD 試験：MedDRA 17.1/J 17.1
1. ベリムマブ 1、4、10 mg/kg-iv 群の併合。

BEL113750 試験（日本人、北東アジア人）、IV-CRD 試験のいずれも、有害事象の多くは軽度又は中等度であり、重度の有害事象の発現割合は 18%以下であった。日本人では、重度の有害事象の発現割合はプラセボ iv 群よりも 10 mg/kg-iv 群で高かったが、個々の重度の有害事象で 2 例以上に発現したものはなく、日本人に特有の懸念は認められなかった。また、明らかな民族差も認められなかった（2.7.4.2.1.1.2.2.）。

日本人では、治験薬との因果関係がある有害事象の発現割合は 10 mg/kg-iv 群（48.7%）がプラセボ iv 群（23.8%）よりも高かった。しかし、2 例以上に発現した事象は少なかった。北東アジア人でも、治験薬との因果関係がある有害事象の発現割合は 10 mg/kg-iv 群（28.9%）がプラセボ iv 群（23.4%）に比べてわずかに高かった。一方、IV-CRD 試験では、治験薬との因果関係がある有害事象の発現割合はプラセボ iv 群で 41.8%、ベリムマブ iv 併合群で 40.2%であった。

日本人、北東アジア人、IV-CRD 試験のいずれも、最も多く発現した治験薬との因果関係がある有害事象は SOC「感染症および寄生虫症」の事象であった。悪心（日本人で 10 mg/kg-iv 群 3 例、プラセボ iv 群 0 例）は例外である可能性があるが、その他の治験薬との因果関係のある有害事象に関して、明らかな民族差は認められなかった（2.7.4.2.1.1.2.3.）。

2.5.5.2.3. 死亡

IV-CRD 試験では、二重盲検期間中に 14 例が死亡した。内訳はプラセボ iv 群 3 例（0.4%）、1 mg/kg-iv 群 5 例（0.7%）、10 mg/kg-iv 群 6 例（0.9%）であり、ベリムマブ iv 併合群では 11 例（0.8%）であった。試験別では、BEL110752 試験で 9 例が死亡したのに対し、BEL110751 試験では 3 例、LBSL02 試験では 2 例であった。更に、BEL110752 試験の被験者 1 例（1 mg/kg-iv 群）が試験完了後 3 ヵ月以上経過してから呼吸停止のため死亡した。IV-CRD 試験におけるこれら合計 15 例の死亡原因は、3 例が心臓障害、3 例が感染症および寄生虫症、3 例が呼吸不全／停止、2 例が自殺、2 例が原因不明、1 例が虚血性脳卒中、1 例が卵巣癌によるものであった。

BEL113750 試験では、死亡した被験者の割合は IV-CRD 試験と同様に低かった。二重盲検期間中にプラセボ iv 群の 1 例（0.4%、中国人）が呼吸不全のために死亡した。10 mg/kg-iv 群では死亡した被験者はいなかった。

2.5.5.2.4. 重篤な有害事象

2.5.5.2.4.1. IV-CRD 試験

IV-CRD 試験における重篤な有害事象の SOC ごとの発現割合（76 週）を表 2.5.5-11 に示す。重篤な有害事象の発現割合はプラセボ iv 群で 16.6%、1 mg/kg-iv 群で 19.5%、10 mg/kg-iv 群で 18.0%であった。ほとんどの SOC において、重篤な有害事象の発現割合はプラセボ iv 群とベリムマブ iv 群で同様であった。重篤な有害事象の発現割合が最も高かった SOC は「感染症および寄生虫症」（5.3～7.1%）であった。次いで発現割合が高かった SOC は「筋骨格系および結合組織障害」、「胃腸障害」、「全身障害および投与局所様態」、「神経系障害」、「腎および尿路障害」であった。SOC「神経系障害」（プラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群、10 mg/kg-iv 群でそれぞれ 1.2%、1.5%、2.5%）を除き、重篤な有害事象の SOC ごとの発現割合に用量依存的な傾向は認められなかった。SOC「精神障害」の重篤な有害事象発現割合も、プラセボ iv 群（0.4%）に比べてベリムマブ iv 群（1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群でそれぞれ 0.6%及び 1.2%）でわずかに高かった。

表 2.5.5-11 重篤な有害事象の SOC ごとの発現割合：76 週
（IV-CRD 試験、MITT 集団）

SOC	プラセボ iv 群 N=675 n (%)	1 mg/kg-iv 群 N=673 n (%)	4 mg/kg-iv 群 N=111 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=674 n (%)
重篤な有害事象発現例数	112 (16.6)	131 (19.5)	15 (13.5)	121 (18.0)
感染症および寄生虫症	37 (5.5)	48 (7.1)	7 (6.3)	36 (5.3)
胃腸障害	19 (2.8)	15 (2.2)	3 (2.7)	10 (1.5)
筋骨格系および結合組織障害	14 (2.1)	18 (2.7)	1 (0.9)	13 (1.9)
全身障害および投与局所様態	14 (2.1)	10 (1.5)	0	18 (2.7)
腎および尿路障害	14 (2.1)	9 (1.3)	0	15 (2.2)
神経系障害	8 (1.2)	10 (1.5)	1 (0.9)	17 (2.5)
心臓障害	13 (1.9)	7 (1.0)	2 (1.8)	11 (1.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (1.6)	7 (1.0)	1 (0.9)	8 (1.2)
血管障害	8 (1.2)	6 (0.9)	2 (1.8)	11 (1.6)
血液およびリンパ系障害	8 (1.2)	4 (0.6)	0	11 (1.6)
傷害、中毒および処置合併症	7 (1.0)	6 (0.9)	3 (2.7)	7 (1.0)
肝胆道系障害	6 (0.9)	8 (1.2)	2 (1.8)	5 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	6 (0.9)	6 (0.9)	0	6 (0.9)
精神障害	3 (0.4)	4 (0.6)	0	8 (1.2)
生殖系および乳房障害	5 (0.7)	3 (0.4)	0	7 (1.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (0.4)	5 (0.7)	0	1 (0.1)
代謝および栄養障害	4 (0.6)	3 (0.4)	0	1 (0.1)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.1)	2 (0.3)	0	5 (0.7)
免疫系障害	1 (0.1)	2 (0.3)	0	2 (0.3)
内分泌障害	0	2 (0.3)	0	2 (0.3)
眼障害	0	2 (0.3)	0	2 (0.3)
臨床検査	1 (0.1)	0	0	3 (0.4)
耳および迷路障害	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
外科および内科処置	1 (0.1)	0	0	0

Data Source: IV-ISS T15_w76, T62_w76
MedDRA 12.0/J 12.0

IV-CRD 試験でよく見られた重篤な有害事象の発現割合（76 週）を表 2.5.5-12 に示す。最もよく見られた重篤な有害事象は肺炎、尿路感染、ループス腎炎、発熱、胆石症、蜂巣炎であった。全般的に、重篤な有害事象の発現割合は各投与群で同様であったが、発熱は 10 mg/kg-iv 群でやや高く（プラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群、10 mg/kg-iv 群でそれぞれ 0.4%、0.7%、1.3%）、蜂巣炎も 1 mg/kg-iv 群でやや高かった（それぞれ 0.3%、1.0%、0.1%）。

表 2.5.5-12　よく見られた重篤な有害事象の発現割合
（いずれかの群で 1%以上に発現）：76 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）

PT	プラセボ iv 群 N=675 n (%)	1 mg/kg-iv 群 N=673 n (%)	4 mg/kg-iv 群 N=111 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=674 n (%)
重篤な有害事象発現例数	112 (16.6)	131 (19.5)	15 (13.5)	121 (18.0)
肺炎	10 (1.5)	7 (1.0)	1 (0.9)	6 (0.9)
尿路感染	5 (0.7)	7 (1.0)	1 (0.9)	5 (0.7)
ループス腎炎	5 (0.7)	5 (0.7)	0	7 (1.0)
発熱	3 (0.4)	5 (0.7)	0	9 (1.3)
胆石症	4 (0.6)	5 (0.7)	2 (1.8)	2 (0.3)
蜂巣炎	2 (0.3)	7 (1.0)	1 (0.9)	1 (0.1)

Data Source: IV-ISS T15_w76, T65_w76
MedDRA 12.0/J 12.0

2.5.5.2.4.2. BEL113750 試験

BEL113750 試験における重篤な有害事象の SOC ごとの発現割合を表 2.5.5-13 に示す。重篤な有害事象は、BEL113750 試験の北東アジア人ではプラセボ iv 群 18.3%、10 mg/kg-iv 群 12.3%、日本人ではプラセボ iv 群 28.6%、10 mg/kg-iv 群 23.1%、IV-CRD 試験ではプラセボ iv 群 15.3%、10 mg/kg-iv 群 16.8%、ベリムマブ iv 併合群 17.0%に発現した。10 mg/kg-iv 群、プラセボ iv 群ともに、重篤な有害事象の発現割合は日本人が北東アジア人、IV-CRD 試験に比べて高かった。

日本人、北東アジア人、IV-CRD 試験のいずれにおいても、最もよく見られた重篤な有害事象は SOC「感染症および寄生虫症」の事象であった。日本人では SOC「感染症および寄生虫症」の重篤な有害事象の発現割合がプラセボ iv 群よりも 10 mg/kg-iv 群でわずかに高かったが、発現した被験者は少なく（プラセボ iv 群 1 例、10 mg/kg-iv 群 3 例）、個々の重篤な有害事象で 2 例以上に発現したものはなかった。北東アジア人では、「感染症および寄生虫症」の重篤な有害事象の発現割合はプラセボ iv 群（5.5%）と 10 mg/kg-iv 群（5.3%）で同程度であった。この結果から、日本人においてベリムマブに関連する重篤な有害事象に関して特定の懸念はないと考えられた。日本人、北東アジア人、IV-CRD 試験のいずれにおいても、重篤な有害事象の多くが治験薬との因果関係はないと判定され、重篤な有害事象に関して明らかな民族差はないと考えられた（2.7.4.2.1.3.2.）。

表 2.5.5-13　重篤な有害事象の SOC ごとの発現割合（BEL113750 及び IV-CRD 試験）

SOC	BEL113750 試験 日本人 Safety 集団		BEL113750 試験 全体集団 （北東アジア人） Safety 集団		IV-CRD 試験（52 週） MITT 集団		
	プラセボ iv 群 N=21 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=39 n (%)	プラセボ iv 群 N=235 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=470 n (%)	プラセボ iv 群 N=675 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=674 n (%)	ベリムマブ iv 併合群 [1] N=1458 n (%)
重篤な有害事象発現例数	6 (28.6)	9 (23.1)	43 (18.3)	58 (12.3)	103 (15.3)	113 (16.8)	248 (17.0)
感染症および寄生虫症	1 (4.8)	3 (7.7)	13 (5.5)	25 (5.3)	35 (5.2)	34 (5.0)	83 (5.7)
筋骨格系および結合組織障害	2 (9.5)	0	4 (1.7)	1 (0.2)	14 (2.1)	12 (1.8)	29 (2.0)
胃腸障害	1 (4.8)	1 (2.6)	2 (0.9)	5 (1.1)	14 (2.1)	9 (1.3)	23 (1.6)
神経系障害	0	1 (2.6)	3 (1.3)	3 (0.6)	8 (1.2)	14 (2.1)	25 (1.7)
腎および尿路障害	0	0	8 (3.4)	9 (1.9)	10 (1.5)	14 (2.1)	23 (1.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (4.8)	0	6 (2.6)	2 (0.4)	11 (1.6)	12 (1.8)	20 (1.4)
心臓障害	0	0	0	1 (0.2)	12 (1.8)	9 (1.3)	17 (1.2)
傷害、中毒および処置合併症	0	3 (7.7)	2 (0.9)	7 (1.5)	8 (1.2)	11 (1.6)	21 (1.4)
血管障害	0	0	3 (1.3)	3 (0.6)	7 (1.0)	11 (1.6)	19 (1.3)
血液およびリンパ系障害	1 (4.8)	0	3 (1.3)	1 (0.2)	7 (1.0)	10 (1.5)	14 (1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	3 (1.3)	2 (0.4)	11 (1.6)	8 (1.2)	14 (1.0)
肝胆道系障害	0	0	0	2 (0.4)	6 (0.9)	5 (0.7)	14 (1.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (4.8)	0	2 (0.9)	1 (0.2)	6 (0.9)	5 (0.7)	10 (0.7)
精神障害	0	0	1 (0.4)	2 (0.4)	3 (0.4)	8 (1.2)	12 (0.8)
生殖系および乳房障害	0	0	0	1 (0.2)	5 (0.7)	7 (1.0)	10 (0.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (4.8)	0	3 (1.3)	4 (0.9)	3 (0.4)	1 (0.1)	5 (0.3)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	5 (0.7)	7 (0.5)
代謝および栄養障害	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.4)	1 (0.1)	4 (0.3)
免疫系障害	0	0	0	0	1 (0.1)	2 (0.3)	4 (0.3)
臨床検査	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)	3 (0.4)	3 (0.2)
内分泌障害	0	0	0	0	0	1 (0.1)	3 (0.2)
眼障害	0	1 (2.6)	0	3 (0.6)	0	1 (0.1)	3 (0.2)
耳および迷路障害	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)
外科および内科処置	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.06, Table 9.07, SC-ISS (CRD) Table 2.5, Table 102.6
BEL113750 試験：MedDRA 18.1/J 18.1、IV-CRD 試験：MedDRA 17.1/J 17.1
1. ベリムマブ 1、4、10 mg/kg-iv 群の併合。

