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）

2.7. 臨床概要

グラクソ・スミスクライン株式会社

Nov 25 2016 16:09:21

臨床概要の目次

	項目 - 頁
2.7. 臨床概要	2.7.1 - p.1
2.7.1. 生物薬剤学試験及び関連する分析法	2.7.1 - p.1
2.7.1.1. 背景及び概観	2.7.1 - p.1
2.7.1.2. 個々の試験結果の要約	2.7.1 - p.4
2.7.1.3. 全試験を通しての結果の比較と解析	2.7.1 - p.4
2.7.1.4. 付録	2.7.1 - p.5
2.7.2. 臨床薬理試験	2.7.2 - p.1
2.7.2.1. 背景及び概観	2.7.2 - p.1
2.7.2.2. 個々の試験結果の要約	2.7.2 - p.1
2.7.2.3. 全試験を通しての結果の比較と解析	2.7.2 - p.13
2.7.2.4. 特別な試験	2.7.2 - p.26
2.7.2.5. 付録	2.7.2 - p.34
2.7.3. 臨床的有効性	2.7.3 - p.1
2.7.3.1. 背景及び概観	2.7.3 - p.1
2.7.3.2. 個々の試験結果の要約	2.7.3 - p.38
2.7.3.3. 全試験を通しての結果の比較と解析	2.7.3 - p.55
2.7.3.4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析	2.7.3 - p.325
2.7.3.5. 効果の持続、耐薬性	2.7.3 - p.335
2.7.3.6. 付録	2.7.3 - p.337
2.7.4. 臨床的安全性	2.7.4 - p.1
2.7.4.1. 医薬品への曝露	2.7.4 - p.1
2.7.4.2. 有害事象	2.7.4 - p.44
2.7.4.3. 臨床検査値の評価	2.7.4 - p.203
2.7.4.4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目	2.7.4 - p.241
2.7.4.5. 特別な患者集団及び状況下における安全性	2.7.4 - p.247
2.7.4.6. 市販後データ	2.7.4 - p.260
2.7.4.7. 付録	2.7.4 - p.276
2.7.5. 参考文献	2.7.5 - p.1
2.7.6. 個々の試験のまとめ	2.7.6 - p.1
BEL116119 試験	2.7.6 - p.6
BEL114243 試験	2.7.6 - p.13

LBSL01 試験 ..... 2.7.6 - p.20
LBSL02 試験 ..... 2.7.6 - p.29
BEL110751 試験（旧番号：HGS1006-C1056） ..... 2.7.6 - p.503
BEL110752 試験（旧番号：HGS1006-C1057） ..... 2.7.6 - p.1113
BEL113750 試験（二重盲検期） ..... 2.7.6 - p.1435
BEL113750 試験オープンラベル期及び BEL114333 試験..... 2.7.6 - p.1811
BEL112626 試験（旧番号：LBSL99） ..... 2.7.6 - p.1818
BEL112233 試験（旧番号：HGS1006-C1066） ..... 2.7.6 - p.2068
BEL112234 試験（旧番号：HGS1006-C1074） ..... 2.7.6 - p.2203
BEL115470 試験（旧番号：HGS1006-C1117） ..... 2.7.6 - p.2262

2.7.1 及び 2.7.2 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	抗カルジオリピン抗体
ADA	抗薬物抗体（抗ベリムマブ抗体）
ALT	アラニン・アミノトランスフェラーゼ
ANA	抗核抗体
ANOVA	分散分析
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-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
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
BLyS	B リンパ球刺激因子
BMI	Body mass index
BSA	体表面積
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
CRP	C reactive protein
CV	変動係数
CYP	チトクローム P450
抗 dsDNA 抗体	抗 2 本鎖 DNA 抗体
ECL	免疫学的電気化学発光
ELISA	酵素免疫測定
FDA	米国食品医薬品局
HMG-CoA	ヒドロキシメチルグルタリル CoA
HGS	Human Genome Sciences, Inc.
HRP	ホースラディッシュペルオキシダーゼ
Ig	免疫グロブリン
IL-6	インターロイキン 6
INR	国際標準化比
IV	静脈内投与
IV 製剤	点滴静注用製剤
LLQ	定量下限
LOD	検出下限
mRNA	messenger ribonucleic acid
MRD	Minimum Required Dilution
MRT	平均滞留時間
NA	該当なし
NSAID	非ステロイド性抗炎症薬
PD	薬力学
PK	薬物動態
QC	Quality Control
QTc 間隔	補正 QT 間隔
RSE	相対標準誤差
SC	皮下投与

略号（略称）	内容
SC 製剤	皮下注用製剤
SD	標準偏差
SELENA SLEDAI	Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment SLE Disease Activity Index
SLE	全身性エリテマトーデス
t1/2	半減期
tmax	最高血清中濃度到達時間
TMB	テトラメチルベンジジン
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

2.7. 臨床概要

2.7.1. 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1. 背景及び概観

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。

IV 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。従って、本項では IV 製剤の概略及び臨床試験で評価したベリムマブの血清中濃度の分析法の概要を示す。

2.7.1.1.1. 製剤開発の経緯

市販予定の IV 製剤には、120 mg 及び 400 mg の 2 種類の製剤があり、それぞれ [redacted] mL 及び [redacted] mL のガラスバイアルに充てんされている。両製剤の組成及び剤形はすべて同一である。

開発過程において、処方及び製造工程の変更については、同等性及び同質性が確認されている（2.3.P.2.）。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、市販予定の処方（06-B 処方）の製剤を使用した（表 2.7.1.4-1）。

臨床試験で用いた IV 製剤の処方（06-A 処方及び 06-B 処方）を表 2.7.1.1-1 に、各臨床試験で使用した製剤処方の一覧を表 2.7.1.4-1 に示す。

表 2.7.1.1-1 臨床試験で用いたベリムマブの IV 製剤の処方

処方成分	06-A 処方 [1]	06-B 処方
ベリムマブ	[redacted] mg/mL	80 mg/mL
クエン酸水和物	[redacted] mg/mL	0.16 mg/mL
クエン酸ナトリウム水和物	[redacted] mg/mL	2.7 mg/mL
[redacted]	[redacted] mg/mL	-
精製白糖	[redacted] mg/mL	80 mg/mL
ポリソルベート 80	[redacted] mg/mL	0.4 mg/mL
[redacted]	[redacted]	[redacted]

1. 海外の第 I 相臨床試験（LBSL01 試験）では、2 ロット中 1 ロットで、06-A 処方製剤（ベリムマブ [redacted] mg/mL）が使用された。

Data source: 表 2.3.P.2-8、2.3.P.2-12 及び 2.3.P.2-13

2.7.1.1.2. ヒト血清中ベリムマブ濃度の分析法

分析法における適格性確認試験とは、分析性能を特定しシステム適合性の範囲を明確にすること、バリデーション試験とは、予め規定された許容基準を満たすことにより分析方法の妥当性を保証することである。ヒト血清中ベリムマブ濃度分析は、[redacted]（[redacted]）社（米国）あるいは [redacted]（[redacted]）社（米国）で行われ、酵素免疫測定（ELISA）法及び免疫学的電気化学発光（ECL）法を用いた。LBSL01 及び LBSL02 試験では ELISA 法を、BEL110751 試験以降に開始した試験（BEL110751、BEL110752、BEL113750、BEL114243 及び BEL116119 試験）では ECL 法を用いた。ELISA 法から ECL 法への切り替えは、ベリムマブ濃度の定量範囲の拡張及び検体処理能を向上させるために実

施された。更に ECL 法は FDA ガイダンス[FDA, 2001]に適合するよう検量線標準試料と QC 試料の希釈液を変更して分析法を改良した。改良法と既存法は比較可能であることがクロスバリデーションにより実証されている。臨床試験で用いた分析方法の一覧及び詳細を表 2.7.1.4-2 に示す。抗ベリムマブ抗体の評価に用いた分析法の要約は 2.7.2.4.1.に示す。

2.7.1.1.2.1. LBSL01 及び LBSL02 試験の分析法：ELISA 法（HG19399.SLE.0.023）

海外で実施した SLE 患者の LBSL01 及び LBSL02 試験の血清中ベリムマブ濃度は ELISA 法を用いて [redacted] 社で分析した。ストレプトアビジンコートマイクロプレートにビオチン化 BLyS を固定化し、ヒト血清中のベリムマブを BLyS 結合プレート上で捕捉する。その後、ホースラディッシュペルオキシダーゼ（HRP）標識マウス抗ヒト IgG モノクローナル抗体を添加した。基質 3,3’,5,5’テトラメチルベンジジン（TMB）を添加し、HRP 活性により発生した色素の吸光度を波長 450 nm で測定した。本分析法は 1/500、1/2500、1/12500、1/62500 の 4 種類の希釈系列により定量した。本分析法は選択的であり、検量線濃度範囲 0.277～20 ng/mL において正確かつ再現性のある定量法である。再現性（%CV）は 18.88%以下、真度（%Accuracy）は、87.02～107.45%であった。

2.7.1.1.2.2. BEL110751 及び BEL110752 試験の分析法：ECL 法（TR-06-06-044, TR 06-07-015）

血清中ベリムマブ濃度を ECL 法で分析した。ストレプトアビジンコートしたマイクロプレートにビオチン化 BLyS を固定化し、1/400 または 1/8000 の Minimum Required Dilution（MRD）で希釈したヒト血清中のベリムマブを BLyS 結合プレート上で捕捉する。ウサギ抗ベリムマブ抗体を添加、続いて SULFO-TAG 標識ヤギ抗ウサギ IgG 抗体を添加した。ECL 発光溶液を添加し、加電圧により生成する ECL シグナルを測定した。

本分析法は選択的であり、濃度範囲 100～600000 ng/mL において正確かつ再現性のある定量法である。再現性（%CV）は 11.01%以下、真度（%Bias）は、2.62～17.59%であった。また、既知濃度の試料を用いて、2.7.1.1.2.1.に示した ELISA 法との比較を行い、両分析法が同等であることを確認した。

2.7.1.1.2.3. BEL110752 及び BEL114243 試験の分析法：改良 ECL 法（HGS-TR-06-10-002、TR-06-10-015）

BEL110751 及び BEL110752 試験で用いた分析法の適格性確認試験及びバリデーション試験の終了後、ECL 法を FDA ガイダンス[FDA, 2001]に対応させるために改良した。具体的な改良点として、検量線用標準試料及び QC 試料の希釈液を血清に変更し検量線の真度の許容基準を追加した。その後の臨床試験は改良法で行われた。

改良 ECL 法は選択的であり、MRD 1/400 の際の濃度範囲 100～48000 ng/mL 及び MRD 1/8000 の際の濃度範囲 2000～960000 ng/mL において正確かつ再現性のある定量法である。再現性（%CV）は 1/400 の MRD では 10.9%以下、1/8000 では 21.1%以下であった。真度（%Bias）は、1/400 の MRD では-9.6～17.8%、1/8000 では-5.7～11.2%の範囲であった。ま

た、BEL110752 試験の実試料を用いて、改良法と 2.7.1.1.2.2.に示した ECL 法のクロスバリデーションを行った。結果は許容基準を満たし、両分析法は同等であることが示された。

2.7.1.1.2.4. BEL116119 試験の分析法：ECL 法（2012N134390_00）

[redacted] の分析法（TR-06-10-002）を [redacted] 社に移管し、パーシャルバリデーションを実施した。操作方法は 2.7.1.1.2.3.の方法と同様である。

本分析法は選択的であり、MRD 1/400 の際の濃度範囲 100～48000 ng/mL 及び MRD 1/8000 の際の濃度範囲 2000～960000 ng/mL において正確かつ再現性のある定量法である。再現性（%CV）は 1/400 の MRD では 12.7%以下、1/8000 では 11.4%以下であった。真度（%Bias）は、1/400 の MRD では-17.0～12.5%、1/8000 では-11.6～16.5%の範囲であった。また、[redacted] 社で調製した QC 試料を [redacted] 社で分析し、クロスバリデーションを行った。結果は許容基準を満たし、両社の分析法は同等であることが示された。

2.7.1.1.2.5. BEL113750 試験の分析法：ECL 法（2013N172102_00）

定量下限（LLQ）である 100 ng/mL を維持し、分析法全体の堅牢性を改良するために、単一の MRD として 1/400 を用いて分析法を再度最適化し、バリデートした。また、ベリムマブ投与の際に免疫抑制剤として併用されるプロドラッグのアザチオプリン及びその活性代謝物の 6-メルカプトプリンによるベリムマブへの影響を確認した。

ヒト血清を 1/400 の MRD で希釈後、ストレプトアビジンコートしたマルチアレイプレートにビオチン化 BLyS を固定化し、ヒト血清中のベリムマブを BLyS 結合プレート上で捕捉する。ウサギ抗ベリムマブ抗体を添加、続いて SULFO-TAG 標識ヤギ抗ウサギ抗体を添加した。ECL 発光溶液を添加し、加電圧により生成する ECL シグナルを測定した。