2.5.5.2.5. 治験薬の投与中止に至った有害事象

2.5.5.2.5.1. IV-CRD 試験

IV-CRD 試験では、プラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群の 6.4～7.4%が有害事象により試験を中止し、その割合は投与群間で同様であった（表 2.5.5-6）。最もよく見られた治験薬の投与中止に至った有害事象は注入に伴う反応（プラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群、10 mg/kg-iv 群でそれぞれ 0.1%、0.3%、0.7%）及びループス腎炎（それぞれ 1.2%、0.6%、0.9%）であった。ベリムマブ iv 群とプラセボ iv 群の間で、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合に臨床的に意味のある差は見られなかった。

2.5.5.2.5.2. BEL113750 試験

BEL113750 試験の二重盲検期では、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は北東アジア人［プラセボ iv 群 9.4%（22 例）、10 mg/kg-iv 群 6.2%（29 例）］、日本人［プラセボ iv 群 9.5%（2 例）、10 mg/kg-iv 群 5.1%（2 例）］ともに低かった。北東アジア人で発現割合が最も高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ iv 群では発熱及びループス腎炎［いずれも 1.3%（3 例）］、10 mg/kg-iv 群では腎不全［0.6%（3 例）］であった。10 mg/kg-iv 群の腎不全 3 例のうち 2 例は重篤な有害事象であった。また、3 例はいずれも重症度は中等度であり、治験薬との因果関係があると判定された。日本人では、2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

日本人、北東アジア人で発現した治験薬の投与中止に至った個々の有害事象は IV-CRD 試験で認められたものと同様であり、治験薬の投与中止に至った有害事象に関して、明確な民族差は認められなかった（2.7.4.2.1.4.2.）。

2.5.5.2.6. 注目すべき有害事象

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。免疫系の構成成分に作用するモノクローナル抗体は、免疫調節作用に関与することもあり、これにより感染症及び悪性腫瘍の発現リスクが増大する可能性がある。また、SLE 患者ではうつ病及び自殺傾向などの精神的事象を発現するリスクも高い。このような潜在的リスクを考慮して、注入後全身性反応、感染症、悪性新生物、うつ病及び自殺／自傷を特に注目すべき有害事象として事前に規定した。これらの注目すべき有害事象の定義は試験により異なっており、詳細を 2.7.4.7.1.に示す。

2.5.5.2.6.1. 注入後全身性反応

2.5.5.2.6.1.1. IV-CRD 試験

IV-CRD 試験において、治験薬の投与日に発現した Infusion Reaction 及び過敏症の発現割合（76 週）を表 2.5.5-14 に示す。Infusion Reaction 及び過敏症の発現割合はプラセボ iv 群で 14.7%、1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群でそれぞれ 16.8%及び 16.9%であった。発現した事象のほとんどは軽度から中等度であった。重篤な Infusion Reaction 及び過敏症の発現割合は 1%未満であったが、ベリムマブ iv 群（1 mg/kg-iv 群、10 mg/kg-iv 群ともに 0.9%）の方がプラセボ iv 群（0.4%）よりもやや高かった。Infusion Reaction 及び過敏症は最初の 2 回の投与で最も多く発現し、その後は経時的に減少した（2.7.4.2.1.5.1.1.1.）。重篤及び／又は重度、投与中止、投与中断に至った Infusion Reaction 及び過敏症を発現した被験者は少数（各群 2%未満）であったが、その発現割合はプラセボ iv 群に比べてベリムマブ iv 群でわずかに高かった。

重篤な過敏症は非常に少なく、ベリムマブ iv 群の 4 例に発現した。これらはすべて初回投与時に発現し、再投与が行われた被験者はなかった。この他に 1 mg/kg 群の 1 例が、3 回目の投与の際に重篤な肺のアレルギー性浮腫を発現したが、これは事後のレビューで過敏症の可能性があると考えられた。これらすべての被験者は抗ヒスタミン薬及び／又はステロイドによる通常の処置（1 例はエピネフリンも使用）により回復した。

ベリムマブの治験実施計画書では、抗ヒスタミン薬などの前投与は必須としなかったが、外因性蛋白質、薬物、その他のアレルギーの既往歴がある被験者には前投与を推奨した。一部の被験者（13%）は前投与を受け、過敏症が軽減した可能性があるが、前投与により過敏症の頻度や重症度が低下したと考えるには根拠が不十分である。

表 2.5.5-14　投与日に発現した Infusion Reaction 及び過敏症の発現割合：76 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）

	プラセボ iv 群 N=675 n (%)	1 mg/kg-iv 群 N=673 n (%)	4 mg/kg-iv 群 N=111 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=674 n (%)
Infusion Reaction 及び過敏症発現例数	99 (14.7)	113 (16.8)	26 (23.4)	114 (16.9)
過敏症	1 (0.1)	9 (1.3)	2 (1.8)	3 (0.4)
治験薬との因果関係がある事象	61 (9.0)	58 (8.6)	15 (13.5)	80 (11.9)
過敏症	1 (0.1)	3 (0.4)	1 (0.9)	3 (0.4)
重篤な事象	3 (0.4)	6 (0.9)	0	6 (0.9)
過敏症	0	2 (0.3)[1]	0	2 (0.3)
重篤及び／又は重度の事象	4 (0.6)	8 (1.2)	0	8 (1.2)
過敏症	0	2 (0.3)	0	2 (0.3)
治験薬の投与中止に至った事象	2 (0.3)	4 (0.6)	1 (0.9)	7 (1.0)
過敏症	0	2 (0.3)	1 (0.9)	2 (0.3)

Data Source: IV-ISS T95_w76, T120_w76
注：治験薬との因果関係が関連あり、多分関連あり、関連あるかもしれないのいずれかと判定された有害事象を治験薬との因果関係がある有害事象とした。
注：Grade 3 又は 4 の有害事象を重度の有害事象とした。
1. これとは別に、1 例が重篤な肺のアレルギー性浮腫を発現し、過敏症と考えた方が適切な可能性もあった。この事象は 3 回目の投与日に発現し、投与中止に至った。

2.5.5.2.6.1.2.　BEL113750 試験

BEL113750 試験（日本人、北東アジア人）における注入後全身性反応の発現割合を IV-CRD 試験の結果と共に表 2.5.5-15 に示す。今回、BEL113750 試験と比較するために、同じ定義を用いて IV-CRD 試験の解析を行った。

日本人では、注入後全身性反応の発現割合は 10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群で同様であった。10 mg/kg-iv 群で 3 例（7.7%、そう痒症、薬疹、蕁麻疹、各 1 例）、プラセボ iv 群で 2 例（9.5%、そう痒症、咳嗽、各 1 例）がアナフィラキシー反応（CMQ）の広域検索による注入後全身性反応として特定された。これらの事象では重篤なものはなかった。

北東アジア人でも、注入後全身性反応の発現割合は両群で同様であった（10 mg/kg-iv 群 13.6%、プラセボ iv 群 13.6%）。日本人と同様に、アナフィラキシー反応（CMQ）の広域検索による注入後全身性反応として特定されたのはプラセボ iv 群 12.3%、10 mg/kg-iv 群 13.0%であり、重篤なものはなかった。

IV-CRD 試験では、注入後全身性反応の発現割合はベリムマブ iv 併合群又は 10 mg/kg-iv 群がプラセボ iv 群よりも高かった（プラセボ iv 群 9.6%、ベリムマブ iv 併合群 13.6%、10 mg/kg-iv 群 11.9%）。この不均衡は、主にアナフィラキシー反応（CMQ）の広域検索による事象の発現割合が、ベリムマブ iv 併合群と 10 mg/kg-iv 群でプラセボ iv 群よりも高かったことによるものであった。治験依頼者の判定による重篤な注入後全身性反応の発現割合は 1%未満であった。

日本人では、10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群で注入後全身性反応の発現割合は同様であった。日本人、北東アジア人、IV-CRD 試験を通して、注入後全身性反応に関して明確な民族差は見られず、臨床的な懸念は認められなかった。

表 2.5.5-15　注入後全身性反応の発現割合（BEL113750 及び IV-CRD 試験）

カテゴリー	BEL113750 試験 日本人 Safety 集団		BEL113750 試験 全体集団 （北東アジア人） Safety 集団		IV-CRD 試験（52 週） MITT 集団		
	プラセボ iv 群 N=21 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=39 n (%)	プラセボ iv 群 N=235 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=470 n (%)	プラセボ iv 群 N=675 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=674 n (%)	ベリムマブ iv 併合群 [1] N=1458 n (%)
注入後全身性反応発現例数	2 (9.5)	3 (7.7)	32 (13.6)	64 (13.6)	65 (9.6)	80 (11.9)	198 (13.6)
アナフィラキシー反応（狭域検索）[2]	0	0	4 (1.7)	4 (0.9)	7 (1.0)	16 (2.4)	29 (2.0)
アナフィラキシー反応（広域検索）[2]	2 (9.5)	3 (7.7)	29 (12.3)	61 (13.0)	65 (9.6)	80 (11.9)	198 (13.6)
アナフィラキシー反応（アルゴリズム検索）[2]	0	0	1 (0.4)	4 (0.9)	10 (1.5)	17 (2.5)	31 (2.1)
Sampson 基準 [3] に基づく重篤なアナフィラキシー反応	0	0	0	0	0	2 (0.3)	4 (0.3)
GSK の判定による重篤で急性の注入後全身性反応／過敏症 [4,5]	0	0	0	0	2 (0.3)	6 (0.9)	12 (0.8)
GSK の判定による重篤で急性の注入後全身性反応（過敏症を除く）[4,5]	0	0	0	0	2 (0.3)	2 (0.3)	5 (0.3)
GSK の判定による重篤で急性の過敏症 [4,5]	0	0	0	0	0	4 (0.6)	7 (0.5)
GSK の判定による重篤で遅発性及び急性の注入後全身性反応／過敏症 [4,5]	0	0	0	0	0	0	0
GSK の判定による重篤で非急性の注入後全身性反応／過敏症 [4,5]	0	0	0	0	0	0	0

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.24, Table 9.24, SC-ISS (CRD) Table 2.21, Table 102.21

1. ベリムマブ 1、4、10 mg/kg-iv 群の併合。
2. MedDRA SMQ（BEL113750 試験：Ver.18.1、IV-CRD 試験：Ver.17.1）を一部改変して使用した。
3. [Sampson, 2006]
4. 治験依頼者による判定。
5. 急性：治験薬投与後 1 日以内に発現、遅発性及び急性：2～3 日以内に発現、遅発性及び非急性：4～21 日以内に発現。

2.5.5.2.6.2. 感染症

2.5.5.2.6.2.1. IV-CRD 試験

感染症はSLEや関節リウマチなどの自己免疫疾患患者における罹患及び死亡の大きな要因である。自己免疫疾患患者では一般的な感染症及び慢性感染症に加えて、日和見感染も発現することが知られている。感染症の主なリスク因子は、SLEの疾患自体に加えて、免疫抑制剤の使用である。ベリムマブはBリンパ球刺激因子（BLyS）を抑制し、B細胞及び免疫グロブリンを減少させるという作用機序を有するため、感染症への感受性を高める可能性がある。そのため、臨床開発プログラムにおいては感染症の発現に対して特別な注意を払った。

IV-CRD試験における感染症の発現割合（76週）を表 2.5.5-16に示す。感染症の発現割合はベリムマブiv群の方がプラセボiv群よりも高かったが、重篤及び／又は重度の感染症の発現割合はプラセボiv群とベリムマブiv群で同様であった。プラセボiv群、1 mg/kg-iv群及び10 mg/kg-iv群でよく見られた感染症は上気道感染（17.7～20.4%）、尿路感染（12.7～14.3%）、鼻咽頭炎（7.3～9.8%）、副鼻腔炎（5.3～8.4%）、気管支炎（5.3～9.2%）であった。これらの発現割合にプラセボiv群とベリムマブiv群で大きな差はなかったが、尿路感染、鼻咽頭炎及び気管支炎ではベリムマブiv群の方がプラセボiv群よりもやや高く、上気道感染及び副鼻腔炎ではベリムマブiv群の方がプラセボiv群よりもやや低かった。

重篤な感染症の発現割合は5.3～7.1%であった。最もよく見られた重篤な感染症は肺炎、尿路感染、蜂巣炎、気管支炎、帯状疱疹、腎盂腎炎であった。これらの発現割合はプラセボiv群とベリムマブiv群で同様であり、ベリムマブの投与又は用量との明らかな関連は見られなかった。

感染症による死亡は敗血症（プラセボiv群1例及びベリムマブiv群4例）及び感染性下痢（10 mg/kg-iv群1例）に関連するものであった。これらの被験者はいずれもステロイド及び1種類以上の免疫抑制剤又は抗マラリア薬を使用していた。

表 2.5.5-16 感染症の発現割合：76週（IV-CRD試験、MITT集団）

	プラセボiv群 N=675 n (%)	1 mg/kg-iv群 N=673 n (%)	4 mg/kg-iv群 N=111 n (%)	10 mg/kg-iv群 N=674 n (%)
感染症発現例数	455 (67.4)	484 (71.9)	88 (79.3)	477 (70.8)
治験薬との因果関係がある事象	151 (22.4)	149 (22.1)	23 (20.7)	145 (21.5)
重篤な事象	37 (5.5)	48 (7.1)	7 (6.3)	36 (5.3)
重篤及び／又は重度の事象	46 (6.8)	51 (7.6)	9 (8.1)	41 (6.1)
治験薬の投与中止に至った事象	8 (1.2)	5 (0.7)	1 (0.9)	4 (0.6)
死亡	0[1]	1 (0.1)[2]	0	2 (0.3)[3]

Data Source: IV-ISS T122_w76

注：治験薬との因果関係が関連あり、多分関連あり、関連あるかもしれないのいずれかと判定された有害事象を治験薬との因果関係がある有害事象とした。

注：Grade 3又は4の有害事象を重度の有害事象とした。

1. これ以外に、感染症に関連する死亡（敗血症発現後の心停止）が1例で認められた（BEL110752試験）。
2. これ以外に、感染症に関連する死亡（敗血症発現後の心停止）が1例で認められた（BEL110752試験）。
3. これ以外に、感染症に関連する死亡（嚥下性肺炎と敗血症発現後の呼吸不全）が1例で認められた（LBSL02試験）。

特に注目すべき感染症の発現割合を表 2.5.5-17 に示す。蜂巣炎、真菌感染、ヘルペスウイルス感染、敗血症、気道感染、日和見感染の発現割合は、重度及び重篤な事象を含めて、ベリムマブの投与又は用量との明らかな関連は見られなかったが、下気道感染の発現割合はベリムマブ iv 群の方がプラセボ iv 群よりもやや高かった。

日和見感染は 10 mg/kg-iv 群で 2 例発現した。1 例は Day 62 に発現した播種性サイトメガロウイルス感染であり、52 日後に回復した（Day 0：ベリムマブの初回投与日）。もう 1 例は Day 15 に発現したアシネトバクター性菌血症であり、28 日後に回復した。1 mg/kg-iv 群で 3 例目となる可能性がある日和見感染（PT：細菌性肺炎、医師記載用語：atypical pneumonia、Acinetobacter lwolfii）が報告されたが、発現日が Day 1 であり、ベリムマブが原因である可能性は低い。この感染症は抗生物質投与により 11 日後に回復し、治験薬との因果関係は否定され、ベリムマブの投与は継続された。

表 2.5.5-17　特に注目すべき感染症の発現割合：76 週（IV-CRD 試験、MITT 集団）

カテゴリー	プラセボ iv 群 N=675 n (%)	1 mg/kg-iv 群 N=673 n (%)	4 mg/kg-iv 群 N=111 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=674 n (%)
蜂巣炎	45 (6.7)	60 (8.9)	9 (8.1)	43 (6.4)
真菌感染	23 (3.4)	21 (3.1)	4 (3.6)	17 (2.5)
ヘルペスウイルス感染	54 (8.0)	56 (8.3)	5 (4.5)	46 (6.8)
敗血症	3 (0.4)	4 (0.6)	1 (0.9)	5 (0.7)
すべての気道感染	334 (49.5)	350 (52.0)	66 (59.5)	357 (53.0)
上気道感染	300 (44.4)	303 (45.0)	61 (55.0)	309 (45.8)
下気道感染	60 (8.9)	80 (11.9)	13 (11.7)	83 (12.3)
肺炎	18 (2.7)	22 (3.3)	2 (1.8)	16 (2.4)
日和見感染の可能性	0	0	0	2 (0.3)

Data Source: IV-ISS T148_w76
注：MedDRA 高位語（HLT）「気道感染 NEC」の有害事象は部位（上気道又は下気道）が特定できないため、「すべての呼吸器感染」のみに含めた。

2.5.5.2.6.2.2.　BEL113750 試験

BEL113750 試験（日本人、北東アジア人）における注目すべき有害事象としての感染症の発現割合を IV-CRD 試験の結果と共に表 2.5.5-18 に示す。今回、BEL113750 試験と比較するために、同じ定義を用いて IV-CRD 試験の解析を行った。

日本人では、感染症の発現割合はプラセボ iv 群で 0%、10 mg/kg-iv 群で 7.7%（3 例）であった。被験者数の多い北東アジア人ではプラセボ iv 群（8.5%）と 10 mg/kg-iv 群（7.7%）で同様であり、IV-CRD 試験でもプラセボ iv 群（5.5%）とベリムマブ iv 併合群（5.2%）又は 10 mg/kg-iv 群（4.7%）で同様であった。

北東アジア人における帯状疱疹［日和見感染性（再発性又は播種性）を含む］の発現割合は IV-CRD 試験に比べて高かった。北東アジア人における帯状疱疹と日和見感染全体の発現割合はプラセボ iv 群と 10 mg/kg-iv 群で同程度であり、日和見感染性の帯状疱疹の発現割合は 10 mg/kg-iv 群（9 例、1.9%）がプラセボ iv 群（2 例、0.9%）に比べて高かった。発現割合が低く、日本人被験者数が少ないことから、これらの解釈には注意が必要である。

表 2.5.5-18　感染症の発現割合（BEL113750 及び IV-CRD 試験）

カテゴリー	BEL113750 試験 日本人 Safety 集団		BEL113750 試験 全体集団 （北東アジア人） Safety 集団		IV-CRD 試験（52 週） MITT 集団		
	プラセボ iv 群 N=21 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=39 n (%)	プラセボ iv 群 N=235 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=470 n (%)	プラセボ iv 群 N=675 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=674 n (%)	ベリムマブ iv 併合群 [1] N=1458 n (%)
感染症発現例数	0	3 (7.7)	20 (8.5)	36 (7.7)	37 (5.5)	32 (4.7)	76 (5.2)
重篤	0	1 (2.6)	7 (3.0)	11 (2.3)	5 (0.7)	9 (1.3)	19 (1.3)
日和見感染 [2]	0	0	5 (2.1)	13 (2.8)	8 (1.2)	9 (1.3)	15 (1.0)
重篤	0	0	2 (0.9)	6 (1.3)	0	4 (0.6)	6 (0.4)
日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）[2]	0	0	1 (0.4)	3 (0.6)	2 (0.3)	2 (0.3)	4 (0.3)
重篤	0	0	0	2 (0.4)	0	2 (0.3)	2 (0.1)
活動性結核	0	0	2 (0.9)	2 (0.4)	0	0	0
重篤	0	0	2 (0.9)	2 (0.4)	0	0	0
非日和見性	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
重篤	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
日和見性 [2]	0	0	2 (0.9)	1 (0.2)	0	0	0
重篤	0	0	2 (0.9)	1 (0.2)	0	0	0
帯状疱疹 [3]	0	2 (5.1)	12 (5.1)	29 (6.2)	25 (3.7)	21 (3.1)	46 (3.2)
重篤	0	1 (2.6)	2 (0.9)	6 (1.3)	3 (0.4)	3 (0.4)	7 (0.5)
非日和見性	0	2 (5.1)	10 (4.3)	21 (4.5)	19 (2.8)	15 (2.2)	36 (2.5)
重篤	0	1 (2.6)	2 (0.9)	4 (0.9)	3 (0.4)	1 (0.1)	3 (0.2)
日和見性 [2]	0	0	2 (0.9)	9 (1.9)	6 (0.9)	7 (1.0)	11 (0.8)
重篤	0	0	0	3 (0.6)	0	2 (0.3)	4 (0.3)
再発性	0	0	1 (0.4)	4 (0.9)	6 (0.9)	4 (0.6)	6 (0.4)
重篤	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
播種性	0	0	2 (0.9)	5 (1.1)	0	3 (0.4)	5 (0.3)
重篤	0	0	0	2 (0.4)	0	2 (0.3)	4 (0.3)
敗血症	0	0	2 (0.9)	1 (0.2)	3 (0.4)	6 (0.9)	12 (0.8)
重篤	0	0	2 (0.9)	1 (0.2)	1 (0.1)	6 (0.9)	12 (0.8)

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.24, Table 9.24, SC-ISS (CRD) Table 2.21, Table 102.21
BEL113750 試験：MedDRA 18.1/J 18.1、IV-CRD 試験：MedDRA 17.1/J 17.1
1. ベリムマブ 1、4、10 mg/kg-iv 群の併合。
2. 治験依頼者による判定
3. すべての帯状疱疹が再発性又は播種性に分類されるものではない。

2.5.5.2.6.2.3. 進行性多巣性白質脳症（PML）

ベリムマブの静脈内投与を受けたSLE患者でPMLの発現が報告されている。2016年3月8日までに自発報告で2例、実施中の臨床試験（BEL115467試験：注目すべき有害事象を検討する第IV相試験）で1例が報告されている。ベリムマブ静脈内投与又は皮下投与の第III相までの試験ではPMLの発現は見られていない。データロック（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）後に、自発報告により新たに1例のPMLが報告された。

PMLが報告されたこれらの患者は、いずれも免疫抑制剤や高用量のステロイド投与を受けていた。現在までに、ベリムマブと PML との因果関係についての結論は得られていない。

PMLはSLEだけでなく、免疫抑制剤による治療にも関連するリスクである[Molloy, 2009]。文献では、PML とミコフェノール酸モフェチル及びステロイドとの関連が報告されている。公表データが限られているため、SLE患者におけるPMLの真の発現率は不明であるが、SLE患者では一般集団やリウマチ性疾患の患者に比べてPMLのリスクが高いことが示されている[Amend, 2010; Arkema, 2012; Molloy, 2009; Molloy, 2012; Molloy, 2008; Nived, 2008]。

2.5.5.2.6.3. 悪性新生物

2.5.5.2.6.3.1. IV-CRD 試験

IV-CRD試験の二重盲検期間に10例の悪性新生物が報告された。このうち5例が固形癌（プラセボiv群2例、1 mg/kg-iv群3例）、5例が非メラノーマ性皮膚癌（プラセボiv群1例、1 mg/kg-iv群1例、10 mg/kg-iv群3例）であった。10 mg/kg-iv群では固形癌の発現はなかった。また、二重盲検期間に血液癌の報告はなかった。

2.5.5.2.6.3.2. BEL113750 試験

BEL113750試験（日本人、北東アジア人）における悪性新生物の発現割合をIV-CRD試験の結果と共に表 2.5.5-19に示す。今回、BEL113750試験と比較するために、同じ定義を用いてIV-CRD試験の解析を行った。

日本人では悪性新生物の発現はなかった。北東アジア人では10 mg/kg-iv群の1例（中国人）で報告された（固形癌／子宮頚部癌）。IV-CRD試験における悪性新生物の発現割合はベリムマブiv併合群で0.3%（1458例中5件、非メラノーマ性皮膚癌3件と固形癌2件）、10 mg/kg-iv群で0.4%（674例中3件、いずれも非メラノーマ性皮膚癌）、プラセボiv群で0.3%（675例中2件、非メラノーマ性皮膚癌1件、固形癌1件）であった。

北東アジア人における悪性新生物の発現割合はIV-CRD試験と同様に低かった。悪性新生物に関して明確な民族差は見られず、臨床的な懸念は認められなかった。

表 2.5.5-19　悪性新生物の発現割合（BEL113750 及び IV-CRD 試験）

カテゴリー	BEL113750 試験 日本人 Safety 集団		BEL113750 試験 全体集団 （北東アジア人） Safety 集団		IV-CRD 試験（52 週） MITT 集団		
	プラセボ iv 群 N=21 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=39 n (%)	プラセボ iv 群 N=235 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=470 n (%)	プラセボ iv 群 N=675 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=674 n (%)	ベリムマブ iv 併合群 [1] N=1458 n (%)
悪性新生物（非メラノーマ性皮膚癌を含む）[2] 発現例数	0	0	0	1 (0.2)	2 (0.3)	3 (0.4)	5 (0.3)
悪性新生物（非メラノーマ性皮膚癌を除く）[2] 発現例数	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	2 (0.1)

Data Source: BEL113750 CSR Table3.24, Table 9.24, SC-ISS (CRD) Table 2.21, Table 102.21
1. ベリムマブ 1、4、10 mg/kg-iv 群の併合。
2. MedDRA SMQ（BEL113750 試験：Ver.18.1、IV-CRD 試験：Ver.17.1）を一部改変して使用した。

2.5.5.2.6.3.3.　IV-LTC 試験

IV-LTC 試験では、データカットオフ（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で 1304 例の被験者にベリムマブが最長 10 年以上にわたり投与された。

IV-LTC 試験における非メラノーマ性皮膚癌を除く悪性新生物の全期間の発現率は 0.5/100 人年であった（表 2.7.4.2-100）。固形癌、血液癌、皮膚癌（非メラノーマ性皮膚癌を除く）の全期間の発現率はそれぞれ 0.4/100 人年、0.1/100 人年未満、0.1/100 人年未満であった。非メラノーマ性皮膚癌を除く悪性新生物の年ごとの発現率が最も低かったのは 0～1 年目（0.1/100 人年未満）、最も高かったのは 9～10 年目（3.4/100 人年）であった。

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（2.7.4.2.1.5.3.3.）。

2.5.5.2.6.4. 精神障害（うつ病及び自殺／自傷を含む）

2.5.5.2.6.4.1. IV-CRD 試験

SLE 集団では神経精神性事象がよく知られており、その発現は多様である。SLE 患者では一般的集団に比べて、うつ病の傾向が大幅に高く[Ainiala, 2001; Bachen, 2009; Brey, 2002; Hanly, 2007; Nery, 2007]、自殺のリスクは 4～10 倍高いとの報告がある[Harris, 1994; Jarpa, 2011; Karassa, 2003]。

IV-CRD 試験では、精神障害の発現割合はベリムマブ iv 群でわずかに高かった（プラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群でそれぞれ 12.4%、16.0%及び 15.9%）。この群間差は、主として軽度～中等度の不眠症（それぞれ 5.5%、6.1%及び 7.0%）、うつ病（それぞれ 4.0%、6.2%及び 5.8%）及び不安（それぞれ 2.8%、4.5%及び 2.2%）の発現割合に起因した。重篤な精神障害の発現は少なかったものの、ベリムマブ iv 群でわずかに高く、プラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群でそれぞれ 3 例（0.4%）、4 例（0.6%）及び 8 例（1.2%）であった。

自殺既遂がベリムマブ iv 群で 2 例に発現したが（1 mg/kg-iv 群、10 mg/kg-iv 群で各 1 例）、プラセボ iv 群では自殺既遂の発現はなかった。ベリムマブの臨床試験で認められた所見と一般集団で知られている事実を受けて、うつ病及び自殺／自傷の検討を行った（2.7.4.2.1.5.4.）。うつ病及び自殺／自傷の発現割合は投与群間で差はなく、プラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群、10 mg/kg-iv 群でそれぞれ 5.0%、6.5%、6.1%であった。群間差はわずかであり、ベリムマブが精神神経系事象の発現に寄与する可能性は低いと考えられる。