本分析法は選択的であり、濃度範囲 100～12800 ng/mL において正確かつ再現性のある定量法である。再現性（%CV）は 8%以下、真度（%Bias）は、-10.4～12.2%であった。希釈直線性は 320 µg/mL まで確認された。アザチオプリン及び 6-メルカプトプリンがベリムマブの定量値に与える影響について各添加濃度として 30 µg/mL 及び 2 µg/mL で評価した結果、いずれも本分析法におけるベリムマブの定量値に影響を与えなかった。

2.7.1.1.2.6. QC 試料分析の概略

すべてのベリムマブ濃度分析では、各分析単位において実試料とともに QC 試料が分析された。QC 試料の定量値のうち、理論値との差が 20%を超えるものが全 QC 試料の 1/3 以下、かつ、理論値の 20%以内の QC 試料が各 QC 濃度で 50%以上であることを分析単位の採用基準とした。

2.7.1.1.2.7. 試料の安定性

ヒト血清中ベリムマブは凍結融解 7 サイクルまで安定であり、22°C あるいは 37°C で 24 時間、4°C で 14 日まで、-20°C で 1.5 ヵ月まで、-80°C では少なくとも 3 年間安定である。

2.7.1.1.2.8. 分析法まとめ

ヒト血清中ベリムマブ濃度の測定に用いた分析方法は、選択的で正確及び再現性のある分析法である。ECL 分析法間での測定値の比較は可能である。

2.7.1.2. 個々の試験結果の要約

IV 製剤のバイオアベイラビリティ及び生物学的同等性を評価するための臨床試験は実施していない。

2.7.1.3. 全試験を通しての結果の比較と解析

IV 製剤は静脈内に投与することから、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。なお、開発中に処方及び製造工程の変更が行われているが、日本人が参加した臨床試験及び海外の第 III 相試験では市販予定製剤を使用している。

2.7.1.4. 付録

表 2.7.1.4-1 各臨床試験で使用した IV 製剤の処方の一覧

海外／日本の区分	海外					日本	日本	日本／海外	日本／海外
試験番号	LBSL01	LBSL02	BEL110752	BEL110751	BEL112626	BEL116119	BEL114243	BEL113750	BEL114333
試験の相	第 I 相	第 II 相	第 III 相	第 III 相	第 II 相の継続投与	第 I 相	第 I 相	第 III 相	長期投与
処方	06-A	06-A	06-B	06-B	06-A, 06-B	06-B	06-B	06-B	06-B

表 2.7.1.4-2　生体試料中の薬物濃度測定法の要約

バリデーション報告書番号	測定法	臨床試験番号	バリデーションの結果の要約	
HG19399.SLE.0.023（適格性確認）	ELISA	LBSL01（第 I 相） LBSL02（第 II 相）	マトリックス	ヒト血清
			捕捉試薬	ビオチン化 BLyS
			検出試薬	HRP 標識マウス抗ヒト IgG 抗体
			定量下限（未希釈時）	138.5 ng/mL
			定量範囲（ウェル濃度）	0.277 - 20 ng/mL
			定量範囲（希釈時）	0.4 - 350 µg/mL
			精度（%CV）	10.33% - 18.88%
			真度（%Accuracy）	87.02% - 107.45%
TR-06-06-044（適格性確認） TR-06-07-015（バリデーション）	ECL	BEL110751（第 III 相） BEL110752（第 III 相）	マトリックス	ヒト血清
			捕捉試薬	ビオチン化 BLyS
			検出試薬	ウサギ抗ベリムマブ抗体を添加後、SULFO-TAG 標識ヤギ抗ウサギ抗体を添加。
			定量範囲（ウェル濃度）	0.25 - 120 ng/mL
			定量範囲	0.1 - 600 µg/mL
			精度（%CV%）	3.74% - 11.01%
			真度（%Bias）	2.62% - 17.59%
			ヒト血清中安定性	凍結融解： 5 サイクルまで（-80°C 凍結、22°C 融解） 22°C：24 時間 37°C：24 時間 4°C：14 日 -20°C：1.5 ヶ月
TR-06-10-002（バリデーション）	ECL（改良法）	BEL110752（第 III 相） BEL114243（第 I 相）	マトリックス	ヒト血清
			捕捉試薬	ビオチン化 BLyS
			検出試薬	ウサギ抗ベリムマブ抗体を添加後、SULFO-TAG 標識ヤギ抗ウサギ抗体を添加。
			定量範囲（ウェル濃度）	0.25 - 120 ng/mL
			定量範囲	100 - 48000 ng/mL (1/400MRD) 2000 - 960000 ng/mL (1/8000MRD)
			精度（%CV）	≤ 10.9% (1/400MRD);　≤ 21.1% (1/8000MRD)
			真度（%Bias）	-9.6 ≤ Bias ≤ 17.8% (1/400MRD) -5.7 ≤ Bias ≤11.2% (1/8000MRD)

バリデーション報告書番号	測定法	臨床試験番号	バリデーションの結果の要約	
			ヒト血清中安定性	凍結融解： 7 サイクルまで（-80°C 凍結、室温融解） 22°C：1 日 4°C：7 日 -20°C：6 日 -80°C：少なくとも 3 年間
2012N134390_00（バリデーション）	ECL	BEL116119（第 I 相）	マトリックス	ヒト血清
			捕捉試薬	ビオチン化 BlyS
			検出試薬	ウサギ抗ベリムマブ抗体を添加後、SULFO-TAG 標識ヤギ抗ウサギ抗体を添加。
			定量範囲	100 - 48000 ng/mL (1/400MRD) 2000 - 960000 ng/mL (1/8000MRD)
			精度（%CV）	≤ 12.7% (1/400MRD); ≤ 11.4% (1/8000MRD)
			真度（%Bias）	-17.0 ≤ Bias ≤ 12.5% (1/400MRD) -11.6 ≤ Bias ≤ 16.5% (1/8000MRD)
2013N172102_00（バリデーション）	ECL	BEL113750（第 III 相）	マトリックス	ヒト血清
			捕捉試薬	ビオチン化 BlyS
			検出試薬	ウサギ抗ベリムマブ抗体を添加後、SULFO-TAG 標識ヤギ抗ウサギ抗体を添加。
			定量範囲	100 - 12800 ng/mL (1/400MRD)
			希釈直線性	320 µg/mL まで
			併用薬の影響	アザチオプリン 30 µg/mL まで影響なし 6-メルカプトプリン 2 µg/mL まで影響なし
			精度（%CV）	≤ 8%
			真度（%Bias）	-10.4 ≤ Bias ≤ 12.2%

2.7.2. 臨床薬理試験

2.7.2.1. 背景及び概観

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。

ベリムマブをヒトに単回又は 2 回（21 日間隔）静脈内投与したときの薬物動態（PK）及び薬力学（PD）を第 I 相試験において評価した（日本人健康成人対象の BEL116119 試験、日本人全身性エリテマトーデス（SLE）患者対象の BEL114243 試験及び外国人 SLE 患者対象の LBSL01 試験）。更に、SLE 患者を対象とした第 II 相試験（LBSL02 試験）及び第 III 相試験［BEL110751（旧番号：HGS1006-C1056）、BEL110752（旧番号：HGS1006-C1057）及び BEL113750 試験］においても PK 及び PD（血清免疫グロブリン値、自己抗体値、血清補体値、B 細胞サブセット）を評価した。

各試験で得られた PK 成績を 2.7.2.2.1.2.に要約する。更に、ベリムマブを長期間投与したときの PK 及び PK に及ぼす影響因子を母集団 PK 解析により検討した。その結果を 2.7.2.3.1.3.に示す。また、PD の影響は、第 II 相、第 III 相及び継続投与試験の成績として、それぞれ 2.7.3.3.2.1.2.、2.7.3.3.2.2.11.及び 2.7.3.3.2.4.1.5.に詳述し、本項では第 I 相試験の成績のみを 2.7.2.2.2.に示す。

ベリムマブの免疫原性に関する測定法及び第 I 相試験の成績については 2.7.2.4.1.、更に第 II 相及び第 III 相試験の免疫原性成績については 2.7.4.4.3.に示す。

ベリムマブの臨床薬理の評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.2.5-1 に示す。

2.7.2.2. 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1. 薬物動態試験

2.7.2.2.1.1. ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

IL-6 や TNF-α 等の炎症性サイトカインは CYP を阻害することが報告されており、これらを標的とする薬剤は、IL-6 や TNF-α 等による CYP 阻害を軽減させることにより間接的に CYP で代謝される薬物の曝露量に影響を及ぼす可能性が考えられる[Morgan, 2009]。TNF スーパーファミリーの一種である B リンパ球刺激因子（BLyS）の CYP への影響は不明なため、ヒト肝細胞と BLyS（10～10000 pg/mL）を 48 時間インキュベートした際の CYP1A2、2C8、2C9 及び 3A4 の mRNA 発現量に及ぼす BLyS の影響を検討した（2.6.4.7）。

その結果、BLyS はいずれの濃度でも CYP 分子種の mRNA 発現量に影響を及ぼさなかった。このことから、ベリムマブが CYP で代謝される薬剤の曝露量に影響を及ぼす可能性はないと考えられた。

2.7.2.2.1.2. 臨床薬物動態試験

ベリムマブを静脈内に投与したときの PK は、日本人健康成人を対象とした BEL116119 試験及び SLE 患者を対象とした 6 試験（BEL114243、LBSL01、LBSL02、BEL110751、BEL110752 及び BEL113750 試験）の計 7 試験の成績を用いて評価した。

第 I 相試験である BEL116119 試験（健康成人）、BEL114243 及び LBSL01 試験（SLE 患者）では経時的に頻回採血を行い、第 II 相及び第 III 相試験ではスパース採血により PK を評価した。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。

2.7.2.2.1.2.1. 日本人健康成人における薬物動態（BEL116119 試験：第 I 相）

日本人健康成人男性 16 例を対象とした、非盲検、無作為化、並行群間の単回投与試験において、ベリムマブ 200 mg を静脈内及び皮下投与したときの PK を検討した。各被験者は静脈内又は皮下投与のうち、いずれか一方の投与を受けた（各 8 例）。被験者の年齢範囲は 21～51 歳、静脈内及び皮下投与群の平均体重は、それぞれ 68.7 及び 63.6 kg であった。静脈内投与ではベリムマブを約 1 時間かけて点滴投与し、皮下投与ではベリムマブを大腿部に 10～15 秒かけて投与した。ベリムマブの血清中濃度－時間データを用いて、モデルによらない方法で PK パラメータを算出した。

ベリムマブの血清中濃度推移を図 2.7.2.2-1 に、PK パラメータを表 2.7.2.2-1 に示す。

静脈内投与したときの血清中ベリムマブは、投与後 0.045～0.083 日後（投与終了時）に最高血清中濃度（Cmax）に達し、その後は二相性を示して低下した。静脈内投与後の消失半減期（t1/2）の幾何平均値は約 18 日であった。

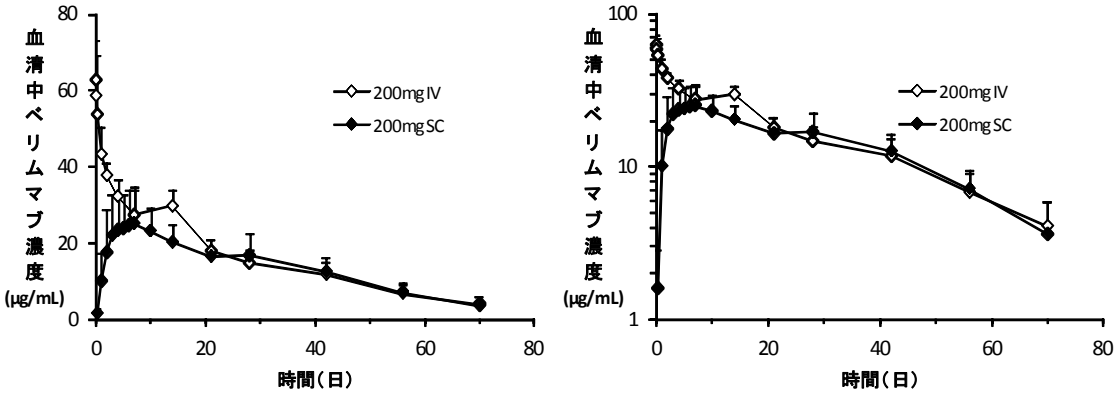


図 2.7.2.2-1 日本人健康成人男性にベリムマブ 200 mg を静脈内又は皮下に単回投与したときのベリムマブの血清中濃度推移（平均値＋標準偏差）

静脈内投与（IV）及び皮下投与（SC）：各 8 例
Data source: BEL116119 CSR Table 3.01 より作図

表 2.7.2.2-1　日本人健康成人男性にベリムマブ 200 mg を静脈内又は皮下に単回投与したときの PK パラメータ

パラメータ	静脈内投与（N=8）	皮下投与（N=8）
tmax (day)[a]	0.045 (0.045-0.083)	6.50 (4.00-14.00)
Cmax (μg/mL)[b]	62.92 (54.62, 72.48)	25.98 (19.91, 33.91)
AUC(0-inf) (day•μg/mL)[b]	1205.6 (1017.7, 1428.3)	1025.2 (771.5, 1362.4)
AUC(0-t) (day•μg/mL)[b]	1099.1 (957.8,1261.2)	913.9 (732.4,1140.3)
t1/2 (day)[b]	17.71 (14.50, 21.63)	15.94 (11.35, 22.39)
F (%) [c]	-	77.46 (62.18, 96.49)

a) tmax：中央値（範囲）
b) 幾何平均値（95%信頼区間）
c) F は体重で補正した AUC(0-inf)の幾何平均値の比（90%信頼区間）から算出
Data source: BEL116119 CSR Table 3.02, 3.03, 3.04