2.5.5.2.6.4.2. BEL113750 試験

BEL113750 試験（日本人、北東アジア人）におけるうつ病及び自殺／自傷の発現割合を IV-CRD 試験の結果と共に表 2.5.5-20 に示す。今回、BEL113750 試験と比較するために、同じ定義を用いて IV-CRD 試験の解析を行った。

日本人では、うつ病（CMQ）は 10 mg/kg-iv 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 iv 群で 1 例（4.8%、不安）に発現した。自殺企図又は自傷の発現はなかった。

北東アジア人では、うつ病及び自殺／自傷が発現した被験者は 10 mg/kg-iv 群で 10 例（2.1%）、プラセボ iv 群で 6 例（2.6%）であった。いずれの群でも、最も多く報告された事象は睡眠の質低下であった（プラセボ iv 群 3 例、1.3%、10 mg/kg-iv 群 5 例、1.1%）。自殺企図がプラセボ iv 群の 1 例（韓国人）で、自殺念慮が 10 mg/kg-iv 群の 1 例（中国人）で報告された。自殺既遂は報告されなかった。

IV-CRD 試験では、うつ病及び自殺／自傷の発現割合はプラセボ iv 群で 8.3%、ベリムマブ iv 併合群で 10.0%、10 mg/kg-iv 群で 8.8%であった。IV-CRD 試験で発現した事象の多くはうつ病（CMQ）であり、発現割合はプラセボ iv 群 8.3%、ベリムマブ iv 併合群 9.9%、10 mg/kg-iv 群 8.6%であった。自殺既遂がベリムマブ iv 群の 2 例（0.1%、1 mg/kg-iv 群、10 mg/kg-iv 群で各 1 例）で報告されたが、プラセボ iv 群での報告はなかった。

日本人及び北東アジア人におけるうつ病及び自殺／事象の発現割合は低く、自殺既遂の報告はなかった。日本人、北東アジア人、IV-CRD 試験を通してうつ病及び自殺／自傷に関して明確な民族差は見られず、臨床的な懸念は見られなかった。

表 2.5.5-20　うつ病及び自殺／自傷の発現割合（BEL113750 及び IV-CRD 試験）

カテゴリー	BEL113750 試験 日本人 Safety 集団		BEL113750 試験 全体集団（北東アジア人） Safety 集団		IV-CRD 試験（52 週） MITT 集団		
	プラセボ iv 群 N=21 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=39 n (%)	プラセボ iv 群 N=235 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=470 n (%)	プラセボ iv 群 N=675 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=674 n (%)	ベリムマブ iv 併合群 [1] N=1458 n (%)
うつ病及び自殺／自傷発現例数	1 (4.8)	3 (7.7)	6 (2.6)	10 (2.1)	56 (8.3)	59 (8.8)	146 (10.0)
うつ病 [2]	1 (4.8)	3 (7.7)	6 (2.6)	9 (1.9)	56 (8.3)	58 (8.6)	145 (9.9)
重篤	0	0	0	0	2 (0.3)	4 (0.6)	7 (0.5)
自殺／自傷 [3]	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.2)
重篤	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
GSK の判定による重篤な自殺／自傷 [4] 発現例数	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	4 (0.3)
GSK の判定による自殺行為 [4]	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)	2 (0.1)
GSK の判定による自殺既遂 [4]	0	0	0	0	0	1 (0.1)	2 (0.1)
GSK の判定による自殺念慮 [4]	0	0	0	1 (0.2)	0	0	2 (0.1)
GSK の判定による自傷行動（自殺の意図を伴わない） [4]	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.24, Table 9.24, SC-ISS (CRD) Table 102.21, Table 2.21

1. ベリムマブ 1、4、10 mg/kg-iv 群の併合。
2. MedDRA SMQ（BEL113750 試験：Ver.18.1、IV-CRD 試験：Ver.17.1）を一部改変して使用した。
3. MedDRA SMQ（BEL113750 試験：Ver.18.1、IV-CRD 試験：Ver.17.1）
4. 治験依頼者による判定（IV-CRD 試験のみ）

コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）

BEL113750 試験では、各来院時に C-SSRS を用いて自殺の評価を行った。プラセボ iv 群の 5 例（2.2%）、10 mg/kg-iv 群の 7 例（1.5%）において、治験薬投与前の自殺念慮又は自殺行動の既往の有無に関わらず、治験薬投与中に C-SSRS に基づく自殺念慮が認められた。C-SSRS に基づく自殺行動がプラセボ iv 群の 1 例（0.4%）で、自殺の意図を伴わない自傷行為がプラセボ iv 群の 1 例（0.4%）と 10 mg/kg-iv 群の 1 例（0.2%）で認められた。

2.5.5.2.7. 免疫原性

2.5.5.2.7.1. IV-CRD 試験

海外第 III 相静脈内投与試験（BEL110751 及び BEL110752 試験）において、抗ベリムマブ抗体が 10 mg/kg-iv 群の 563 例中 9 例（1.6%）、1 mg/kg-iv 群の 559 例中 42 例（7.5%）に認められた。10 mg/kg-iv 群での報告例数は、高濃度のベリムマブに起因する検出感度低下により、実際の例数を過小評価している可能性がある。中和抗体は 1 mg/kg-iv 群の 3 例で検出された。ベリムマブ投与後に抗ベリムマブ抗体が認められた被験者のうち 3 例に軽度の Infusion Reaction が見られ、悪心、紅斑性発疹、そう痒症、眼瞼浮腫、頭痛、呼吸困難を発現したが、生命を脅かすものはなかった。

また、LBSL02 試験の被験者 1 例（1 mg/kg-iv 群）で抗ベリムマブ抗体の陽性反応が確認され、中和抗体であることが明らかになった。この被験者は 52 週間の治療期を完了して 24 週間の継続投与期に参加し、約 4 ヵ月の投与を受けた後、股関節手術を受けるために試験の中止を希望した。追跡調査期間中に抗体価は低下した。この被験者ではアレルギー反応又は過敏症を示唆する有害事象の報告はなかった。

2.5.5.2.7.2. BEL113750 試験

BEL113750 試験の全体集団では、免疫原性が陽性を示した被験者の割合（一過性又は持続性）は 2.1%（15/705 例、プラセボ iv 群 14 例、10 mg/kg-iv 群 1 例）であり、過去のベリムマブの試験と同様に低い値であった。10 mg/kg-iv 群で陽性であった 1 例では、免疫原性に関連する臨床所見は認められなかった。なお、プラセボ iv 群で免疫原性が陽性となった被験者のベリムマブの血中濃度は定量限界未満であり、ベリムマブの存在がないことが確認された。用いた抗薬物抗体のアッセイ法は統計学的に偽陽性となる確率を含むため、真の陽性率は不明であり、プラセボ iv 群で偽陽性の結果が得られたことは予想外ではなかった。

日本人では、ベリムマブに対して一過性又は持続性の免疫反応を示した被験者はいなかった。

2.5.5.2.8. 臨床検査値

2.5.5.2.8.1. 血液学的検査

2.5.5.2.8.1.1. IV-CRD 試験

IV-CRD 試験では、血液学的検査値異常の発現割合はいずれの群でも同様であった。血液学的検査及び凝固検査値に対して、明らかなベリムマブ投与の影響及び用量との関連は認められなかった。

もっとも多く発現した臨床検査値異常はリンパ球減少であり、プラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群、10 mg/kg-iv 群で Grade 3 の異常がそれぞれ 23.0%、26.2%、23.8%、Grade 4 の異常がそれぞれ 2.8%、1.8%、3.0%で発現した。この所見は SLE 患者の特性を反映していた。Grade 3 又は 4 のプロトロンビン時間延長の発現割合はプラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群、10 mg/kg-iv 群で差はなく（8.3～9.5%）、ワルファリンおよび類似薬物の併用と関連していた。

2.5.5.2.8.1.2. BEL113750 試験

BEL113750 試験の北東アジア人では、Grade 3 又は 4 のリンパ球減少が認められた被験者の割合はプラセボ iv 群で 28.1%、10 mg/kg-iv 群で 24.8%であった。この所見は SLE の疾患活動性、免疫抑制剤やステロイドの使用といった被験者集団の特性を反映していた。リンパ球減少以外の項目では、ベースライン後に Grade 3 又は 4 の異常が認められた被験者の割合はプラセボ iv 群と 10 mg/kg-iv 群で同様であり、いずれも 7%未満であった。

日本人ではプラセボ iv 群の 38.1%、10 mg/kg-iv 群の 43.6%で Grade 3 又は 4 のリンパ球減少が認められた。

2.5.5.2.8.2. 血液生化学検査

2.5.5.2.8.2.1. IV-CRD 試験

IV-CRD 試験では、血液生化学検査値異常（肝機能、電解質、その他）の発現割合は低く、ベリムマブ投与の影響及び用量依存性は認められなかった。最もよく見られた Grade 3 又は 4 の肝機能検査値異常は γ-GTP 増加であり、約 4%の被験者で認められた。

2.5.5.2.8.2.2. BEL113750 試験

BEL113750 試験では、北東アジア人、日本人いずれにおいても、血液生化学検査に関して 10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群の間に臨床的に意味のある差は認められなかった。北東アジア人で最もよく見られた Grade 3 又は 4 の異常は γ-GTP 増加であり、プラセボ iv 群で 2.6%、10 mg/kg-iv 群で 2.4%の被験者で認められた。

日本人で認められた Grade 3 又は 4 の異常は、10 mg/kg-iv 群の 1 例で認められた Grade 3 の γ-GTP 増加のみであった。

2.5.5.2.8.3. 免疫グロブリン

2.5.5.2.8.3.1. IV-CRD 試験

免疫グロブリン（IgG、IgA、IgM）の減少は、ベリムマブで予測される薬理作用である。IV-CRD 試験における免疫グロブリンのベースラインからの変化（76 週）を表 2.5.5-21 に示す。IgG および IgA の減少が認められた被験者はベリムマブ iv 群の方がやや多かった。IgM の減少が認められた被験者の割合はベリムマブ iv 群（1 mg/kg-iv 群 17.7%、10 mg/kg-iv 群 19.9%）がプラセボ iv 群（6.3%）よりも高かった。

表 2.5.5-21　免疫グロブリンのベースラインからの変化：76 週
（IV-CRD 試験、MITT 集団）

グレードの悪化	プラセボ iv 群 N=675 n (%)	1 mg/kg-iv 群 N=673 n (%)	4 mg/kg-iv 群 N=111 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=674 n (%)
IgG				
n	665	662	108	665
高値／正常値⇒低値	19 (2.9)	36 (5.4)	5 (4.6)	44 (6.6)
2 グレード以上の悪化	5 (0.8)	8 (1.2)	1 (0.9)	9 (1.4)
Grade 0⇒2	4 (0.6)	7 (1.1)	1 (0.9)	8 (1.2)
Grade 0⇒3	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
IgA				
n	653	651	108	659
高値／正常値⇒低値	8 (1.2)	13 (2.0)	4 (3.7)	18 (2.7)
IgM				
n	652	651	108	658
高値／正常値⇒低値	41 (6.3)	115 (17.7)	23 (21.3)	131 (19.9)

Data Source: IV-ISS T208_w76, T210_w76

2.5.5.2.8.3.2.　BEL113750 試験

BEL113750 試験の北東アジア人では、Grade 3 の IgG 減少はプラセボ iv 群では認められず、10 mg/kg-iv 群で 7 例（1.5%）に認められた。IgG が正常値／高値から低値に減少した被験者の割合はプラセボ iv 群で 1.2%、10 mg/kg-iv 群で 2.4%であった。IgA 又は IgM が正常値／高値から低値に減少した被験者の割合は 10 mg/kg-iv 群がプラセボ iv 群に比べて高かった（IgA：プラセボ iv 群 0.6%、10 mg/kg-iv 群 1.6%、IgM：プラセボ iv 群 8.5%、10 mg/kg-iv 群 25.2%）。

日本人では Grade 3 又は 4 の IgG 減少は認められなかった。

2.5.5.3. ベリムマブ長期投与時の安全性

2.5.5.3.1. BEL113750 試験オープンラベル期及び BEL114333 試験の併合

合計 564 例（うち日本で組み入れられた被験者 72 例）が BEL114333 試験又は BEL113750 試験オープンラベル期でベリムマブの投与を受けた。

2016 年 3 月 8 日現在、重篤な有害事象は 77 例（13.7%）に 110 件発現した。最も多く発現した重篤な有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」であった。被験者の 1%超に発現した重篤な有害事象はループス腎炎（1.2%）と骨壊死（1.1%）であった。

110 件の重篤な有害事象の転帰は、回復が 88 件、後遺症ありが 10 件、報告時点で軽快が 8 件、報告時点で未回復が 2 件、死亡（感染性心内膜炎、偶発的な転倒）が 2 件であった。

83 件は治験責任医師により治験薬との因果関係はないと判定された。また、27 件は因果関係があると判定された。治験薬との因果関係があると判定された重篤な有害事象で最も多かったのはループス腎炎（2 件）と肺炎（2 件）であり、この他はすべて 1 件のみの発現であった。

死亡に至った重篤な有害事象は 2 例で報告された（感染性心内膜炎、偶発的な転倒）。いずれも治験薬との因果関係はないと判定された。

注目すべき有害事象として、重篤な日和見感染が 1 件報告された（皮膚結核）。重篤な日和見性の帯状疱疹の報告はなかった。重篤なヘルペス性皮膚炎、単純ヘルペス性咽頭炎、口腔ヘルペス、帯状疱疹、陰部帯状疱疹の報告があったが、いずれも治験依頼者により非日和見性と判定された。重篤な悪性新生物は 1 件報告された（乳頭様甲状腺癌）。重篤な注入後全身性反応（治験依頼者の判定による）、重篤な自殺念慮又は自殺行為の報告はなかった。

日本で組み入れられた被験者では 23 件の重篤な有害事象が発現した。死亡に至ったのは 1 例であった（感染性心内膜炎、治験薬との因果関係なし）。その他の重篤な有害事象の多くは治験薬との因果関係はないと判定され、ほとんどが回復又は軽快した。

これらの結果は、これまでに確立されているベリムマブの安全性プロファイルと一致しており、新たな安全性の徴候は認められなかった（2.7.4.2.1.6.）。

2.5.5.3.2. IV-LTC 試験

SLE 患者を対象として、ベリムマブ静脈内投与の 3 つの長期継続投与試験を実施した。LBSL02 試験を完了した被験者を対象とした BEL112626 試験には 298 例が組み入れられ、296 例がベリムマブの継続投与を受けた。データカットオフ（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で 130 例が試験継続中であり、ベリムマブが最大で 10 年以上投与されている。

BEL112233 試験は BEL110751 試験を完了した米国の被験者、BEL112234 試験は BEL110751 試験を完了した米国以外の被験者と BEL110752 試験を完了した被験者を対象とした。BEL112233 試験には 268 例、BEL112234 試験には 738 例が組み入れられた。両試験とも、ベリムマブが最大で 7 年以上投与されている。データカットオフ後に BEL112233 試験及び BEL112626 試験は完了し、ベリムマブの曝露量として BEL112233 試験では 74 人年（1394 人年から 1468 人年）、BEL112626 試験では 171 人年（2245 人年から 2416 人年）の投与経験が追加となった。

これら 3 試験を併合したときの安全性の結果（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）を 2.7.4.に記載した（IV-LTC 試験）。IV-LTC 試験では、ほとんど（97.5%）の被験者に 1 件以上の有害事象が発現した。治験薬との因果関係がある有害事象は全期間に被験者の 50.3%に発現したが、ベリムマブの投与中止に至った被験者は 10.3%であった。有害事象のほとんどは軽度又は中等度であり、重度の有害事象が 1 件以上発現した被験者の割合は 29.0%であった。

重篤な有害事象は全期間に被験者の 39.6%に発現した。重篤な有害事象の発現割合が最も高かった SOC は「感染症及び寄生虫症」（16.1%）であった。死亡に至った被験者は 20 例（1.5%）であった。

発現率（100 人年当たりの発現件数）で見ると、全期間における有害事象発現率は 509.0/100 人年であった。治験薬との因果関係のある有害事象の発現率は 56.0/100 人年であったが、ベリムマブの投与中止に至った有害事象の発現率は 2.0/100 人であった。重度の有害事象の発現率は 15.8/100 人年であった。重篤な有害事象の全期間の発現率は 20.9/100 人年であった。重篤な有害事象の発現率が最も高かった SOC は「感染症及び寄生虫症」（4.9/100 人年）であった。死亡に至った有害事象の発現率は 0.3/100 人年であった。

全体的に、有害事象、治験薬との因果関係がある有害事象、重篤な有害事象、重度の有害事象、注目すべき有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合及び発現率は経時的に低下したか、もしくはおおむね一定であった。長期継続投与試験から得られたベリムマブの安全性プロファイルは良好なままであり、新たな安全性の懸念は認められなかった。

2.5.5.4. 部分集団における安全性

2.5.5.4.1. 性別、年齢及び人種

SLE は妊娠可能な女性に多い疾患であり、このことはベリムマブの臨床試験プログラムに反映されている。臨床試験の対象被験者の約 94%を女性が占め、65 歳以上の被験者は 2%未満であった。したがって、男性被験者及び高齢者における安全性の詳細な評価は困難である（2.7.4.5.1.）。

IV-CRD 試験の人種によるサブグループ解析では、ベリムマブ静脈内投与時の安全性プロファイルに臨床的に重要な差は見られなかった（2.7.4.5.1.）。黒人ーアフリカ系アメリカ人サブグループでは、それ以外のサブグループと比較して重篤及び重度の事象の発現割合が高かったが、黒人ーアフリカ系アメリカ人サブグループ内では、これらの事象の発現割合は、ベリムマブ iv 群がプラセボ iv 群よりも低かった。

2.5.5.4.2. 地域

IV-CRD 試験の地域によるサブグループ解析では、ベリムマブ静脈投与時の有害事象プロファイルに意味のある差はないと考えられた（2.7.4.5.2.）。重篤な有害事象の発現割合は米国／カナダとその他の地域で同程度であったが、すべての有害事象及び重度の有害事象の発現割合は米国／カナダで高かった。米国／カナダの地域内では、プラセボ iv 群とベリムマブ iv 群の安全性プロファイルに著しい差は見られなかった。

西欧／オーストラリア／イスラエルでは、重度の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合がその他の地域と比較してわずかに高く、ベリムマブ iv 群における発現割合がプラセボ iv 群と比較してわずかに高かった。しかし、SOC 別に見たところ、このような差の原因となった特定の事象はないと考えられた。

アジアでは、重篤な有害事象及び重度の有害事象の発現割合が、ベリムマブ iv 群でプラセボ iv 群と比較してわずかに高かったが、有害事象の発現割合に他の地域との差は見られなかった。アジアでは他の地域よりも神経系障害の発現割合が低く、皮膚障害の発現割合は高かったが、これらの発現割合はベリムマブ iv 群とプラセボ iv 群でおおむね同程度であった。

米州（米国／カナダを除く）では有害事象の発現割合がわずかに低かったが、投与群間に意味のある差は見られなかった。東欧で組み入れられた被験者数が少なかったため（191 例）、意味のある評価はできなかった。

BEL113750 試験は北東アジアの 3 ヵ国（日本、中国、アジア）で実施した。BEL113750 試験の結果から、全体集団（北東アジア人）、日本人のいずれにおいても、ベリムマブ 10 mg/kg 静脈内投与時の忍容性は良好であった。全体集団（北東アジア人）と日本人における安全性プロファイルはおおむね同様であり、IV-CRD 試験とも違いはなかった。日本人、北東アジア人、IV-CRD 試験の間で、SLE 患者におけるベリムマブの安全性に明らかな民族差はみられなかった。

2.5.5.5. 妊娠及び授乳時の使用

妊娠の転帰に関して更に検討するため、BENLYSTA Pregnancy Registry（BPR）が現在進行中であり、受胎前 4 ヵ月以内及び／又は妊娠中にベリムマブの静脈内投与を受けたことがある SLE 患者において、妊娠の自発報告及び妊娠の転帰に関するデータを前向きに収集している。2016 年 3 月 8 日時点におけるすべての臨床試験（完了又は継続中）、自発報告、製造販売後調査、BPR における妊娠の転帰を 2.7.4.5.4.に示す。これには静脈内投与を受けた患者の他に、皮下投与を受けた患者のデータも含まれている。

2016 年 3 月 8 日までにベリムマブ投与を受け、妊娠が報告された患者における胎児消失（死産又は流産）の割合は 35%（55/159 例）であり、この値は SLE 患者での推定値（4～43%）と一致していた[Andrade, 2008; Clowse, 2005; Rahman, 1998; Yan Yuen, 2008]。

2016 年 3 月 8 日までに報告されている先天異常の割合は 6.5%であり、この値は SLE 患者集団で報告されている値（7.1%）[Nili, 2013]と比較して若干低かった。先天異常に特定のパターンは認められなかった。ただし、この時点では、SLE 患者集団全体との先天異常発生の定量的比較を行うには、転帰が明らかな生児出生数が不十分である。

2.5.5.6. 過量投与

ベリムマブの過量投与の情報は限られている。静脈内投与の第 I 相用量漸増試験（LBSL01 試験）では最大 20 mg/kg を 2 回投与したが、被験者に用量制限毒性は確認されなかった。

自発報告では 12 例の過量投与が報告されている。過量投与に関連した有害事象はベリムマブ投与で予測されたものと一致していた。ほとんどは非重篤であり、患者の体重変動が原因で過量投与となったもので、インフルエンザ、悪心、浮動性めまい及び膣感染等の有害事象を発現したと報告されている。ベリムマブ 2400 mg が単回投与された 1 例は重篤と判断された。クリニックの最終来院日に過量投与が判明し、担当医師の助手が患者に緊急治療室を受診するよう指示し、患者は悪心、頭痛及び動悸などの「注入による反応」により入院した。事象はすべて回復し、ベリムマブの投与再開後に再発することもなかった。

2.5.5.7. 世界における市販後使用経験

ベリムマブは、2011 年 3 月 9 日に米国で SLE 治療薬として承認を取得して以来、70 ヵ国以上で承認を取得している（2017 年 6 月時点）。ベリムマブ 1 回の静脈内投与あたりの平均投与量を米国では 760 mg、それ以外の欧州、アジア等の国では 700 mg と仮定すると、約 37081 人年に使用されたと推定される（2016 年 3 月 8 日時点）。

ベリムマブの安全性プロファイルは継続的にモニターされ、新たに明らかになった安全性プロファイルは企業中核安全性情報（Company Core Safety Information：CCSI）に反映される。なお、最新の CCSI を含む企業中核データシート（Company Core Data Sheet：CCDS）Version Number 13 は 1.6.3.に示した。

2.5.5.8. 安全性の結論

日本人及び北東アジア人の SLE 患者に、SLE の標準治療に加えてベリムマブ 10 mg/kg を静脈内投与したときの忍容性はおおむね良好であり、安全性プロファイルはプラセボと標準治療を併用投与したときと同様であった。また、日本人及び北東アジア人における安全性プロファイルは、欧州、北米、ラテンアメリカ、アジア太平洋地域で実施された IV-CRD 試験で認められたものと同様であった。

- IV-CRD 試験では、ベリムマブ 1 又は 10 mg/kg 静脈内投与時の有害事象、重度の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合はプラセボ投与時と同様であり、概して、ベリムマブの用量との関連も見られなかった。死亡した被験者の割合はプラセボ iv 群（3/675 例、0.4%）とベリムマブ iv 併合群（0.8%、11/1458 例）で差がみられた。感染症の発現割合はプラセボ投与時よりもベリムマブ投与時に高かったが、重篤又は重度の感染症では発現割合に差はなかった。重篤な注入後全身性反応の発現割合もベリムマブ投与時にやや多かったが、発現例数は少なかった。悪性新生物の発現割合は低く、うつ病及び自殺／自傷の発現割合に投与群間で差はみられなかった。
- BEL113750 試験の全体集団（北東アジア人）では、10 mg/kg-iv 群における治験薬との因果関係がある有害事象の発現割合がプラセボ iv 群よりもわずかに高かった。有害事象、重度の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群で同程度か、もしくは 10 mg/kg-iv 群がプラセボ iv 群よりも低かった。多くの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。この傾向は IV-CRD 試験と同様であった。二重盲検期にプラセボ iv 群の 1 例（0.4%、中国人）が呼吸不全のために死亡した。10 mg/kg-iv 群では死亡例は報告されなかった。
- 日本人では、有害事象、重度の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は北東アジア人や IV-CRD 試験と同様か、もしくは北東アジア人や IV-CRD 試験よりも高かった。日本人と北東アジア人では、プラセボ iv 群における治験薬との因果関係がある有害事象の発現割合が 10 mg/kg-iv 群に比べて低かったが、IV-CRD 試験では明確な群間差はなかった。
- 日本人における注目すべき有害事象の発現割合は低く、その傾向は北東アジア人と同様であった。ベリムマブに関連する注目すべき有害事象に関して、日本人に特有の傾向は見られなかった。
- 日本人、北東アジア人、IV-CRD 試験のいずれにおいても、血液学的検査、血液生化学検査に関して 10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群の間に臨床的に意味のある差は認められなかった。免疫グロブリンの減少は北東アジア人、IV-CRD 試験と同様に日本人でも認められ、ベリムマブの薬理作用を反映していた。
- 最大で 11 年以上にわたりベリムマブを投与した長期継続投与試験では、有害事象の頻度や種類の経時的な増加は認められなかった。発現した有害事象はベリムマブ投与時に知られている有害事象と一致していた。臨床検査値の悪化も認められなかった。

2.5.6. ベネフィットとリスクに関する結論

薬物療法による全身性エリテマトーデス（SLE）の治療目標は、急性期の症状を消失させるだけではなく、予測される不可逆的な臓器病変を阻止し、必要最小量の投薬で長期寛解導入を図り、生活の質（QOL）の向上や社会復帰を図ることである。

SLE 患者の疾患活動性は臓器障害と相関することが知られており（2.5.1.1.）、疾患活動性を下げる又は寛解の状態にすることは、症状の抑制及び臓器障害の軽減をもたらすため、重要である。薬物治療の必要性は、疾患活動性や臓器障害等を総合的に評価して決定されるが、SLE に対する世界的な標準薬物療法（ステロイド、抗マラリア薬、免疫抑制剤等）は、その効果の反面、それらの治療による不可逆的な臓器障害も含め、多くの副作用が問題となっている（2.5.1.2.）。そのため、各臓器系に障害を与えることなく疾患活動性を改善し、これらの薬剤の減量又は不要な状態をもたらす新たな治療が望まれている。

また、SLE の増悪は一定期間にわたり臨床的又は血清学的な疾患活動性が上昇していることを示す。疾患活動性が高い状態が継続した場合や SLE の増悪が発現した場合は、入院による治療が必要になる。そのため、疾患活動性が低い又は寛解の状態を維持すること、SLE の増悪を予防することは、医療経済的にも重要である。

更に、SLE は就業可能な若い年代で好発し、発症後は寛解を維持するために個々の症例に合わせた過不足のない治療を継続して行う必要がある。そのため、患者の希望する投与方法を提供することは意義があると考える。