2.7.2.2.1.2.2. 対象疾患の患者集団における薬物動態

2.7.2.2.1.2.2.1. 日本人 SLE 患者における薬物動態（BEL114243 試験：第 I 相）

日本人 SLE 患者 12 例を対象とした、多施設共同、無作為化、単盲検、プラセボ対照、用量漸増の単回投与試験を実施した。被験者をベリムマブの 1、10 mg/kg 又はプラセボに各 4 例ずつ割付け、静脈内投与（1 時間かけて点滴静注）を行った。ベリムマブ投与群の 8 例全例が女性であり、年齢範囲は 24～67 歳であった。1 及び 10 mg/kg 群の平均体重は、43.9 及び 50.1 kg であった。ベリムマブの PK パラメータは、ベリムマブの血清中濃度-時間データを用い、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。

ベリムマブの血清中濃度推移を図 2.7.2.2-2 に、PK パラメータを表 2.7.2.2-2 に示す。

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）はそれぞれ 0.64 及び 0.60 日（幾何平均値）、消失相の半減期（t1/2,β）はそれぞれ 12.4 及び 15.7 日であった（幾何平均値）。

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]）よりも大幅に低く、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。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。

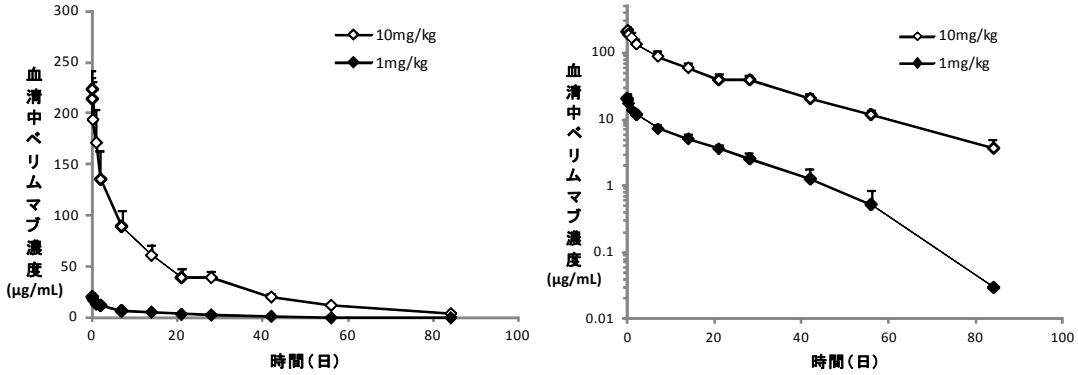


図 2.7.2.2-2　日本人 SLE 患者にベリムマブを単回静脈内投与したときのベリムマブの血清中濃度推移（平均値＋標準偏差、左図：実数軸、右図：対数軸）

n = 4（1 及び 10 mg/kg 投与群）
Data Source: BEL114243 CSR Table 7.01 より作図

表 2.7.2.2-2　日本人 SLE 患者にベリムマブを単回静脈内投与したときの血清中ベリムマブの PK パラメータ

パラメータ	投与群	幾何平均値	95%信頼区間	%CVb[1]
Cmax (μg/mL)	1 mg/kg	20.241	(15.265, 26.838)	17.9
	10 mg/kg	222.565	(193.459, 256.051)	8.8
Cmax/D (kg/mL)	1 mg/kg	0.020	(0.015, 0.027)	17.9
	10 mg/kg	0.022	(0.019, 0.026)	8.8
AUC(0-inf) (day•μg/mL)	1 mg/kg	215.142	(165.264, 280.075)	16.7
	10 mg/kg	2813.865	(2104.406, 3762.504)	18.4
AUC(0-inf)/D (kg•day/mL)	1 mg/kg	0.215	(0.165, 0.280)	16.7
	10 mg/kg	0.281	(0.210, 0.376)	18.4
t1/2,α (day)	1 mg/kg	0.644	(0.338, 1.230)	42.4
	10 mg/kg	0.600	(0.091, 3.976)	176.3
t1/2,β (day)	1 mg/kg	12.395	(8.641, 17.778)	23.0
	10 mg/kg	15.705	(9.665, 25.518)	31.2
CL (mL/day/kg)	1 mg/kg	4.648	(3.570, 6.051)	16.7
	10 mg/kg	3.554	(2.658, 4.752)	18.4
V1 (mL/kg)	1 mg/kg	48.856	(36.653, 65.122)	18.2
	10 mg/kg	44.260	(38.827, 50.452)	8.2
Vss (mL/kg)	1 mg/kg	80.062	(59.402, 107.907)	18.9
	10 mg/kg	76.217	(52.409, 110.839)	23.9
MRTinf (day)	1 mg/kg	17.225	(12.074, 24.572)	22.6
	10 mg/kg	21.446	(14.402, 31.935)	25.4

n = 4（1 及び 10 mg/kg 投与群）
1: %CVb（変動係数）=100*sqrt[exp(SD**2)-1]
Data Source: BEL114243 CSR Table7.03

2.7.2.2.1.2.2.2. 外国人 SLE 患者における薬物動態（LBSL01 試験：第 I 相）

SLE 患者を対象に、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増デザインの単回及び 2 回投与試験を実施した。90 例の被験者が参加し、総数 70 例がベリムマブ（1、4、10 又は 20 mg/kg）又はプラセボの単回及び 2 回（21 日間隔）静脈内投与（2 時間かけて点滴静注）を受けた。ベリムマブの PK パラメータは、ベリムマブの血清中濃度-時間データを用い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、各投与群における PK パラメータの要約統計量を算出した。

単回投与群では、被験者の 86%が女性、白人が 34%、黒人が 59%であり、年齢範囲は 22～80 歳、体重範囲は 41～114 kg であった。2 回投与群では、被験者はすべて女性であり、白人 54%、黒人 46%、年齢範囲は 22～61 歳、体重範囲は 55～125 kg であった。

ベリムマブの血清中濃度推移を図 2.7.2.2-3 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-3 及び表 2.7.2.2-4 に示す。

ベリムマブを静脈内投与後、血清中のベリムマブは二相性の推移を示しながら減少した。ベリムマブ単回投与後の t1/2,α（平均値）は 1.0～1.8 日、t1/2,β（平均値）は 8.5～11.3 日であった。V1、Vss 及び CL（平均値）はそれぞれ 45～53 mL/kg、73～112 mL/kg 及び 6.9～7.3 mL/day/kg であった。また、21 日間隔で 2 回投与したときの t1/2,α（平均値）は 1.0～2.2 日、t1/2,β（平均値）は 9.6～14.1 日であった。V1、Vss 及び CL の平均値はそれぞれ 40～57 mL/kg、69～102 mL/kg 及び 5.6～7.0 mL/day/kg であり、いずれも単回投与時の値と同程度であった。

なお、本試験の 2 例の被験者において、抗ベリムマブ抗体検査で陽性を示した（2.7.2.4.1.6）。陽性を示した評価時点における血清中ベリムマブ濃度は推定された値の 1/3.5～1/2 であり、これら 2 例の被験者の成績は PK 解析から除外した。

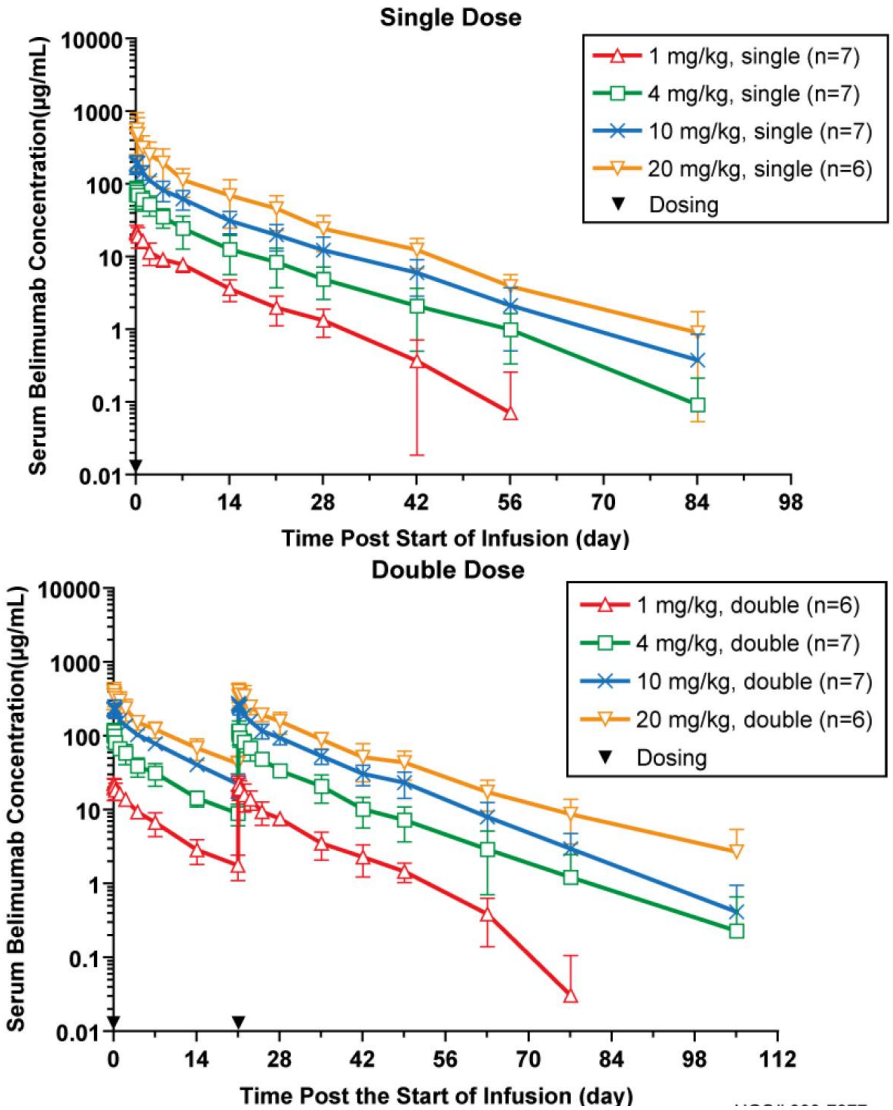


図 2.7.2.2-3　　SLE 患者にベリムマブ 1、4、10 又は 20 mg/kg を静脈内投与したときのベリムマブの血清中濃度推移（LBSL01 試験、平均値±標準偏差）

単回投与時（A）及び 2 回投与時（B：第 0 日と第 21 日に投与）のベリムマブの血清中濃度推移
4 例（20 mg/kg 単回投与群の投与未完了の 1 例、1 mg/kg 2 回投与群の誤投与 1 例、抗ベリムマブ抗体陽性の 1 mg/kg 単回投与群及び 20 mg/kg 2 回投与群の各 1 例）の成績は含まず
Data Source: LBSL01 PK Figure 1, 2

表 2.7.2.2-3　SLE 患者にベリムマブ 1、4、10 及び 20 mg/kg を単回静脈内投与したときの血清中ベリムマブの PK パラメータ

パラメータ	1 mg/kg (n = 7)[a]	4 mg/kg (n = 7)	10 mg/kg (n = 7)	20 mg/kg (n = 6)[b]
Cmax (µg/mL)	22.3 ± 4.2	81.2 ± 24.6	192.4 ± 34.9	523.9 ± 293.7
Cmax/Dose (kg/mL)	0.0223 ± 0.0042	0.0203 ± 0.0061	0.0192 ± 0.0035	0.0262 ± 0.0147
AUC(0-inf) (day•µg/mL)	156 ± 46	629 ± 258	1510 ± 315	3384 ± 1424
AUC(0-inf)/Dose (day•kg/mL)	0.1561 ± 0.0456	0.1572 ± 0.0646	0.1510 ± 0.0315	0.1692 ± 0.0712
t1/2,α (day)	0.96 ± 0.61	1.49 ± 0.76	1.84 ± 0.89	1.27 ± 0.43
t1/2,β (day)	8.46 ± 2.21	9.88 ± 2.18	10.63 ± 2.89	11.34 ± 3.02
V1 (mL/kg)	44.90 ± 7.12	52.69 ± 18.59	52.91 ± 10.20	53.17 ± 40.89
Vss (mL/kg)	73.29 ± 13.64	82.33 ± 22.31	86.30 ± 16.77	111.67 ± 95.72
CL (mL/day/kg)	7.15 ± 3.18	7.20 ± 2.48	6.90 ± 1.57	7.33 ± 4.38
MRT (day)	11.13 ± 3.08	12.18 ± 3.22	13.03 ± 3.59	14.01 ± 4.17