ベリムマブは、血清中の可溶型 B リンパ球刺激因子（BLyS）に選択的に結合し、その生物学的活性を阻害することにより、持続的な B 細胞数の減少作用を有する、ヒト型免疫グロブリン G1λ（IgG1λ）モノクローナル抗体であり、SLE 患者を対象とした臨床試験において、臨床的に意義のある有効性が証明され、良好な安全性及び忍容性プロファイルが示された。以下に、ベリムマブ 10 mg/kg の静脈内投与について、全体集団でのベネフィットとリスクを考察するとともに、ベリムマブの民族的要因による差の影響の可能性を検討することにより、日本人 SLE 患者におけるベネフィットとリスクについても考察した。

2.5.6.1. ベリムマブのベネフィット

ベリムマブ点滴静注用製剤（以下、IV 製剤）の開発プログラムによって得られた主要なベネフィットについて、以下に要約した。

- 臨床的に意義のある SLE の疾患活動性の改善がもたらされた。
- 重度の SLE Flare Index（SFI）flare の発現リスクを低下させた。
- ステロイド投与量において、臨床的に意義のある減量を達成する患者の割合が増加する傾向が第 III 相試験間で一貫してみられた。
- 「筋骨格系」、「粘膜皮膚系」、「免疫系」、「血管系」及び「腎系」など、複数の臓器系において改善がもたらされる傾向がみられた。
- Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue Scale（FACIT-F）による評価で、患者の疲労の軽減がみられた。
- 自己抗体［抗 2 本鎖 DNA 抗体（抗 dsDNA 抗体）］価及び補体値の正常化又は改善がもたらされた。

- 52 週以降も上記効果が継続してみられた。

2.5.6.2. ベリムマブのリスク

ベリムマブ IV 製剤の開発プログラムで評価した主要なリスクを以下に示した。

- モノクローナル抗体を含む蛋白質製剤の投与時のリスクの 1 つでもある注入後全身性反応については、IV 製剤の海外の第 II 相及び第 III 相試験ではベリムマブでより多く認められたものの、BEL113750 試験ではベリムマブとプラセボの間で差は認められなかった。
- 重篤な感染症については、ベリムマブとプラセボの間で一貫した差は認められなかったが、ベリムマブは免疫調節剤であるため、感染に対する感受性を高める可能性がある。
- 日和見感染については、投与群間で発現割合に差はなかった。重篤な日和見感染は、ベリムマブでより多く認められたものの、発現割合は低かった［1.3%以下（治験依頼者による判定）］。
- SLE で他の免疫抑制剤の使用に伴う進行性多巣性白質脳症（PML）の発現率は、一般人や他のリウマチ性疾患の患者に比べて高いと考えられる。ベリムマブの投与時も PML の発現が認められているが、因果関係は特定されていない。
- 治療中のコロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）に基づく自殺念慮又は自殺行動については、ベリムマブとプラセボの間で差はなかった。SLE における自殺傾向の発生率は一般人と比べて上昇しており、またベリムマブによる自殺傾向への影響について作用機序に基づく理論的根拠は現時点では明らかになっていないため、今後もベリムマブのすべての比較対照試験で、C-SSRS を用いて、この問題についてモニタリングを継続する予定である。
- ベリムマブは免疫調節剤であるため、悪性腫瘍の発現リスクを高める可能性があるが、ベリムマブとプラセボとの間で差はなかった。静脈内投与の長期継続投与試験の併合解析において、悪性腫瘍の発現率の増加はみられなかった。また、ベリムマブの自発報告における悪性腫瘍の発現率は、SLE 患者において報告されている発現率（0.53/100 人年）を超えるものではなかった[Bernatsky, 2013; Bernatsky, 2005]。
- IV 製剤の海外の第 II 相及び第 III 相試験における死亡の発現割合は低く、プラセボ群（0.4%）よりもベリムマブ群（0.8%）でわずかに高かった。BEL113750 試験における死亡例は、プラセボ群の 1 例のみであり、ベリムマブ群ではいなかった。

2.5.6.3. SLE に対するベネフィットとリスク

ベリムマブの IV 製剤の第 III 相試験（BEL110751 試験、BEL110752 試験及び BEL113750 試験）では、疾患活動性のある自己抗体陽性の SLE 患者を対象として、SLE の標準治療に加えてベリムマブを投与した際の有効性をプラセボと比較して評価した。第 III 相試験において併用可能とした SLE の治療薬は、ステロイド、抗マラリア薬、免疫抑制剤等であり、この患者集団で一般的に使用されている治療薬のほとんどが含まれる。

全ての第 III 相試験において、標準治療に上乗せしてベリムマブ（10 mg/kg）を投与した結果、有効性の主要評価項目である 52 週時の SLE Responder Index（SRI）レスポンダー率では、プラセボと比較して統計学的に有意かつ臨床的に意義のある SLE の疾患活動性の改善が 3 試験で一貫して示された（2.5.4.3.2.1.）。SRI レスポンダーの構成要素の 1 つである Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment SLE Disease Activity Index（SELENA SLEDAI）スコアのレスポンス基準（4 点以上の減少）は特定の臓器系における疾患活動性の症状消失、SLE 症状の改善を意味しており、更に残りの 2 つの構成要素［British Isles Lupus Assessment Group（BILAG）及び医師による全般的評価（PGA）］で個々の臓器系の悪化又は全般的な被験者の健康状態の悪化を伴わないことも確認されている（2.5.4.2.1.）。それらの 3 つの各構成要素においても、全ての第 III 相試験でプラセボと比較してベリムマブによる改善傾向が認められた。また、ベリムマブの治療効果をより高い精度、確度で評価できる可能性が示唆された、SELENA SLEDAI スコア改善の基準をより高く設定して判定した SRI レスポンダーの解析においても、ベリムマブの改善効果が認められ（2.7.3.3.2.2.1.2.）、これらはベリムマブの投与が疾患活動性を一貫して強く抑制することを示し、疾患活動性に対する臨床的に意義のある改善効果を更に裏付けている。

SRI に基づく主要評価項目によって確認された疾患活動性に対するベネフィットについては、臨床的及び／又は血清学的疾患活動性が高い患者（抗 dsDNA 抗体陽性、補体低値、SELENA SLEDAI スコア 10 点以上等）でベリムマブの効果はより確実に発揮される傾向が認められた（2.5.4.3.9.2.）。標準治療を行っているにもかかわらず疾患活動性が高いこのような患者は、アンメットメディカルニーズが最も高い患者と考える。

ベリムマブの投与により、52 週間における最初の重度 SFI flare の発現リスクの低下（BEL110751 試験及び BEL110752 試験の併合解析、BEL113750 試験：36～50%）が認められた（2.5.4.3.3.）。

また、代表的な標準薬物療法であるステロイド使用に伴う副作用（感染症のリスク等）は、SLE 患者の病状全般に重要な影響を及ぼすと考えられている[Doria, 2008]。ステロイド投与量において、臨床的に意義のある減量を達成する患者の割合が増加する傾向が第 III 相試験間で一貫してみられた（2.5.4.3.4.）。これらの試験では、SLE が増悪をきたす可能性を回避するために、急激なステロイドの減量は推奨しておらず、前述した疾患活動性の改善及び重度 SFI flare の発現リスク低下も一貫して同時に得られたことは、ステロイドの減量効果の可能性を裏付けるものといえる。

疾患活動性及び重度増悪はともに、ステロイドの高用量での長期使用と同様に、長期的な臓器障害の原因となり、医療費も増大させるといわれている[Bruce, 2015; Doria, 2014; Lopez, 2012; Petri, 2012; Petri, 2014; Stoll, 2004; Thamer, 2009; Ugarte-Gil, 2015; Zhu, 2009]。ベリムマブの投与による疾患活動性の低下、つまり、臓器系の改善効果は、SLE 患者で高頻度に異常がみられる臓器系（「粘膜皮膚系」、「免疫系」及び「筋骨格系」等）をはじめ、複数の臓器系で認められた。更に、BEL113750 試験では、ベリムマブの投与により「腎系」の臓器系にも統計学的に有意な改善が示された（2.5.4.3.5.1.）。

加えて、SLE 患者の 53～80%は疲労を主な症状の 1 つとしており[Ahn, 2012]、疲労は QOL の重要な指標であり、QOL の低下は勤労不能となるリスクを高め、医療費にも関連す

る。BEL110751 試験及び BEL110752 試験において、SLE 患者の QOL 評価ツールとして妥当性が確認されている FACIT-F[Lai, 2011; Kosinski, 2013]による評価で、ベリムマブの投与により統計学的に有意な改善が示され、疲労の軽減効果が認められた（2.5.4.3.6.）。これは、疲労の変化と関連がある 36-Item Short Form Health Survey（SF-36）の身体的健康サマリー、身体機能及び活力で認められた効果と一致していた。この疲労の改善効果は、その他の有効性における効果を反映していると考えられる。

ベリムマブの BLyS の生物学的活性を阻害することによる薬力学的応答として、抗 dsDNA 抗体が陽性から陰性になった被験者の割合、補体が低値から基準値／高値になった被験者の割合は、プラセボ群と比較してベリムマブ群で高く、これらの改善は投与後速やかに認められ、継続投与により持続した（2.5.4.3.7.2.、2.5.4.3.7.3.、2.7.3.3.2.4.1.5.）。自己抗体は免疫複合体を形成し、補体は免疫複合体と結合し組織に沈着することで臓器障害に関与するため、これらの値の改善又は正常化は、この障害プロセスの消失を示唆し、臨床的意義は高いと考える。

BEL110751 試験では、76 週までの有効性を評価しており、全般的に 52 週時で観察されたベリムマブの有効性及びバイオマーカーへの効果はおおむね 76 週時まで持続していた（2.5.4.3.8.）。また、長期有効性は、長期継続投与試験（BEL112233 試験及び BEL112234 試験）の結果からも支持され、長期間ベリムマブが投与された被験者における臓器障害の進行は軽度であり、臓器障害の進行を前向きに検討した他の SLE コホートよりも良好な結果が得られている[Bruce, 2016]（2.5.4.3.8.）。

ベリムマブの IV 製剤の安全性プロファイルは、海外の第 II 相及び第 III 相試験［LBSL02 試験、BEL110751 試験及び BEL110752 試験、以下、静脈内反復投与対照試験（IV-CRD 試験）］及び日本から参加した第 III 相試験（BEL113750 試験）の結果に基づくものであり、また、IV 製剤の大規模な安全性データベースがその裏付けとなっている。IV 製剤の市販後の使用状況をみると、2016 年 3 月 8 日現在、約 37081 人年に使用されたと推定される（2.5.5.7.）。

SLE の標準治療にベリムマブを併用投与した時の全般的な安全性プロファイル（有害事象の発現割合、重症度及び種類）は良好であり、標準治療にプラセボを併用した時と同様であった（2.5.5.）。ベリムマブの開発プログラムにおいて、全体的に死亡の発現割合は低かった。IV-CRD 試験において、死亡の発現割合はプラセボ群よりもベリムマブ群でわずかに高かった。BEL113750 試験における死亡例は、プラセボ群の 1 例のみであり、ベリムマブ群ではいなかった（2.5.5.2.3.）。

モノクローナル抗体であるベリムマブの特性及び SLE 患者における潜在的リスクを考慮して、注入後全身性反応、感染症、悪性新生物、うつ病及び自殺／自傷を特に注目すべき有害事象として規定し、評価した。

注入後全身性反応の発現割合は、IV-CRD 試験の併合解析（52 週間）ではベリムマブ群の方がプラセボ群より高かったが、BEL113750 試験では両群間で同様であった（2.5.5.2.6.1.2.）。重篤な注入後全身性反応は IV-CRD 試験でのみ認められたが、発現割合は 1%未満であった。なお、自発報告でまれではあるが、死亡を含む重篤な過敏症反応が報

告されている。SLE 患者では、生物学的療法に対しての反応性が増強していると予想されることを考えると、他のモノクローナル抗体製剤のデータから、ベリムマブ投与後の注入後全身性反応及び過敏反応の発現率は低いと考えられる。ベリムマブの投与における免疫原性の発現率は低く、抗ベリムマブ抗体が存在することと Infusion reaction との臨床的関連は不明である。

感染症は SLE 等の自己免疫疾患患者における罹患及び死亡の大きな要因であり、主なリスク因子は、疾患自体に加えて、免疫抑制剤の使用である。IV-CRD 試験の併合解析（52 週間）及び BEL113750 試験における感染症の発現割合は、ベリムマブ群とプラセボ群で同様であった（2.5.5.2.6.2.2.）。日和見感染の発現割合も両群間で同様であった。重篤な日和見感染はベリムマブ群の方がプラセボ群よりも多く見られたが、発現割合自体は低かった（1.3%以下）。なお、IV-CRD 試験及び BEL113750 試験に参加した被験者で、B 型肝炎又は C 型肝炎の再燃の報告はなかった。

ベリムマブの静脈内投与を受けた SLE 患者で PML が、自発報告で 2 例、実施中の臨床試験（BEL115467 試験）で 1 例報告されている。データロック（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）後に、自発報告により新たに 1 例の PML が報告された。報告された全例において、ベリムマブに加えて SLE の治療薬として免疫抑制剤又は高用量ステロイドが併用されていた。PML は SLE だけでなく、免疫抑制剤による治療にも関連するリスクであり、ベリムマブとの因果関係は現時点では特定されていない（2.5.5.2.6.2.3.）。

IV-CRD 試験の併合解析（52 週間）では、固形癌及び非メラノーマ性皮膚癌の発現割合は両群間で同様であり、血液癌の報告はなかった（2.5.5.2.6.3.1.）。また、BEL113750 試験では、固形癌がベリムマブ群で 1 例報告されただけであった（2.5.5.2.6.3.2.）。ベリムマブの投与により特定の癌腫の発現及び発現率の上昇はみられなかった。静脈内投与の長期継続投与試験の併合解析において、悪性腫瘍の発現率の増加はみられなかった。また、ベリムマブの自発報告における悪性腫瘍の発現率は、SLE 患者において報告されている発現率（0.53/100 人年）を超えるものではなかった[Bernatsky, 2013; Bernatsky, 2005]。