平均値±標準偏差
a:抗ベリムマブ抗体陽性かつ中和抗体陽性であり、PK の明らかな変化が認められた被験者のデータを含まず
b:治験薬の投与が完了しなかった 1 例の成績を含まず
Data Source: LBSL01 CSR Table 20

表 2.7.2.2-4　SLE 患者にベリムマブ 1、4、10 及び 20 mg/kg を 21 日間隔で 2 回静脈内投与したときの血清中ベリムマブの PK パラメータ

パラメータ	1 mg/kg (n = 6)[a]	4 mg/kg (n = 7)	10 mg/kg (n = 7)	20 mg/kg (n = 6)[b]
Cmax (µg/mL)	20.6 ± 3.0	105.4 ± 28.0	240.7 ± 41.7	368.1 ± 93.5
Cmax/Dose (kg/mL)	0.0206 ± 0.0030	0.0264 ± 0.0070	0.0241 ± 0.0042	0.0184 ± 0.0047
AUC(0-inf) (day•µg/mL)	148 ± 30	729 ± 145	1849 ± 355	3221 ± 781
AUC(0-inf)/Dose (day•kg/mL)	0.1477 ± 0.0301	0.1822 ± 0.0363	0.1849 ± 0.0355	0.1611 ± 0.0391
t1/2,α (day)	1.87 ± 0.99	1.23 ± 0.65	1.03 ± 0.48	2.21 ± 1.84
t1/2,β (day)	9.67 ± 1.33	9.91 ± 2.99	9.64 ± 2.20	14.13 ± 5.31
V1 (mL/kg)	48.95 ± 8.26	39.61 ± 11.00	41.83 ± 7.63	56.60 ± 15.02
Vss (mL/kg)	76.45 ± 19.64	69.82 ± 22.72	69.21 ± 13.59	102.11 ± 30.40
CL (mL/day/kg)	7.00 ± 1.38	5.68 ± 1.11	5.57 ± 1.02	6.52 ± 1.54
MRT (day)	10.97 ± 1.86	12.47 ± 4.07	12.65 ± 2.66	16.06 ± 4.15

平均値±標準偏差
a:誤投与のあった被験者のデータを含まず
b:抗ベリムマブ抗体（第 77 日）陽性であり、PK の明らかな変化が認められた被験者のデータを含まず
Data Source: LBSL01 CSR Table 21

また、PK パラメータへの用量の影響を二元配置の分散分析（ANOVA）により評価した（表 2.7.2.2-5）。ベリムマブを単回及び 2 回投与したときの PK パラメータの比較において、有意差は認められなかった。用量間の比較において、ベリムマブの曝露量は 1～20 mg/kg の用量範囲でおおむね線形性を示した。

表 2.7.2.2-5　ベリムマブ 1、4、10 及び 20 mg/kg を静脈内投与したときのベリムマブの PK パラメータの二元配置 ANOVA

パラメータ	p 値 （用量間の比較）	p 値 （単回/2 回投与の間での比較）
Cmax/Dose (kg/mL)	0.8831 (NS)	0.8478 (NS)
AUC(0-inf)/Dose (day•kg/mL)	0.7526 (NS)	0.4107 (NS)
t1/2,α (day)	0.7219 (NS)	0.4350 (NS)
t1/2,β (day)	0.0200 (S)	0.3514 (NS)
V1 (mL/kg)	0.5790 (NS)	0.3940 (NS)
Vss (mL/kg)	0.1126 (NS)	0.3849 (NS)
CL (mL/day/kg)	0.7640 (NS)	0.1450 (NS)
MRT (day)	0.0450 (S)	0.6335 (NS)

NS: Not significant ($p \geq 0.05$), S: Significant ($p < 0.05$)
Data Source: LBSL01 CSR Table 24

2.7.2.2.1.2.2.3.　SLE 患者における薬物動態（BEL113750 試験：日本人を含む北東アジア地域共同第 III 相試験）

北東アジア在住の SLE 患者を対象とした多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照の第 III 相試験を実施した。705 例（日本人 60 例を含む）の被験者が SLE の標準治療（ステロイド、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、免疫抑制剤、抗マラリア薬）に加えて、ベリムマブ 10 mg/kg 又はプラセボを第 0、14、28 日及びそれ以降は 28 日毎に、1 回当たり 1 時間かけて静脈内点滴投与（52 週）を受けた。

本試験に参加した一部の施設（日本では全施設）にて、80 例の被験者から PK 用の検体を採取し、血清中ベリムマブ濃度を測定した。Cmax 付近の濃度を得るために第 14 日及び第 168 日の各投与後 0～4 時間に各 1 回採血し、また、Cmin 付近の濃度を得るために第 56 日の投与前及び第 364 日に各 1 回、更に初回投与前及び事後検査時の計 6 時点で採血した。本試験の血清中ベリムマブ濃度（Cmax 及び Cmin）の要約を表 2.7.2.2-6 に示す。

更に、本試験で得られた血清中ベリムマブ濃度は、既存の母集団 PK 解析モデルを用いて血清中ベリムマブ濃度を推定し、予測値の濃度範囲と本試験から得られた実測値を比較した。予測値と実測値の比較については 2.7.2.3.1.3.3.2.に示す。

表 2.7.2.2-6　ベリムマブ 10 mg/kg を反復投与したときの Cmax 及び Cmin の中央値

PK パラメータ		n	ベリムマブの濃度（μg/mL）
Cmax（投与後 0-4 時間）	Day 14	75	241
	Day 168	71	239
Cmin（投与前）	Day 56	77	44.4
	Day 364	65	44.6

Data Source: BEL113750 Table 3.102, 3.106

2.7.2.2.1.2.2.4.　外国人 SLE 患者を対象とした長期投与試験における薬物動態

ベリムマブの第 II 相試験（LBSL02 試験）及び第 III 相試験（BEL110751 及び BEL110752 試験）において、長期間（52～76 週間）静脈内投与したときの血清中ベリムマブ濃度を検討した。これらの試験では、スパース法により血液検体を採取し、採血時点毎の血清中ベリムマブ濃度の要約統計量を算出した。更に、母集団 PK 解析法を用いて、ベリムマブの PK

特性を評価した。本項では、第 II 相及び第 III 相試験の試験デザイン及び血清中ベリムマブ濃度のみについて記載し、母集団 PK 解析の結果については 2.7.2.3.1.3.に記載する。

2.7.2.2.1.2.2.4.1. 試験デザイン

LBSL02 試験（第 II 相）

外国人 SLE 患者を対象とした、多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量設定（第 II 相）試験を実施した。各被験者は SLE の標準治療薬（ステロイド、NSAID、免疫抑制剤、抗マラリア薬）に併用して、ベリムマブの 1、4 又は 10 mg/kg の投与を 52 週間行ったときの PK を検討した。

ベリムマブ 1、4、10 mg/kg 又はプラセボの投与群のいずれかにスクリーニング時の SELENA SLEDAI スコア（4～7 vs ≥ 8）を層別因子とし、等比で割り付けた。449 例（1 mg/kg：114 例、4 mg/kg：111 例、10 mg/kg：111 例、プラセボ：113 例）が治験薬の投与を受けた。このうち女性は 93%であった。

被験者は第 0、14、28 日及びそれ以降は 28 日毎に、1 回当たり 2 時間かけて静脈内に点滴投与を受けた。52 週間の治療期及び 24 週の継続投与期では、それぞれ計 331 及び 345 例の被験者を PK の評価対象とした。

BEL110751 及び BEL110752 試験（第 III 相）

BEL110751 及び BEL110752 試験はいずれも外国人 SLE 患者を対象とした多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照の第 III 相試験であり、ベリムマブの 1、10 mg/kg 又はプラセボを 76 週間（BEL110751 試験）又は 52 週間（BEL110752 試験）投与時の PK を評価した。

各被験者は SLE の標準治療薬（ステロイド、NSAID、免疫抑制剤、抗マラリア薬）に併用し、ベリムマブの 1、10 mg/kg 又はプラセボを第 0、14 及び 28 日及びそれ以降は 28 日毎に静脈内投与した。スクリーニング時の SELENA SLEDAI スコア（6～9 vs ≥ 10）、スクリーニング時の尿蛋白値（< 2 g/24 hr vs ≥ 2 g/24 hr 相当）及び人種（アフリカ系の子孫又はアメリカ先住民の子孫 vs その他の人種）を層別化因子とし、1:1:1 で治験薬の割付けを行った。

BEL110751 試験では 819 例中 544 例がベリムマブ（1 mg/kg：271 例、10 mg/kg：273 例）の投与を受けた。BEL110752 試験では 865 例中 578 例がベリムマブ（1 mg/kg：288 例、10 mg/kg：290 例）の投与を受けた。

LBSL02、BEL110751 及び BEL110752 試験の PK 用検体の採血時点の一覧を表 2.7.2.2-7 に示す。

表 2.7.2.2-7　　PK 用検体の採血時点の一覧

日（週）	0	14 （2 週）	56 （8 週）	168 （24 週）	364 （52 週）	364/終了時 （52 週）	532/終了時 （76 週）	事後検査 （最終投与後 8 週）
検体採取時点	投与前	投与後 0～4 時間	投与前	投与後 0～4 時間	投与前	任意の 時点	投与前	任意の時点
LBSL02 試験	x	x	x	x （投与前）	x	-	-	-
BEL110751 試験	x	x	x	x	x	-	x	x
BEL110752 試験	x	x	x	x	-	x	-	x

ベリムマブの投与期間：52 週間（LBSL02 及び BEL110752 試験）、76 週間（BEL110751 試験）
LBSL02 試験：被験者が 24 週の継続投与期に移行しない場合、被験者の終了時検査である第 364 日で検体を採取した。終了時検査が第 364 日より前の場合、終了時検査で検体を採取した。被験者が予定外で来院した場合、該当 visit で検体を採取した。
BEL110751 及び BEL110752 試験：被験者が継続投与試験に移行する場合、継続投与試験の初回投与前［第 364 日（第 52 週：BEL110752 試験）／第 532 日（第 76 週：BEL110751 試験）］に検体を採取した。被験者が継続投与試験に移行しない場合、最終投与後 4 週（終了時検査）及び 8 週（事後検査）で検体を採取した。

2.7.2.2.1.2.2.4.2.　　血清中ベリムマブ濃度の結果

LBSL02、BEL110751 及び BEL110752 試験で得られた血清中ベリムマブ濃度（Cmax 及び Cmin）の要約を表 2.7.2.2-8 に示す。

3 試験を通じて、血清中ベリムマブの Cmax 及び Cmin の平均値は、1～10 mg/kg の用量範囲においておおむね用量比例性を示した。

また、各用量群の Cmax 付近及び Cmin 付近の血清中濃度は、検体収集期間を通じて同程度であった。更に、Day14 と Day168 以降の Cmax は同程度であったことから、血清中ベリムマブ濃度は投与開始 1 ヵ月後には定常状態に達したと考えられた。

第 II 相試験（LBSL02 試験）において、ベリムマブの中和抗体陽性の被験者が 1 例（1 mg/kg 投与群）に認められ、その被験者では CL の上昇及び曝露量の減少が認められた。また、第 III 相試験（BEL110751 及び BEL110752 試験）においても、中和抗体陽性の被験者が認められたものの、血清中ベリムマブ濃度への影響はみられなかった（2.7.4.4.3.）。

血清中ベリムマブ濃度は投与開始後 1 ヵ月後には定常状態に達したと考えられた。

表 2.7.2.2-8　SLE 患者にベリムマブを反復投与したときの Cmax 及び Cmin の平均値（LBSL02、BEL110751 及び BEL110752 試験）

PK パラメータ			投与量別の血清中ベリムマブ濃度（μg/mL）		
			1 mg/kg	4 mg/kg	10 mg/kg
Cmax	Day 14	第 II 相試験（LBSL02 試験）	27.2	104	246
		第 III 相試験（BEL110751 試験）	32.6	-	335
		第 III 相試験（BEL110752 試験）	32.9	-	342
	Day168 以降	第 II 相試験（LBSL02 試験）	NA	NA	NA
		第 III 相試験（BEL110751 試験）	30.0	-	335
		第 III 相試験（BEL110752 試験）	31.5	-	333
Cmin	Day 56	第 II 相試験（LBSL02 試験）	2.45	12.3	34.9
		第 III 相試験（BEL110751 試験）	6.27	-	70.1
		第 III 相試験（BEL110752 試験）	4.72	-	56.0
	Day84 以降	第 II 相試験（LBSL02 試験）[1]	2.26	11.4	29.3
		第 III 相試験（BEL110751 試験）[2]	5.47	-	72.0
		第 III 相試験（BEL110752 試験）[1]	3.75	-	54.8

1: Day 84～364 のデータ
2: Day 84～532 のデータ
NA: not assessed.
Data Source: LBSL02 CSR Table9-1, BEL110751 CSR Table11-1, BEL110752 CSR Table11-1

2.7.2.2.2.　臨床薬力学試験

2.7.2.2.2.1.　治療効果に関係する薬力学的特性

ベリムマブは、B 細胞の生存に寄与する因子である BLyS 活性を阻害することにより、B 細胞数を減少させる。B 細胞数を減少させる薬剤は、B 細胞由来の産生物（例：血清中免疫グロブリンや自己抗体等）も減少させると考えられている。また、疾患活動性の高い SLE 患者において、補体の自己抗体の結合によって補体が低値であることが知られており、臓器組織の障害に関与していると考えられている[Crow, 2009]。以上のことから、ベリムマブ（静脈内投与）の臨床試験では、血清免疫グロブリン、自己抗体、補体（C3 及び C4）及び B 細胞数を検討した。一部の臨床試験では、抗 2 本鎖 DNA 抗体（抗 dsDNA 抗体）、抗核抗体（ANA）、抗 Sm 抗体、抗 RNP 抗体、抗カルジオリピン抗体（aCL 抗体）、抗 SS-A（抗 Ro）抗体、抗 SS-B（抗 La）抗体、及び抗リボゾーム P 抗体も検討した。

第 I 相試験におけるベリムマブを投与したときの PD の成績について、2.7.2.2.2.2.に示す。第 II 相、第 III 相及び継続投与試験の成績については、それぞれ 2.7.3.3.2.1.2.、2.7.3.3.2.2.11.、及び 2.7.3.3.2.4.1.5.に示す。また抗 dsDNA 抗体の測定法を 2.7.2.4.2.、BLyS の測定法を 2.7.2.4.3.、第 II 相及び第 III 相試験間におけるフローサイトメトリーの違いについて 2.7.2.4.4.に示す。

2.7.2.2.2.2.　第 I 相試験の薬力学の成績

2.7.2.2.2.2.1.　日本人健康成人（BEL116119 試験）の薬力学結果

日本人健康成人男性 16 例に、200 mg のベリムマブを静脈内又は皮下により単回投与したときの免疫グロブリン（IgG）及び末梢血 B リンパ球（CD20+）を検討した。

IgG はベースライン（投与前日）と比較して、投与後 71 日にわずかに減少したものの、IgG の減少率の平均値は 10%以内（静脈内投与：-7.7%及び皮下投与：-6.4%）であった。また、CD20+は単回投与後 71 日間に顕著な変化は認められなかった。

2.7.2.2.2.2.2. 日本人 SLE 患者（BEL114243 試験）の薬力学結果

日本人 SLE 患者 12 例に、ベリムマブ 1 mg/kg、10 mg/kg 又はプラセボを単回静脈内投与したときの免疫グロブリン（IgG、IgM 及び IgA）、ANA、抗 dsDNA 抗体、補体（C3 及び C4）、血清補体価（CH50）及び B 細胞サブセット（CD20+、CD20+/27+、CD20+/27-、CD20+/69+、CD20+/138+、CD19+/27$_{BRIGHT}$/38 $_{BRIGHT}$、CD20-/138+）を検討した。ベリムマブ投与群（1 mg/kg 又は 10 mg/kg、各 4 例）において、CD20+、CD20+/27-、CD20+/69+細胞の減少及び CD20+/27+の増加等の B 細胞の変化が認められた（図 2.7.2.2-4、[Yamada, 2013]）。これらにはベリムマブの作用機序である BLyS 活性阻害による効果と一致した傾向が認められた。一方、免疫グロブリン（IgG、IgM 及び IgA）、ANA、抗 dsDNA 抗体、補体（C3 及び C4）、血清補体価（CH50）の変動については、単回投与後に一貫した傾向は認められなかった。本試験は単回投与試験であり、疾患活動性の低い患者を対象としていたことから、試験計画時から予測されていたとおり、明らかな変化は生じにくいと考えられた。

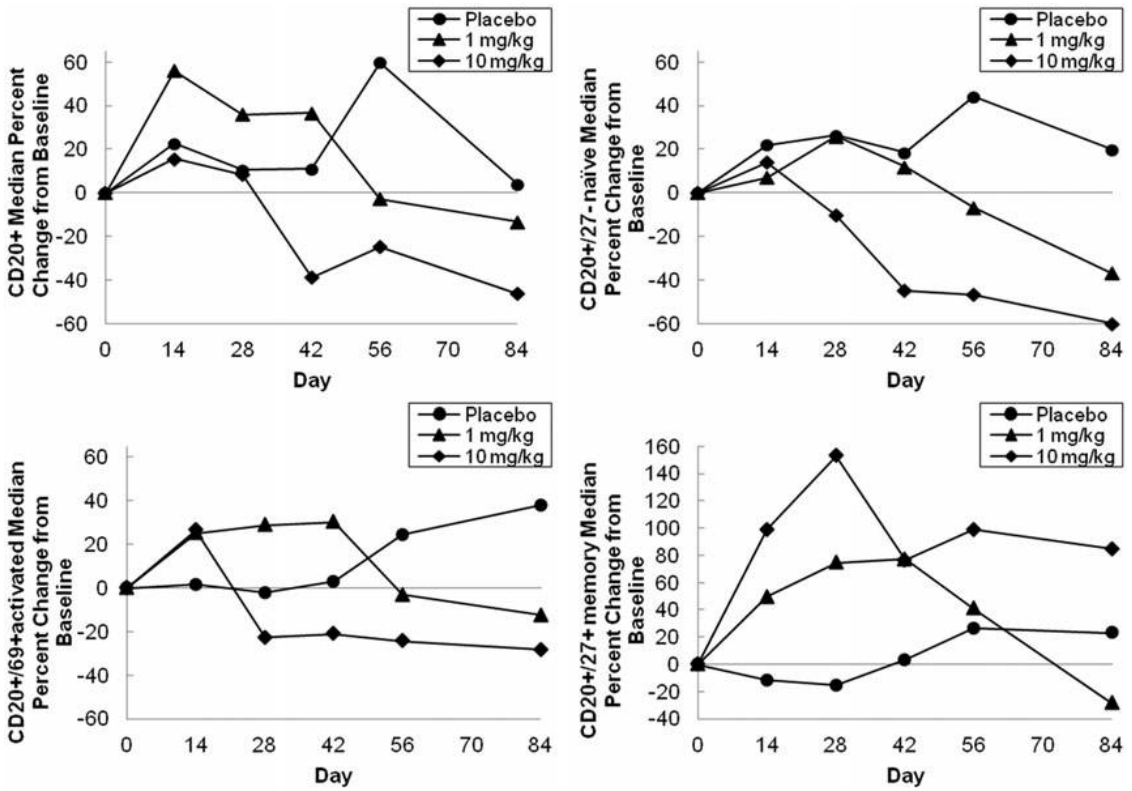


図 2.7.2.2-4 日本人 SLE 患者にベリムマブ 1、10 mg/kg 又はプラセボを単回静脈内投与したときの B 細胞サブセットのベースラインからの変化率（BEL114243 試験、中央値）

各用量：各 4 例
Data Source: BEL114243 CSR Table 8.08 より作図

2.7.2.2.2.2.3. 外国人 SLE 患者（LBSL01 試験）の薬力学結果

外国人 SLE 患者にベリムマブ 1、4、10 及び 20 mg/kg 又はプラセボを単回又は 2 回投与したときの免疫グロブリン（IgG、IgM 及び IgA）、B 細胞（CD20+及び CD20+/138+）、ANA、抗 dsDNA 抗体及び補体（C3 及び C4）に及ぼす影響について検討した。

ベースラインの CD20+ B 細胞数が多いベリムマブ投与群の被験者では、プラセボ投与群と比べて CD20+ B 細胞及び形質細胞様細胞（CD20+/138+）の減少が認められた[Furie, 2008]。

一方、免疫グロブリン（IgG、IgM 及び IgA）、ANA、抗 dsDNA 抗体及び補体（C3 及び C4）の変動については、一貫した傾向は認められなかった。LBSL01 試験は単回又は 2 回投与の試験であり、おおむね疾患活動性の低い患者を対象としており、日本人 SLE 患者に単回投与したときに得られた知見（2.7.2.2.2.2.2.）と同様であった。

2.7.2.3. 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1. 臨床薬物動態

2.7.2.3.1.1. 日本人と外国人の単回投与時の薬物動態の比較

日本人及び外国人 SLE 患者において、ベリムマブ 1、10 mg/kg を単回静脈内投与したときの PK 成績が得られている（BEL114243 及び LBSL01 試験）。ベリムマブ 1、10 mg/kg を単回静脈内投与したときの平均血清中濃度推移を図 2.7.2.3-1 に、PK パラメータを表 2.7.2.3-1 に示す。

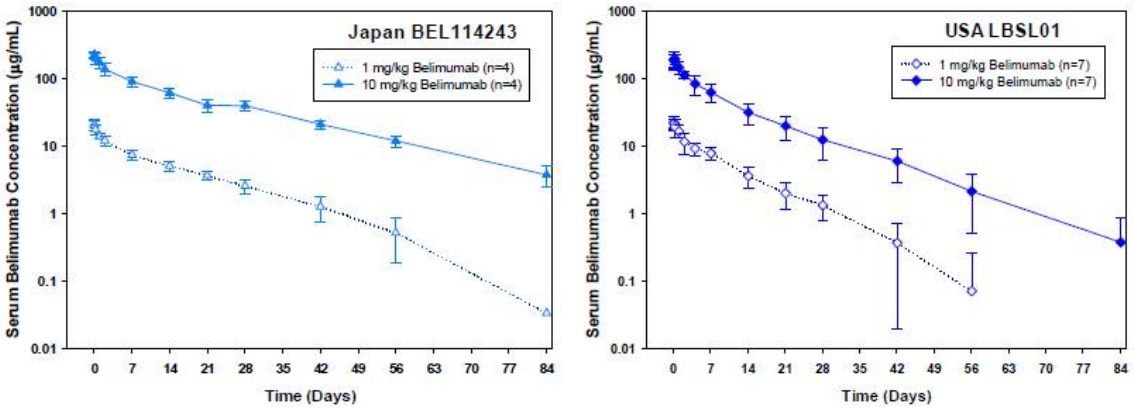


図 2.7.2.3-1 SLE 患者にベリムマブを単回静脈内投与したときのベリムマブの血清中濃度推移（平均値±標準偏差）

Data Source: Ethnic Sensitivity Assessment (IV) Figure 8

表 2.7.2.3-1　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[2]	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	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%信頼区間）
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]。

2.7.2.3.1.2.　第 III 相試験における日本人と外国人の血清中ベリムマブ濃度の比較

日本を含む北東アジア在住の SLE 患者を対象とした BEL113750 試験及び外国人 SLE 患者を対象とした海外第 III 相試験（BEL110751 試験及び BEL110752 試験）では、ベリムマブ 10 mg/kg を静脈内投与したときの血清中ベリムマブ濃度が得られている。これら第 III 相試験 3 試験から得られた血清中ベリムマブ濃度の実測値の分布を図 2.7.2.3-2 に示す。

BEL113750 試験に参加した日本人及び中国人の血清中ベリムマブ濃度の分布は、海外第 III 相試験（BEL110751 及び BEL110752 試験）の血清中ベリムマブ濃度と比較してやや低い傾向を示したものの、すべての実測値が海外第 III 相試験の血清中ベリムマブ濃度の分布の範囲内であった。したがって、ベリムマブ 10 mg/kg を静脈内投与したときの日本人と外国人の血清中ベリムマブ濃度には顕著な差はないと考えられた。