SLE 集団では神経精神性事象がよく知られており、その発現は多様で[Hanly, 2007; Bachen, 2009]、自殺のリスクが一般人よりも 4～10 倍高いとの報告がある[Harris, 1994; Jarpa, 2011; Karassa, 2003]。IV-CRD 試験の併合解析（52 週間）において、治験薬投与中のうつ病及び自殺／自傷の発現割合は、投与群間で同様であった。BEL113750 試験では、C-SSRS を用いての自殺の評価も行った。治験薬投与前の自殺念慮又は自殺行動の既往の有無に関わらず、治験薬投与中に C-SSRS に基づく自殺念慮又は自殺行動が認められたが、その発現割合は両群間で同様であった［自殺念慮：プラセボ群 5 例（2.2%）、ベリムマブ群 7 例（1.5%）、自殺行動：プラセボ群 1 例（0.4%）］（2.5.5.2.6.4.2.）。

海外で実施したベリムマブ静脈内投与の 3 つの長期継続投与試験（BEL112626 試験、BEL112233 試験及び BEL112234 試験）に約 1300 例が組み入れられ、ベリムマブが最長 11 年以上（28～4332 日間）投与されている。ほとんどの被験者（97.5%）に 1 件以上の有害事象が発現したが、そのほとんどは軽度又は中等度であった。重篤な有害事象は被験者の 39.6%に発現し、最も発現割合が高かった器官別大分類（SOC）は「感染症および寄生虫症」（16.1%）であった。死亡に至った被験者は 20 例（1.5%）であった。全体的に、感染

症も含め、全ての種類の有害事象において、発現割合は経時的に低下したか、もしくはおおむね一定であり、長期継続投与試験から得られたベリムマブの安全性プロファイルは良好なままであり、新たな安全性の懸念は認められなかった（2.5.5.3.2.）。

2.5.6.4. 日本人 SLE 患者に対するベネフィットとリスクの考察

本邦では、SLE の診断には米国リウマチ学会（ACR）の SLE 分類基準が提唱され、欧米と同基準で診断が行われており、また、2016 年 9 月現在、SLE の治療として使用可能な治療薬の種類は、国内外でほぼ同様である（2.5.1.2.）。

BEL113750 試験において、有効性の主要評価項目である 52 週時の SRI レスポンダー率では、全体集団と日本人集団との間で一貫性が認められており（2.5.4.3.2.1.）、その他の有効性の評価項目及びバイオマーカーの結果においても、大きな違いは認められなかった。また、安全性データに関しても、全体集団と日本人集団はおおむね一致しており、海外の第 II 相及び第 III 相試験で認められたものと同様であり、新たな安全性上の懸念や日本人に特有の懸念は認められなかった。

以上のことから、日本人集団と全体集団の間に、臨床的に重要なベリムマブの民族差は認められず、BEL110751 試験及び BEL110752 試験も含めた SLE 患者を対象としたベリムマブ IV 製剤の開発プログラム全体の有効性及び安全性の結果は、日本人集団にもあてはまるものであると考えられ、ベリムマブのベネフィットとリスクの評価についても同様に、ベリムマブ IV 製剤の開発プログラム全体から評価したものを日本人集団に適用することが妥当であると判断した。

また、本剤の有効性及び安全性のプロファイルは、日本人集団と全体集団でおおむね一致していたことから、国内外の添付文書においては、同様の注意喚起を行うことが適当であると考える。本剤において、特に注意が必要と考えられる項目については、添付文書（案）にて、過敏症は「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項で、感染症は「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項で、PML は「重大な副作用」の項で、それぞれ注意喚起を行った。

2.5.6.5. ベネフィットとリスクのまとめ

SLE 患者を対象としたベリムマブの IV 製剤の臨床開発プログラムにおける臨床試験成績より、疾患活動性のある自己抗体陽性の SLE 患者において、ベリムマブ 10 mg/kg の静脈内投与は、疾患活動性、SLE の増悪及びステロイド使用量において、最適化された標準治療に更なるベネフィットを上乗せすることが確認された。ベリムマブの安全性プロファイルはおおむね良好であり、標準治療のみの場合と同様であった。また、長期投与時の有効性及び安全性も確認されており、長期間にわたって投与した場合の臓器障害の進行は軽度であった。

これらの有効性及び安全性データは、SLE の幅広い標準治療薬との併用下で評価しているため、これらのデータをベリムマブの処方が想定される SLE 患者集団に一般化することは十分可能であると考える。

本邦において、現在用いられている治療の多くは非特異的、非選択的な治療法であり、ステロイドや免疫抑制剤が効かない患者に対する代替の治療選択肢は限られている。ベリムマ

ブは、標準治療に上乗せする形で、SLE の臨床的又は血清学的な疾患活動性を低下させることで、臓器病変の改善、重度 SLE flare のリスクの軽減、疲労の軽減及びステロイドの減量効果を示し、SLE の治療目標の達成に貢献できることが期待される有効な薬剤であると考える。更に、疾患活動性及び SLE の増悪のリスクの低下やステロイドの減量により、不可逆的臓器病変の経時的な蓄積を減少させることも期待できる。

また、SLE の患者集団は、若年女性が主体であり、十分に活動的で生産的な生活を送ることへの期待は高いことが予想される。ベリムマブは、SLE の症状をコントロールすることで、就業可能な生活を安定して提供できる等、SLE 患者の QOL の向上にも寄与することが期待される。更に、ベリムマブの投与は、臨床的に意義のある疾患活動性の改善や SLE の増悪の予防にもつながるため、医療経済的なベネフィットも期待される。

以上のことから、標準治療を受けている SLE 患者に対するベリムマブ 10 mg/kg の静脈内投与のベネフィットは、リスクを大きく上回るものであり、本疾患に対するベリムマブの本邦への導入意義は高いものと考える。

2.5.7. 参考文献

Abu-shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, et al. Mortality studies in systemic lupus erythmatosus results from a single center. i. causes of death. J Rheumatol. 1995 Jul;22(7):1259-64.

Ahn GE, Ramsey-Goldman R. Fatigue in systemic lupus erythematosus. Int J Clin Rheumatol. 2012;7:217-27.

Ainiala H, Loukkola J, Peltola J, et al. The prevalence of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus. Neurology. 2001 Aug 14;57(3):496-500.

Amend KL, Turnbull B, Foskett N, et al. Incidence of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients without HIV. Neurology. 2010 Oct 12;75(15):1326-32.

Andrade R, Sanchez ML, Alarcón GS, et al. Adverse pregnancy outcomes in women with systemic lupus erythematosus from a multiethnic US cohort: LUMINA (LVI) [corrected]. Clin Exp Rheumatol. 2008 Mar-Apr;26(2):268-74.

Aringer M, Burkhardt H, Burmester GR, et al. Current state of evidence on 'off-label' therapeutic options for systemic lupus erythematosus, including biological immunosuppressive agents, in Germany, Austria and Switzerland－a consensus report. Lupus. 2012 Apr;21(4):386-401.

Arkema EV, van Vollenhoven RF, Askling J, et al. Incidence of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with rheumatoid arthritis: a national population-based study. Ann Rheum Dis. 2012 Nov;71(11):1865-7.

Bachen EA, Chesney MA, Criswell LA. Prevalence of mood and anxiety disorders in women with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2009 Jun 15;61(6):822-9.

Baker KP, Edwards BM, Main SH, et al. Generation and characterization of lymphostat-B, a human monoclonal antibody that antagonizes the bioactivities of B lymphocyte stimulator . Arthritis Rheum. 2003 Nov;48(11):3253-65.

Ballou SP, Khan MA, Kushner I. Clinical features of systemic lupus erythematosus: differences related to race and age of onset. Arthritis Rheum. 1982 Jan;25(1):55-60.

Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, et al. An international cohort study of cancer in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2005 May;52(5):1481-90.

Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2006;54(8):2550-7.

Bernatsky S, Joseph L, Boivin JF, et al. The relationship between cancer and medication exposures in systemic lupus erythaematosus: a case-cohort study. Ann Rheum Dis. 2008 Jan;67(1):74-9.

Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Labrecque J, et al. Cancer risk in systemic lupus: an updated international multi-centre cohort study. J Autoimmun. 2013;42:130-5.

Bertsias G, Cervera R, Boumpas DT. Systemic Lupus Erythematosus: Pathogenesis and Clinical Features. In: Bijlsma JWJ, Hachulla E, editor. EULAR Textbook of Rheumatic Diseases. 1st ed. London:BMJ Publishing Group; 2012a:476-505.

Brey RL, Holliday SL, Saklad AR, et al. Neuropsychiatric syndromes in lupus: prevalence using standardized definitions. Neurology. 2002 Apr 23;58(8):1214-20.

Bruce IN, O'Keefe AG, Farewell V, et al. Factors associated with damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus: results from the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) inception cohort. Ann Rheum Dis. 2015 Sep;74(9):1706-13.

Bruce IN, Urowitz M, van Vollenhoven R, et al. Long-term organ damage accrual and safety in patients with SLE treated with belimumab plus standard of care. Lupus. 2016 Jun;25(7):699-709.

Brunner HI, Gladman DD, Ibañez D, et al. Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2008 Feb;58(2):556-62.

Cameron JS. Lupus nephritis. J Am Soc Nephrol. 1999 Feb;10(2):413-24.

Campbell R Jr, Cooper GS, Gilkeson GS. Two aspects of the clinical and humanistic burden of systemic lupus erythematosus: mortality risk and quality of life early in the course of disease. Arthritis Rheum. 2008 Apr 15;59(4):458-64.

Cella D, Yount S, Sorensen M, et al. Validation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale relative to other instrumentation in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2005 May;32(5):811-9.

Chatham WW, Kimberly RP. Treatment of lupus with corticosteroids. Lupus. 2001;10(3):140-7.

Cheema GS, Roschke V, Hilbert DM, et al. Elevated serum B lymphocyte stimulator levels in patients with systemic immune-based rheumatic diseases. Arthritis Rheum. 2001 Jun;44(6):1313-9.

Chun JH, Shin KC, Park CW, et al. Clinical Manifestations On Systemic Lupus Erythematosus. J Korean Rheum Assoc. 1994 Jul;1(2):159-68.

Clowse ME, Magder L, Petri M. Cyclophosphamide for lupus during pregnancy. Lupus. 2005;14(8):593-7.

Cooper GS, Treadwell EL, St Clair EW, et al. Sociodemographic associations with early disease damage in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2007;57(6):993-9.

Croyle L, Morand EF. Optimizing the use of existing therapies in lupus. Int J Rheum Dis. 2015 Feb;18(2):129-37.

Daridon C, Burmester GR, Dörner T. Anticytokine therapy impacting on B cells in autoimmune diseases. Curr Opin Rheumatol. 2009 May;21(3):205-10.

Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharm Res. 1993;10(7):1093-5.

Dirks NL, Meibohm B. Population pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet. 2010;49:633-59.

Do RK, Hatada E, Lee H, Tourigny MR, et al. Attenuation of apoptosis underlies B lymphocyte stimulator enhancement of humoral immune response. J Exp Med. 2000 Oct 2;192(7):953-64.

Doria A, Briani C. Lupus: improving long-term prognosis. Lupus. 2008 Mar;17(3):166-70.

Doria A, Amoura Z, Cervera R, et al. Annual direct medical cost of active systemic lupus erythematosus in five European countries. Ann Rheum Dis. 2014 Jan;73(1):154-60.

Eickenberg S, Mickholz E, Jung E, et al. Mycophenolic acid counteracts B cell proliferation and plasmablast formation in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Res Ther. 2012;14(3):R110.

Fernandez M, Alarcon GS, Calvo-Alen J, et al. A multiethnic multicenter cohort of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) as a model for the study of ethnic disparities in SLE. Arthritis Rheum. 2007 May 15;57(4):576-84.

Furie RA, Petri MA, Wallace DJ, et al. Novel evidence-based systemic lupus erythematosus responder index. Arthritis Rheum. 2009 Sep;15;61(9):1143-51.

Furie R, Petri MA, Strand V, et al. Clinical, laboratory and health-related quality of life correlates of Systemic Lupus Erythematosus Responder Index response: a post hoc analysis of the phase 3 belimumab trials. Lupus Sci Med. 2014 Jun 26;1(1):e000031.

Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. N Engl J Med. 2005 Nov 24;353(21):2219-28.

Gladman DD, Urowitz MB, Kagal A, et al. Accurately describing changes in disease activity in Systemic Lupus Erythematosus. J Rheumatol. 2000 Feb;27(2):377-9.

Gordon C, Sutcliffe N, Skan J, et al. Definition and treatment of lupus flares measured by the BILAG index. Rheumatology (Oxford). 2003 Nov;42(11):1372-9.

Groom J, Kalled SL, Cutler AH, et al. Association of BAFF/BLyS overexpression and altered B cell differentiation with Sjögren's syndrome. J Clin Invest. 2002 Jan;109(1):59-68.

Gross JA, Johnston J, Mudri S, et al. TACI and BCMA are receptors for a TNF homologue implicated in B-cell autoimmune disease. Nature. 2000 Apr 27;404(6781):995-9.

Hahn BH. Antibodies to DNA. N Engl J Med. 1998 May 7;338(19):1359-68.

Hanly JG, Urowitz MB, Sanchez-Guerrero J, et al. Neuropsychiatric events at the time of diagnosis of systemic lupus erythematosus: an international inception cohort study. Arthritis Rheum. 2007 Jan;56(1):265-73.

Harless SM, Lentz VM, Sah AP, et al. Competition for BLyS-mediated signaling through Bcmd/BR3 regulates peripheral B lymphocyte numbers. Curr Biol. 2001 Dec 11;11(24):1986-9.

Harris EC, Barraclough BM. Suicide as an outcome for medical disorders. Medicine (Baltimore). 1994 Nov;73(6):281-96.