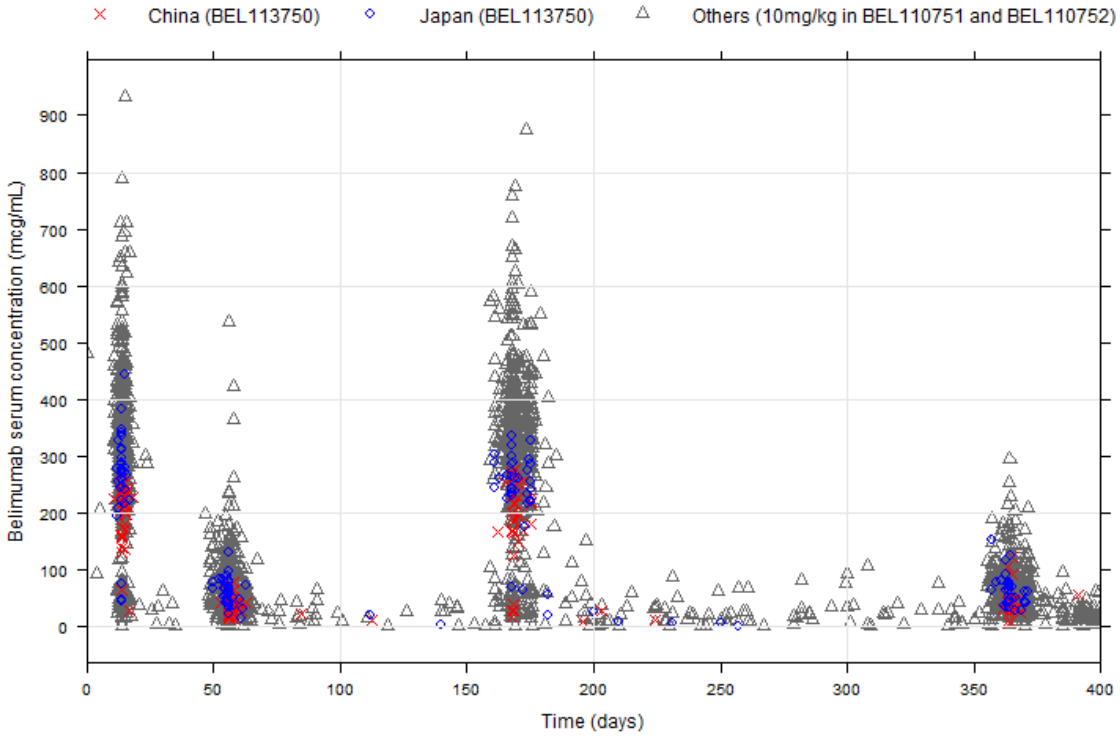


図 2.7.2.3-2　　第 III 相試験の血清中ベリムマブ濃度（実測値）の分布

○(n=39)：日本人（BEL113750 試験）
×(n=41) ：中国人（BEL113750 試験）
△(n=563)：BEL110751 試験及び BEL110752 試験のベリムマブ 10 mg/kg 投与群
Data Source: Ethnic Sensitivity Assessment (IV) Figure9

2.7.2.3.1.3.　　母集団 PK 解析

2.7.2.3.1.3.1.　　母集団 PK 解析の概要

母集団 PK モデルは、海外で実施した臨床試験（LBSL01、LBSL02、BEL110751 及び BEL110752 試験の計 4 試験）に参加した外国人 SLE 患者にベリムマブ 1～20 mg/kg の単回又は反復静脈内投与したときの血清中濃度データを用いて構築した。構築した母集団 PK モデルを基に、1 及び 10 mg/kg を投与したときの母集団 PK パラメータを推定した（HGS1006-POPPK、[Struemper, 2013]）（2.7.2.3.1.3.3.1.）。

更に、北東アジア在住の SLE 患者を対象とした BEL113750 試験（80 例、うち日本人 39 例）の血清中濃度データを上記の母集団 PK 解析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）（2.7.2.3.1.3.3.3.）。

2.7.2.3.1.3.2.　　母集団 PK 解析のデータセットと解析手法

HGS1006-POPPK のデータセットは、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：白人 53%、アジア人 16%、アフリカ系アメリカ人 14%）から得られたベリムマブ 1 mg/kg（688 例）、4 mg/kg（125 例）、10 mg/kg（776 例）及び 20 mg/kg（14 例）を投与したときの血清中濃度データを使用した。

2016N291332_00 のデータ構成は、HGS1006-POPPK のデータセットに北東アジア人の SLE 患者 80 例の 10 mg/kg 投与後のデータ（BEL113750 試験）を加えたものである。被験者数は 1683 例（女性 1,587 例及び男性 96 例）で、過半数が白人（51%）であり、次いでアジア人（19%）［このうち 2.3%（39 例）が日本人］、アメリカインディアン又はアラスカ先住民 15%、アフリカ系アメリカ人/アフリカ人 14%であった。年齢範囲は 18～80 歳、体重範囲は 36～165 kg（中央値 65.6 kg）であった。

共変量候補として、年齢、性別、人種、体格［身長、体重、体表面積（BSA）、除脂肪体重及び Body mass index（BMI）］、臨床検査値［ALT、AST、総蛋白、総ビリルビン、アルブミン、白血球数、ヘモグロビン、血清クレアチニン、クレアチニンクリアランス（CLcr）の推定値等］、併用薬、疾患活動性の指標となる検査値（抗 dsDNA 抗体、ANA、C3、C4、免疫グロブリン、尿蛋白、SELENA SLEDAI スコア及びステロイドの使用等）及び免疫原性を設定し、PK に及ぼす影響を検討した。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た。

2.7.2.3.1.3.3. 母集団 PK 解析の結果

2.7.2.3.1.3.3.1. 母集団 PK 解析の結果（HGS1006-POPPK）

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最も良好に記述された。HGS1006-POPPK のデータセットを用いて推定された PK パラメータの要約を表 2.7.2.3-2 に示す。ベリムマブ 1 及び 10 mg/kg を静脈内投与したとき、t1/2,α は 1.1 及び 1.8 日、t1/2,β は 12.5 及び 19.4 日、Vss は 3.7 及び 5.3 L（体重の中央値 66.3 kg の場合、80 mL/kg）であった。CL は 215 mL/day（体重の中央値 66.3 kg の場合、3.2 mL/day/kg）であった。これらの PK パラメータは他の IgG1 モノクローナル抗体から得られる値と同程度であった[Lobo, 2004]。

更に、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場合、用量の影響は 22%未満であった。

母集団 PK 解析（HGS1006-POPPK）の結果、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、ベリムマブの曝露量はおおむね用量に応じて増加すると考えられた。

共変量候補として、年齢、性別、人種、体格（身長、体重、BSA、除脂肪体重及び BMI）、臨床検査値（ALT、AST、総蛋白、総ビリルビン、アルブミン、白血球数、ヘモグロビン、血清クレアチニン、CLcr の推定値等）、併用薬、疾患活動性の指標となる検査値（抗 dsDNA 抗体、ANA、C3、C4、尿蛋白、免疫グロブリン、SELENA SLEDAI スコア及びステロイドの使用等）、免疫原性、投与量及び臨床試験を設定した。

統計学的に有意な人口統計学的特性及び併用薬に関連する共変量は、体重、BMI、CLcr、尿蛋白、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬の併用、ステロイドの併用、アルブミン、IgG、ヘモグロビン、白血球数であった。これらの共変量のうち最も影響の大きい因子は体重であった。体重の上昇に伴い、CL と V1 はおおむね上昇した。

表 2.7.2.3-2　ベリムマブを静脈内投与したときの母集団パラメータによる推定値

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
Cmin (μg/mL)	4.37	55.6
t1/2,α (days)	1.14	1.75
t1/2,β (days)	12.5	19.4
Vss (mL)	3700	5290

Data Source: HGS1006-POPPK Table 4-11

HGS1006-POPPK モデルを用いて、体重四分位値ごとに層別した PK パラメータの要約を表 2.7.2.3-3 に示す。定常状態時における Cmax、Cmin 及び AUC は、54 kg 超～75 kg 以下の群に比べて、54 kg 以下の群でやや低く、75 kg 超の群でやや高く、体重の CL 及び V1 に対する影響は、75 kg 超の群で、やや過度に補完する結果であった。しかしながら、検討した体重範囲における定常状態時の曝露量の差は小さく、更なる用量調整の必要はないと考えられた。

表 2.7.2.3-3　10 mg/kg 投与群の体重の四分位値ごとに層別したときの PK パラメータ推定値

PK パラメータ	54 kg 以下 (N=134)	54 kg 超 63 kg 以下 (N=149)	63 kg 超 75 kg 以下 (N=142)	75 kg 超 (N=138)
Cmax (μg/mL)[1]	274 (266-282)	302 (293-311)	314 (305-323)	360 (350-371)
AUC (day•μg/mL)	2357 (2242-2478)	2739 (2607-2877)	2819 (2680-2964)	3419 (3235-3613)
Cavg (μg/mL)[2]	84.2 (80.1-88.6)	97.8 (93.1-103)	101 (95.7-106)	122 (115-129)
Cmin (μg/mL)[1]	39.5 (36.3-42.8)	46.4 (42.6-50.4)	45.4 (41.7-49.4)	54.4 (49.5-59.7)
t1/2,α (days)	1.53 (1.51-1.56)	1.62 (1.59-1.65)	1.71 (1.68-1.74)	1.87 (1.83-1.91)
t1/2,β (days)	18.5 (17.7-19.4)	18.7 (18.0-19.5)	17.6 (16.8-18.4)	17.2 (16.5-18.0)
Vss (mL)	4816 (4734-4900)	5009 (4918-5103)	5307 (5230-5385)	5785 (5676-5896)
CL (mL/day)	209 (199-220)	214 (204-224)	243 (231-255)	269 (255-284)

幾何平均値（95%信頼区間）
BEL110751 及び BEL110752 試験
1.Cmin 及び Cmax は 28 日間隔で 1 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）。
2.Cavg：AUC を投与間隔で除した値（AUC/28 日）
Data Source: HGS1006-POPPK Table 4-13

ベリムマブの Cmax 及び Cmin は、第 I 相試験（LBSL01）及び第 II 相試験（LBSL02）と比較して、第 III 相試験（BEL110751 及び BEL110752）で高値を示した。第 III 相試験は第 II 相試験と比べて Cmax で 20～39%高値、Cmin で 1.6～2.6 倍高値であったが（表 2.7.2.2-8）、この差を説明しうる要因は明らかになっていない。第 II 相及び第 III 相試験の製剤処方及び製造工程の変更については、同等性及び同質性が確認されており（2.7.1.1.1.）、第 II 相及び第 III 相試験の血清中ベリムマブ濃度の測定法についても同等であると考えられた（2.7.1.1.2.2.）。治験薬の注入時間（第 II 相試験以前では 2 時間、第 III 相試験では 1 時間）の違いについても、十分な説明とはならないと考えられた。

2.7.2.3.1.3.3.2. BEL113750 試験の血清中ベリムマブ濃度と HGS1006-POPPK のモデル予測値との比較

BEL113750 試験では、Cmax（第 14 及び 168 日の点滴終了後 0～4 時間）及び Cmin（第 56 日の投与前及び 364 日）に相当する時点で PK 用検体を採取した。

BEL113750 試験で血清中ベリムマブ濃度を評価した被験者（PK 解析対象集団）を対象に、投与量、人口統計学的特性、併用薬等の臨床情報を用いて、HGS1006-POPPK で構築した母集団 PK 解析モデルから血清中ベリムマブ濃度を予測した。モデルから予測した血清中ベリムマブ濃度と BEL113750 試験から得られた血清中ベリムマブ濃度の実測値を比較した（表 2.7.2.3-4 及び図 2.7.2.3-3）。

表 2.7.2.3-4 ベリムマブ 10 mg/kg を静脈内に反復投与したときの血清中ベリムマブ濃度：BEL113750 試験の実測値及び予測値

		Cmax (μg/mL)		Cmin (μg/mL)	
		Day 14	Day 168	Day 56	Day 364
PK 解析対象集団 (N=65-77)	予測値 [1]	277.2 (88.0-497.5)	277.5 (119.3-500.3)	52.2 (17.0-118.5)	43.1 (13.8-105.1)
	実測値 [2]	241.0 (27.1-444.5)	239.0 (16.9-336.0)	44.4 (13.0-130.0)	44.6 (4.25-151.5)

1. 中央値（90%信頼区間）
2. 中央値（最小値-最大値）

Data Source: BEL113750 CSR Table3.102, 3.106

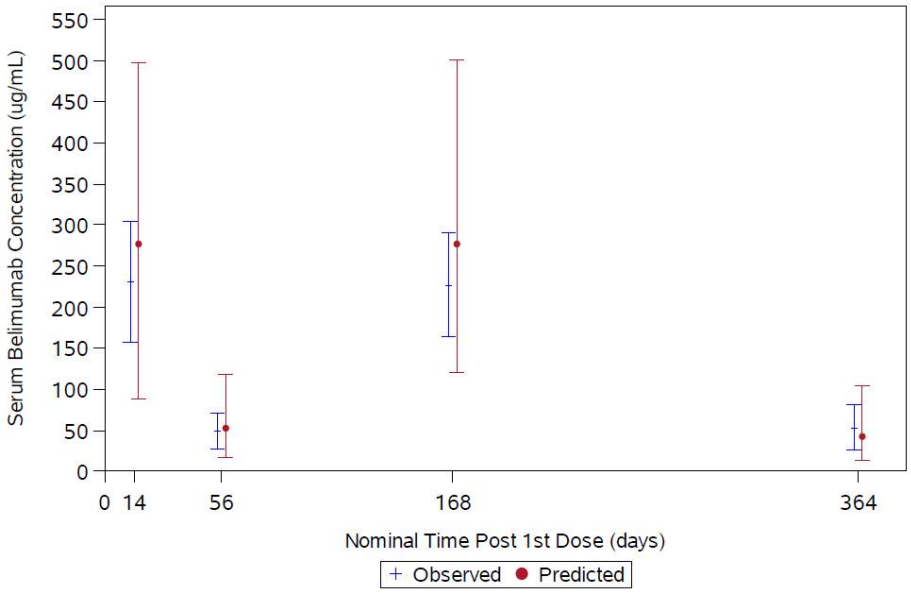


図 2.7.2.3-3 SLE 患者にベリムマブ 10 mg/kg を反復投与したときの Cmax 及び Cmin の実測値及び予測値（BEL113750 試験）

平均値±1*SD の範囲を示す。
(+)：BEL113750 試験の実測値、(●)：HGS1006-POPPK の母集団 PK モデルから推定した濃度
左から、Day14 の Cmax、Day 56 の Cmin、Day 168 の Cmax、Day 364 の Cmin
Data Source: BEL113750 CSR Figure 3.29

BEL113750 試験の PK 解析対象の全体集団における血清中ベリムマブ濃度の実測値の分布は、母集団 PK モデルから予測される範囲内であった。

2.7.2.3.1.3.3.3. 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）成績を加えた母集団 PK 解析の結果（2016N291332_00）

HGS1006-POPPK で用いた解析データセットに、北東アジア在住の SLE 患者 80 例（うち日本人 39 例）のデータ（BEL113750 試験）を併合し、HGS1006-POPPK の最終モデルを用いて母集団 PK パラメータを更新した（2016N291332_00）。

共変量候補として、HGS1006-POPPK と同じ項目を設定し、新たに含めるべき共変量がないことを確認した。ベリムマブの CL、V1 及び V2 に対して統計学的に有意に影響を及ぼすとされた共変量とその影響に関する推定値及び母集団 PK パラメータ推定値の要約を表 2.7.2.3-5 に、ベリムマブの PK に及ぼす共変量の影響の要約を表 2.7.2.3-6 に示す。

表 2.7.2.3-5 ベリムマブの母集団 PK パラメータと推定値の要約

パラメータ	パラメータの記述	母集団推定値	%RSE
固定効果			
CL (mL/day)	THETA(1)	217	1.56
Effect of BWT on CL	x (BWT/66.3)$^{THETA(5)}$	0.500	5.80
Effect of BCCL on CL	x (BCCL/79.9)$^{THETA(8)}$	0.229	10.3
Effect of SPUS on CL	x (1+ THETA(9))	0.134	34.4
Effect of ACEI on CL	x (1+ THETA(11))	0.0871	20.5
Effect of STDY=LBSL01 on CL	x (1+ THETA(12))	0.923	6.87
Effect of STDY=LBSL02 on CL	x (1+ THETA(13))	0.696	3.91
Effect of STER on CL	x (1+ THETA(17))	0.0553	21.7
Effect of BALB on CL	x (BALB/4.0)$^{THETA(19)}$	-0.865	8.53
Effect of BIGG on CL	x (BIGG/1480)$^{THETA(20)}$	0.305	7.18
V1 (mL)	THETA(2)	2611	0.925
Effect of BWT on V1	x (BWT/66.3)$^{THETA(6)}$	1.12	4.70
Effect of BBMI on V1	x (BBMI/25.1)$^{THETA(7)}$	-0.608	10.6
Effect of BHGB on V1	x (BHGB/12.4)$^{THETA(10)}$	-0.290	23.0
Effect of STDY=LBSL01 on V1	x (1+ THETA(14))	0.346	13.1
Effect of STDY=LBSL02 on V1	x (1+ THETA(15))	0.250	6.96
Effect of BWBC on V1	x (BWBC/5.6)$^{THETA(18)}$	-0.0830	19.8
Q (mL/day)	THETA(3)	452	7.39
V2 (mL)	THETA(4)	2727	3.98
Effect of RDOS on V2	x (RDOS/10)$^{THETA(16)}$	0.385	7.86
個体間変動			
ω^2_{CL}	OMEGA(1,1)	0.0712	6.03
ω^2_{V1}	OMEGA(2,2)	0.0411	27.0
$\omega^2_{CL/V1}$	OMEGA(2,1)	0.0276	16.6
ω^2_{V2}	OMEGA(3,3)	0.0958	34.1
残差変動			
$\sigma^2_{proportional}$	SIGMA(1)	0.0877	3.94
$\sigma^2_{additive}$	SIGMA(2)	0.0143	33.0

第 III 相試験の 10 mg/kg 投与後の推定値	
Cmin,ss (μg/mL)	54.2
Cmax,ss (μg/mL)	304
AUC (μg•day/mL)	3016
t1/2,α (days)	1.79
t1/2,β (days)	19.4
Vss (mL)	5338

%RSE：推定値の相対標準誤差（%）、V1：中央コンパートメントの分布容積、CL：クリアランス、V2：末梢コンパートメントの分布容積、Q：コンパートメント間のクリアランス、BWT：ベースライン時の体重、BCCL：ベースライン時の CLcr、SPUS：ベースライン時の尿タンパク値のグループ、BALB：ベースライン時のアルブミン値、BIGG：ベースラ

イン時の IgG 値、ACEI：ベースライン時のアンジオテンシン変換酵素阻害薬の併用の有無、STDY：臨床試験コード、STER：ステロイド使用の有無、BBMI：ベースライン時の BMI、BHGB：ベースライン時のヘモグロビン値、BWBC：ベースライン時の白血球数、RDOS：用量群
Data Source: 2016N291332_00 Table3, 4

表 2.7.2.3-6　　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

共変量のうち、最も影響の大きい因子は体重であった。体重の増加に伴い、CL と V1 はおおむね増加した。被験者集団の体重の分布範囲において、体重の 5 パーセンタイル値で CL は 16%減少し、95 パーセンタイル値で CL は 30%増加した。同様に、体重の 5 パーセンタイル値で V1 は 32%減少し、95 パーセンタイル値で V1 は 79%増加した。しかしながら、体重の影響は、V1 に対して逆相関する BMI の影響によってある程度相殺される。

被験者集団の BMI の分布範囲において、BMI の 5 パーセンタイル値で V1 は 20%増加し、95 パーセンタイル値で V1 は 26%減少した。なお、CL 及び V1 に対する体格の影響は、体重当たりの投与により解決すると考えられた（表 2.7.2.3-3）。

また、抗ベリムマブ抗体陽性が確認された被験者は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明らかにできなかった。

2.7.2.3.1.3.4.　　母集団 PK モデルを用いた日本人と外国人の薬物動態の比較

2.7.2.3.1.3.4.1.　　日本人の血清中ベリムマブ濃度の実測値と予測値の比較

BEL113750 試験で得られた日本人 39 例の血清中ベリムマブ濃度をもとに、欧米を中心とした外国人 SLE 患者の臨床試験データから構築した母集団 PK モデル（HGS1006-POPPK）を用いて、日本人集団の血清中ベリムマブ濃度を推定した。BEL113750 試験における日本人の血清中ベリムマブ濃度の実測値及びモデルからの予測値の濃度範囲を図 2.7.2.3-4 に示す。

日本人集団の血清中ベリムマブ濃度の実測値の分布は、図 2.7.2.3-3 に示した全体集団と同様、外国人 SLE 患者の臨床試験データを用いて構築した母集団 PK モデル（HGS1006-POPPK）から予測される範囲内であった。

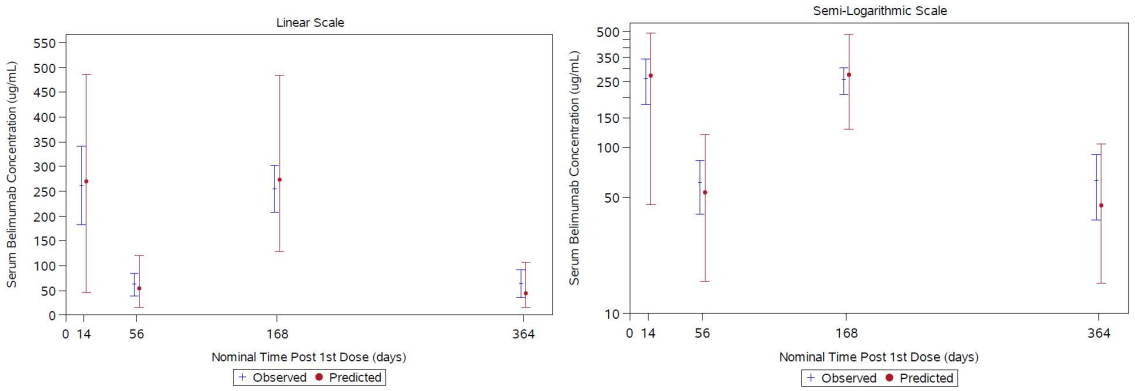


図 2.7.2.3-4　SLE 患者にベリムマブ 10 mg/kg を反復投与したときの Cmax 及び Cmin の実測値及び予測値（BEL113750 試験、日本人集団）

平均値±1*SD の範囲を示す。
(+)：BEL113750 試験の実測値、(●)：HGS1006-POPPK の母集団 PK モデルから推定した濃度
左から、Day14 の Cmax、Day 56 の Cmin、Day 168 の Cmax、Day 364 の Cmin
Data Source: BEL113750 CSR Figure 3.30

2.7.2.3.1.3.4.2.　日本人と外国人 SLE 患者の薬物動態の比較

ベリムマブ 10 mg/kg を SLE 患者に投与したときの PK の民族的影響を第 III 相試験（BEL113750、BEL110751 及び BEL110752 試験）の成績を用いて評価した。母集団 PK 解析の結果、ベリムマブ 10 mg/kg を静脈内投与したときの PK パラメータ推定値に、日本人と外国人 SLE 患者の間で顕著な差は認められなかった（表 2.7.2.3-7）。

表 2.7.2.3-7　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 10mg/kg を初回、2 週後、4 週後に点滴静注し、以後 4 週間の間隔で投与
幾何平均値（範囲）
1.BEL113750 試験
2.BEL110751 及び BEL110752 試験
Data source: 2016N291332_00 Table 6

日本人及び外国人 SLE 患者にベリムマブ 1、10 mg/kg を単回静脈内投与したときの PK パラメータにも顕著な差は認められなかった（2.7.2.3.1.1.）。

以上のことから、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。

2.7.2.3.1.3.5. 用量比例性及び時間依存性

母集団 PK 解析の結果、ベリムマブの PK はおおむね用量線形性を示すと考えられた（2.7.2.3.1.3.3.1.）。第 I 相試験（LBSL01 試験）の結果、ベリムマブを 21 日間隔で 2 回静脈内投与したとき、単回及び 2 回目投与時における PK パラメータに有意な差はみられなかった（2.7.2.2.1.2.2.2.）。更に、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。

2.7.2.3.1.3.6. 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 モデルにより推定した 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 2.7.2.3-5）。

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（2.7.2.3.1.3.3.1.）。

2.7.2.3.1.3.7. 分布

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。

2.7.2.3.1.3.8. 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るため [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。

2.7.2.3.1.3.9. 排泄

ベリムマブ 10 mg/kg を静脈内投与後、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 モデル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 日及び 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 2.7.2.3-5）。

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。

2.7.2.3.1.3.10. 薬物動態に及ぼす内因性及び外因性要因の影響

母集団 PK 解析（HGS1006-POPPK 及び 2016N291332_00）により、ベリムマブの PK に影響を及ぼす共変量とその候補因子の影響を検討した（2.7.2.3.1.3.3.1 及び 2.7.2.3.1.3.3.2）。

2.7.2.3.1.3.10.1. 年齢、性別及び人種

母集団 PK 解析の結果、年齢及び性別はベリムマブの PK に影響を及ぼす因子ではなかった。母集団 PK 解析（2016N291332_00）の被験者集団（18～80 歳）のうち、45 歳以下が 71%、65 歳以上は 1.3%であり、65 歳以上の投与経験は少ない。

また、人種の影響についても、母集団 PK 解析にて検討した。母集団 PK 解析データ（2016N291332_00）の民族構成は、白人 51%、アジア人 19%［このうち 2.3%（39 例）が日本人］、アメリカインディアン又はアラスカ先住民 15%、アフリカ系アメリカ人/アフリカ人 14%で、人種はベリムマブの PK に影響を及ぼす因子ではなかった。更に、日本人及び外国人の SLE 患者に、ベリムマブ 1、10 mg/kg を単回静脈内投与したときの PK に顕著な違いは認められなかった（2.7.2.3.1.1.）。

2.7.2.3.1.3.10.2. 腎機能低下者における薬物動態

ベリムマブはモノクローナル抗体であり、分子量（約 147 kDa）の大きさから、腎クリアランスの寄与は低いと考えられる[Lobo, 2004]。腎機能低下者におけるベリムマブの PK を検討する臨床試験は実施していない。

母集団 PK 解析の結果、CLcr の低下に伴って CL が低下し、尿蛋白の増加に伴って CL が増加する傾向が認められた。すなわち、被験者集団における CLcr の 5 パーセンタイル値では CL は 13%低下し、95 パーセンタイル値では 11%上昇した。しかし、CLcr によるベリムマブの CL に対する影響は、事前に規定した範囲（-20%又は+25%）の範囲内であり、顕著なものではなかった。また、尿蛋白が 2 g/24 hr 以上の被験者では CL の 13%上昇が認められた（表 2.7.2.3-6）。更に、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。