Hay EM, Bacon PA, Gordon C, et al. The BILAG index: a reliable and valid instrument for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. Q J Med. 1993 Jul;86(7):447-58.

Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis: lessons from long-term followup of patients in the Euro-Lupus Nephritis Trial. Arthritis Rheum. 2004 Dec;50(12):3934-40.

Jarpa E, Babul M, Calderon J, et al. Common mental disorders and psychological distress in systemic lupus erythematosus are not associated with disease activity. Lupus. 2011;20:58-66.

Jimenez S, Cervera R, Font J, et al. The epidemilogy of systemic lupus erythematosus. Clin Rev Allergy Immunol 2003;25(1):3-11.

Kalunian K, Merrill JT. New directions in the treatment of systemic lupus erythematosus. Curr Med Res Opin. 2009 Jun;25(6):1501-14.

Kang KY, Kim HO, Yoon HS, et al. Incidence of cancer among female patients with systemic lupus erythematosus in Korea. Clin Rheumatol. 2010 Apr;29(4):381-8.

Karassa FB, Magliano M, Isenberg DA. Suicide attempts in patients with systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 2003 Jan;62(1):58-60.

Kataoka H, Koike T. Lupus mortality in Japan. Autoimmun Rev. 2004 Aug;3(6):421-2.

Kayagaki N, Yan M, Seshasayee D, et al. BAFF/BLyS receptor 3 binds the B cell survival factor BAFF ligand through a discrete surface loop and promotes processing of NF-kappaB2. Immunity. 2002 Oct;17(4):515-24.

Khare SD, Sarosi I, Xia XZ, et al. Severe B cell hyperplasia and autoimmune disease in TALL-1 transgenic mice. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000 Mar 28;97(7):3370-5.

Kosinski M, Gajria K, Fernandes AW, et al. Qualitative validation of the FACIT-Fatigue scale in systemic lupus erythematosus. Lupus. 2013 Apr;22(5):422-30.

Kotzin BL. Systemic lupus erythematosus. Cell. 1996 May 3;85(3):303-6.

Lai JS, Beaumont JL, Ogale S, et al. Validation of the functional assessment of chronic illness therapy – fatigue scale in patients with moderately to severely active systemic lupus erythematosus, participating in a clinical trial. J Rheumatol. 2011 Apr;38(4):672-9.

Leslie D, Lipsky P, Notkins AL. Autoantibodies as predictors of disease. J Clin Invest 2001;108(10):1417-22.

Lisnevskaia L, Murphy G, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus. Lancet. 2014 Nov 22;384(9957):1878-88.

Litwic AE, Sriranganathan MK, Edwards CJ. Race and the response to therapies for lupus: how strong is the evidence?. Int J Clin Rheumatol. 2013; 8(4): 471-81.

Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP. Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. J Pharm Sci. 2004;93(11):2645-68.

Lopez R, Davidson JE, Beeby MD, et al. Lupus disease activity and the risk of subsequent organ damage and mortality in a large lupus cohort. Rheumatology (Oxford). 2012 Mar;51(3):491-8.

Mackay F, Woodcock SA, Lawton P, et al. Mice transgenic for BAFF develop lymphocytic disorders along with autoimmune manifestations. J Exp Med. 1999 Dec 6;190(11):1697-710.

Manson JJ, Rahman A. Systemic lupus erythematosus. Orphanet J Rare Dis. 2006 Mar 27;1:6.

Manzi S. Lupus update: perspective and clinical pearls. Cleve Clin J Med. 2009 Feb;76(2):137-42.

Mariette X, Roux S, Zhang J, et al. The level of BLyS (BAFF) correlates with the titre of autoantibodies in human Sjögren's syndrome. Ann Rheum Dis. 2003 Feb;62(2):168-71.

Mok CC, Lau CS, Wong RW. Risk factors of ovarian failure in the patients with systemic lupus erythematosus receiving cyclophosphamide therapy. Arthritis Rheum. 1998 May;41(5):831-7.

Molad Y, Borkowski T, Monselise A, et al. Maternal and fetal outcome of lupus pregnancy: a prospective study of 29 pregnancies. Lupus 2005;14:145-51.

Molloy ES, Calabrese LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with rheumatic diseases: are patients with systemic lupus erythematosus at particular risk?. Autoimmun Rev. 2008 Dec;8(2):144-6.

Molloy ES, Calabrese LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy: a national estimate of frequency in systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases. Arthritis Rheum. 2009 Dec;60(12):3761-5.

Molloy ES, Calabrese LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: evolving role of biologic therapies. Arthritis Rheum. 2012 Sep;64(9):3043-51.

Moore PA, Belvedere O, Orr A, et al. BLyS: member of the tumor necrosis factor family and B lymphocyte stimulator. Science. 1999 Jul 9;285(5425):260-3.

Mosca M, Bencivelli W, Neri R, et al. Renal flares in 91 SLE patients with diffuse proliferative glomerulonephritis. Kidney Int. 2002 Apr;61(4):1502-9.

Navarra SV, King JO. An overview of clinical manifestations and survival of systemic lupus erythematosus patients in Asia. APLAR Journal of Rheumatology. 2006 Nov; 9: 336-41.

Nery FG, Borba EF, Hatch JP, et al. Major depressive disorder and disease activity in systemic lupus erythematosus. Compr Psychiatry. 2007 Jan-Feb;48(1):14-9.

Nili F, McLeod L, O'Connell C, et al. Maternal and neonatal outcomes in pregnancies complicated by systemic lupus erythematosus: a population-based study. J Obstet Gynaecol Can. 2013 Apr;35(4):323-8.

Nived O, Bengtsson AA, Jönsen A, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy - the importance of early diagnosis illustrated in four cases. Lupus. 2008 Nov;17(11):1036-41.

Odendahl M, Jacobi A, Hansen A, et al. Disturbed peripheral B lymphocyte homeostasis in systemic lupus erythematosus. J Immunol. 2000 Nov;15;165(10):5970-9.

Osio-Salido E, Manapat-Reyes H. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in Asia. Lupus. 2010 Oct;19(12):1365-73.

Petri M, Genovese M, Engle E, et al. Definition, incidence, and clinical description of flare in systemic lupus erythematosus. A prospective cohort study. Arthritis Rheum. 1991 Aug;34(8):937-44.

Petri M, Buyon J, Kim M. Classification and definition of major flares in SLE clinical trials. Lupus. 1999;8(8):685-91.

Petri MA. Systemic lupus erythematosus: clinical aspects. In: Koopman W, editor. Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Reumatology. 14th ed. Philadelphia, PA:Lippincott Williams and Wilkins; 2001:1455-79.

Petri M, Stohl W, Chatham W, et al. Association of plasma B lymphocyte stimulator levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2008 Aug;58(8):2453-9.

Petri M, Singh S, Tesfasyone H, et al. Prevalence of flare and influence of demographic and serologic factors on flare risk in systemic lupus erythematosus: a prospective study. J Rheumatol. 2009 Nov;36(11):2476-80.

Petri M, Purvey S, Fang H, et al. Predictors of organ damage in systemic lupus erythematosus: the Hopkins Lupus Cohort. Arthritis Rheum. 2012 Dec;64(12):4021-8.

Petri MA, van Vollenhoven RF, Buyon J, et al. Baseline predictors of systemic lupus erythematosus flares: data from the combined placebo groups in the phase III belimumab trials. Arthritis Rheum. 2013 Aug;65(8):2143-53.

Petri M, Bechtel B, Dennis G, et al. Burden of corticosteroid use in patients with systemic lupus erythematosus: results for a Delphi panel. Lupus. 2014 Sep;23(10):1006-13.

Pisetsky DS. . Systemic lupus erythematosus: a epidemiology, pathology and pathogenesis. In: Klippel JH, Crofford LJ, Stone JH, et al, editor. Primer on the rheumatic diseases. 12th ed. Atlanta:Arthritis Foundation; 2001:329-35.

Pryor BD, Bologna SG, Kahl LE. Risk factors for serious infection during treatment with cyclophosphamide and high-dose corticosteroids for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1996 Sep;39(9):1475-82.

Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB. Clinical predictors of fetal outcome in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 1998 Aug;25(8):1526-30.

Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. N Engl J Med. 2008 Feb 28;358(9):929-39.

Ravirajan CT, Rowse L, MacGowan JR, et al. An analysis of clinical disease activity and nephritis-associated serum autoantibody profiles in patients with systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study. Rheumatology (Oxford) 2001;40(12):1405-12.

Reveille JD. The treatment of systemic lupus erythematosus. In: Koopman W, editor. Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology. 14th ed. Philadelphia, PA:Lippincott Williams and Wilkins; 2001:1533-45.

Rivest C, Lew RA, Welsing PM, et al. Association between clinical factors, socioeconomic status, and organ damage in recent onset systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 2000 Mar;27(3):680-4.

Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Castellino G, et al. Systemic lupus erythematosus. Lancet. 2001 Mar 31;357(9261):1027-32.

Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report—Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. J Allergy Clin Immunol. 2006 Feb;117(2):391-7.

Sasaki Y, Casola S, Kutok JL, et al. TNF family member B cell-activating factor (BAFF) receptor-dependent and -independent roles for BAFF in B cell physiology. J Immunol. 2004 Aug 15;173(4):2245-52.

Schiemann B, Gommerman JL, Vora K, et al. An essential role for BAFF in the normal development of B cells through a BCMA-independent pathway. Science. 2001 Sep 14;293(5537):2111-4.

Stoll T, Sutcliffe N, Mach J, et al. Analysis of the relationship between disease activity and damage in patients with systemic lupus erythematsous – a 5 yr prospective study. Rheumatology (Oxford). 2004;43:1039-1044.

Struemper H, Chen C, Cai W. Population pharmacokinetics of belimumab following intravenous administration in patients with systemic lupus erythematosus. J Clin Pharmacol. 2013 Jul;53(7):711-20.

Sung YK, Hur NW, Sinskey JL, et al. Assessment of damage in Korean patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 2007 May;34(5):987-91.

Swaak AJG, van den Brink HG, Smeenk RJT, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical features in patients with a disease duration of over 10 years, first evaluation. Rheumatology (Oxford) 1999;38(10):953-8.

Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1982 Nov;25(11):1271-7.

Thamer M, Hernan MA, Zhang Y, et al. Relationship between Prednisone, lupus activity, and permanent organ damage. J Rheumatol. 2009 Mar;36(3):560-4.

Tseng CE, Buyon JP, Kim M, et al. The effect of moderate-dose corticosteroids in preventing severe flares in patients with serologically active, but clinically stable, systemic lupus erythematosus: findings of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 2006 Nov;54(11):3623-32.

Tumlin JA. Lupus nephritis: histology, diagnosis, and treatment. Bull NYU Hosp Jt Dis. 2008;66(3):188-94.

Ugarte-Gil MF, Acevedo-Vasquez E, Alarcon GS, et al. The number of flares patients experience impacts on damage accrual in systemic lupus erythematosus: data from a multiethnic Latin American cohort. Ann Rheum Dis. 2015 Jun;74(6):1019-23.

Urowitz MB, Gladman D, Ibañez D, et al. Accumulation of coronary artery disease risk factors over three years: data from an international inception cohort. Arthritis Rheum. 2008 Feb 15;59(2):176-80.

Villarreal GM, Drenkard C, Villa AR, et al. Prevalence of 13 autoantibodies and of the 16/6 and related pathogenic idiotypes in 465 patients with systemic lupus erythematosus and their relationship with disease activity. Lupus 1997;6(5):425-35.

Wallace DJ. Management of lupus erythematosus: recent insights. Curr Opin Rheumatol. 2002 May;14(3):212-9.

Wang W, Wang EQ, Balthasar JP. Monoclonal antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. Clin Pharmacol Ther. 2008 Nov;84(5):548-58.

Yan Yuen S, Krizova A, Ouimet JM, et al. Pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus (SLE) is improving: Results from a case control study and literature review. Open Rheumatol J. 2008;2:89-98.

Zhang J, Roschke V, Baker KP, et al. Cutting edge: a role for B lymphocyte stimulator in systemic lupus erythematosus. J Immunol. 2001 Jan 1;166(1):6-10.

Zhu TY, Tam L-S, Lee VW-Y, et al. The impact of flare on disease costs of patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2009 Sep 15;61(9):1159-67.

Zonana-Nacach A, Barr SG, Magder LS, et al. Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. Arthritis Rheum. 2000 Aug;43(8):1801-8.

セルセプトカプセル 250/セルセプト懸濁用散 31.8%医薬品インタビューフォーム（ミコフェノール酸モフェチル製剤）. 2016 年 5 月改訂. （第 20 版）.

古川 福実, 衛藤 光, 谷川 瑛子ら. ヒドロキシクロロキン適正使用の手引き. 日本皮膚科学会雑誌.2015;125(11)2049-60.

橋本　博史. 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.

公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団. 平成 26 年度国内基盤技術調査報告書「60 疾患の医療ニーズ調査と新たな医療ニーズ」. 2015.

厚生労働省. 特定疾患医療受給者証所持者数. 平成 26 年度衛生行政報告例の概況. 2015.

三森 経世. SLE の難治性病態の克服へ向けて. 最新医学. 2008;63(5)889-95.

公益財団法人難病医学研究財団/難病情報センター. 全身性エリテマトーデス（SLE）. Available at URL(2016.6):http://www.nanbyou.or.jp/entry/215.

竹内　勤、天野　宏一、津坂　憲政ら. 日本内科学会生涯教育講演会平成 15 年度 A セッション 9.膠原病・リウマチ性疾患. 日本内科学会雑誌. 2004;93(3)538-44.

竹内　勤 編. 新しい診断と治療の ABC 67 全身性エリテマトーデス. 最新医学別冊. 最新医学社. 2010.

田中 良哉. 生物学的製剤による SLE の治療の新展開. 最新医学. 2008;63(5)983-8.