以上のことから、腎機能が低下した患者における用量調整は不要であると考えられた。

2.7.2.3.1.3.10.3. 肝機能低下者における薬物動態

肝機能低下者におけるベリムマブの PK を検討する臨床試験は実施していないが、母集団 PK 解析により、肝機能がベリムマブの PK に及ぼす影響について検討した。

肝機能に影響する因子として、ALT、AST、ビリルビン等を検討した。いずれの因子もベリムマブの PK に対して影響を及ぼさなかった。一般的に肝機能の低下は抗体の CL に影響を及ぼすものではなく、肝機能が低下した患者に対して用量調整の必要性は低いと考えられた。ただし、肝機能が低下した患者に対するベリムマブの投与経験は限られていることには留意が必要である。

2.7.2.3.1.3.10.4. SLE の疾患活動性

母集団 PK 解析では、ベースライン時の疾患活動性を共変量候補として、ベリムマブの PK に及ぼす影響について検討した。検討した因子は抗 dsDNA 抗体、ANA、BLyS、補体（C3 及び C4）、CRP、免疫グロブリン（IgG、IgM 及び IgA）、SELENA SLEDAI スコア、アルブミン及び尿蛋白等であった。ベリムマブの PK に対する統計学的に有意な共変量とし

て選択された因子は、IgG、アルブミン及び尿蛋白のベースライン値であり、他の疾患因子は有意な共変量ではなかった。

IgG ベースライン値の上昇に伴ってベリムマブの CL は上昇した。母集団 PK 解析対象集団における IgG の 5 パーセンタイル値では 17%の低下、95 パーセンタイル値では 19%の上昇であった。アルブミンとベリムマブの CL には負の相関がみられ、アルブミンの 5 パーセンタイル値では 21%の上昇、95 パーセンタイル値では 11%の低下であった。ベースラインの尿蛋白が高い（≥2 g/24 hr）被験者の場合、CL の上昇（13%）がみられた（表 2.7.2.3-6）。しかし、これらの変化はいずれも軽度であり、事前に規定した範囲（-20%又は+25%）の範囲内であった。

以上のことから、これらの共変量はベリムマブの PK に対して顕著な変化を及ぼさないと考えられ、用量の調整は不要であると考えられた。

2.7.2.3.1.3.11. 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。

SLE 患者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験では、SLE の標準治療（ステロイド、NSAID、免疫抑制剤、抗マラリア薬）と併用してベリムマブを投与したことから、静脈内投与のデータを用いた母集団 PK 解析において、ベリムマブの PK に及ぼす併用薬の影響を検討した。共変量として併用薬である免疫抑制剤（メトトレキサート、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル）、抗マラリア薬（ヒドロキシクロロキン、クロロキン）、ステロイド、HMG-CoA 還元酵素阻害薬、ACE 阻害薬、アスピリンを含む NSAID の影響を検討した結果、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。なお、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す併用薬ではなかった。

以上のことから、併用薬によるベリムマブの PK に顕著な変化はなく、併用薬による用量の調整は不要であると考えられた。

2.7.2.3.2. 臨床薬力学

ベリムマブの各臨床試験において、血清免疫グロブリン、自己抗体（抗 dsDNA 抗体、ANA 等）、補体（C3 及び C4）又は B 細胞サブセットを検討した。

第 I 相試験では、日本人健康成人を対象とした BEL116119 試験、あるいは SLE 患者を対象とした BEL114243 試験（日本人）及び LBSL01 試験（外国人）において、ベリムマブを静脈内投与したときの PD を検討した。しかし、これらの第 I 相試験は単回又は 2 回投与で

あり、健康成人又は疾患活動性の低い患者を対象としたため、いずれの PD 項目においても明確な変化は生じなかった（2.7.2.2.2.2.）。

第 II 相、第 III 相及び継続投与試験の成績については、それぞれ 2.7.3.3.2.1.2.、2.7.3.3.2.2.11.、及び 2.7.3.3.2.4.1.5.に示す。

高分子量のモノクローナル抗体であるベリムマブが心筋組織の電解質チャネルに干渉する一部の低分子化合物にみられる QTc 間隔に対する影響を生じさせる可能性は低いと考えられる[Vargas, 2008]ことから、QT/QTc 評価試験は実施しなかった。

2.7.2.3.3. 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/PD 解析は実施していない。

2.7.2.4. 特別な試験

ベリムマブの免疫原性（免疫原性を検出するために用いた測定法及び第 I 相試験の成績）について 2.7.2.4.1.に示す。第 II 相及び第 III 相試験の免疫原性成績については 2.7.4.4.3.に示す。また、薬力学の評価項目（抗 dsDNA 抗体）の測定法を 2.7.2.4.2.に記載する。また、BLyS の測定法を 2.7.2.4.3.に、第 II 相及び第 III 相試験間におけるフローサイトメトリー法の違いについて 2.7.2.4.4.に記載する。

2.7.2.4.1. 免疫原性

すべての臨床試験において免疫原性の評価として、抗ベリムマブ抗体（抗薬物抗体、ADA）を測定した。使用した分析法の変遷を以下に述べる。

2.7.2.4.1.1. 分析法の概要

ベリムマブを静脈内投与した LBSL01 及び LBSL02 試験で使用した分析法について適格性確認試験を実施した。一方、BEL110751 試験及びそれ以降の臨床試験で用いた分析法では適格性確認試験、さらにバリデーション試験を実施した。分析法の適格性確認とは、分析性能を特定し、システム適合性の範囲を明確にすること、バリデーションとは、予め規定された許容基準を満たすことにより分析方法の妥当性を保証することである。ADA の 3 段階の評価方法及び分析法について概略を記載する。なお、2.7.2.4.1.2.から各臨床試験における個々の分析法について記載する。

臨床試験で得られたすべてのヒト血清試料を ADA 評価に供した。最初の第 I 相試験 LBSL01 試験では、スクリーニングとして 2 つの方法で ADA を分析し、陽性と判定された試料を中和抗体アッセイに供した。以降のすべての臨床試験では、3 段階の ADA 評価を用いた。すなわち、第一段階（スクリーニングアッセイ、アッセイ A）で、陽性と判定された試料を、第 2 段階（確認アッセイ、アッセイ B）の分析に供した。確認アッセイで ADA 陽性と判定された試料のうち、薬物濃度が 1 μg/mL を超えない場合、第 3 段階（中和抗体アッセイ）の評価に供した。

ベリムマブの臨床試験で用いた ADA スクリーニング及び確認アッセイの概要を表 2.7.2.4-1 に、中和抗体アッセイを表 2.7.2.4-2 に要約する。

表 2.7.2.4-1　ベリムマブの ADA 測定におけるスクリーニング及び確認アッセイ

臨床試験	LBSL01	LBSL02	BEL110751 BEL110752 BEL114243 BEL116119 BEL112626 BEL112233 BEL112234	BEL113750 BEL112626 BEL112233 BEL112234
アッセイ名	IgG スクリーニングアッセイ [1]	スクリーニングアッセイ（アッセイ A）		
捕捉試薬	ベリムマブ（IgG1λ）	ベリムマブ Fab 断片（IgG1λ Fab）	ビオチン化ベリムマブ	ビオチン化ベリムマブ
検出試薬	抗ヒト κ-HRP	HRP 標識プロテイン A/G	SULFO-TAG 標識ベリムマブ	SULFO-TAG 標識ベリムマブ
陽性基準	投与後吸光度≥投与前吸光度の 2 倍	試料シグナル>87 [2]	試料と陰性対照の対数変換値の比>カットポイント [3]	陰性対照に対する試料シグナル比>1.154
LOD 薬物干渉 [4]（ベリムマブ→LOD）	5 µg/mL 最大 5 µg/mL まで影響なし	0.5 µg/mL 1 µg/mL→4.0 µg/mL	0.1 µg/mL 40 µg/mL→2 µg/mL	0.1 µg/mL 500 µg/mL まで影響なし
アッセイ名	Fab スクリーニングアッセイ [1]	確認アッセイ（アッセイ B）		
捕捉試薬	ベリムマブ Fab 断片（IgG1/λ Fab）	ベリムマブ Fab 断片（IgG1/λ Fab）	ビオチン化ベリムマブ	ビオチン化ベリムマブ
競合物質	なし	ベリムマブ	ベリムマブ、TACI:Fc	ベリムマブ
検出試薬	抗ヒト(IgG＋IgM＋IgA)-HRP	HRP 標識プロテイン A/G	SULFO-TAG 標識ベリムマブ	SULFO-TAG 標識ベリムマブ
陽性基準	投与後吸光度≥投与前吸光度の 2 倍	ベリムマブ共存下での抗体価＜ベリムマブ非共存下での抗体価（p≤0.05、z 検定）	ベリムマブ共存下での対数変換シグナルの減少率≥8.09%かつベリムマブ共存下に対する TACI:Fc 共存下での対数変換シグナル比>1.035	ベリムマブ共存下での対数変換シグナルの減少率≥20.383%
LOD	5 µg/mL	0.1 µg/mL	0.1 µg/mL	0.1 µg/mL
薬物干渉 [4]（ベリムマブ→LOD）	最大 5 µg/mL まで影響なし	NA	2 µg/mL まで影響なし 10 µg/mL→1 µg/mL	500 µg/mL まで影響なし
報告書番号	TR-PD-06-03-006（適格性確認）	TR-06-03-022（適格性確認）	TR-06-07-018（適格性確認） TR-06-07-028（バリデーション）	2012N151358_01（バリデーション）

NA：該当なし

1. LBSL01 試験（第 I 相）の免疫原性試験では 2 種のスクリーニングアッセイを行い、確認アッセイは行わなかった。
2. カットポイント＝対象患者集団における非特異的なバックグラウンドレベル
3. カットポイント＝陽性対照と陰性対照の対数変換値の比
4. 抗ベリムマブ抗体検出能に干渉する血清中ベリムマブ濃度

表 2.7.2.4-2　ベリムマブ中和抗体アッセイ

臨床試験	LBSL01	LBSL02	BEL110751 BEL110752 BEL114243 BEL116119	BEL113750 BEL112626 BEL112233
捕捉試薬	ベリムマブ（IgG1/λ）	ベリムマブ（IgG1/λ）	ビオチン化 BLyS 受容体 3:Fc（BR3:Fc）	ビオチン化 BLyS 受容体 3:Fc（BR3:Fc）
検出試薬	ユーロピウム標識 BLyS（Eu-BLyS）	Eu-BLyS	SULFO-TAG 標識 BLyS	SULFO-TAG 標識 BLyS
陽性基準	投与後シグナル≤投与前シグナル（p<0.01）	投与後シグナル＜投与前シグナル（p≤0.01）又は投与後シグナルの阻害率>20%	投与後シグナルの増加率が投与前シグナル値（又は陰性対照）≥29%	投与後平均の標準化シグナル>181.5%
LOD	1.5 µg/mL	0.75 µg/mL	0.4 µg/mL	0.39 µg/mL
薬物干渉（ベリムマブ→LOD）[1]	最大 15 ng/mL まで影響なし	最大 20 ng/mL まで影響なし	0.25 µg/mL→2 µg/mL	0.06 µg/mL→2 µg/mL
報告書番号	HG19399.SLE.0.022（適格性確認）	HG19399.SLE.0.034（適格性確認）	TR-06-07-027（適格性確認） TR-06-08-012（バリデーション）	2013N168804_00（バリデーション）

1. 抗ベリムマブ抗体検出能に干渉する血清中ベリムマブ濃度

2.7.2.4.1.2.　LBSL01 試験での免疫原性分析法

2.7.2.4.1.2.1.　スクリーニングアッセイ（TR-PD-06-03-006）

第 I 相試験の LBSL01 試験では、2 つのスクリーニングアッセイにより ADA を評価した。2 種のマイクロプレート（ベリムマブ（IgG1/λ）又はベリムマブ Fab 断片で被覆）を用い、100 倍希釈した血清試料を両プレート上でインキュベートした。ベリムマブに結合した ADA を西洋ワサビペルオキシダーゼ（HRP）標識ヤギ抗ヒトκ抗体で検出した。ベリムマブの Fab 断片に結合した ADA は HRP 標識ヤギ抗ヒト（IgG、IgM 及び IgA）抗体により検出した。酸添加により反応停止、テトラメチルベンジジン（TMB）による発色の後、吸光度を測定した。いずれかのスクリーニングアッセイで投与後試料の吸光度が投与前試料と比べて 2 倍以上の場合、陽性と判定した。

臨床試験で得られた試料の分析を開始する前に、ADA 分析法の適格性を確認した。Fab アッセイ、IgG アッセイともに ADA の検出下限（LOD）は 5 µg/mL で、ベリムマブが 5 µg/mL 共存下までその分析法の性能に影響を及ぼさなかった。

2.7.2.4.1.2.2.　中和抗体アッセイ（HG19399.SLE.0.022）

スクリーニングアッセイ法のいずれか又は両方で ADA 陽性と判定された試料のみを蛍光イムノアッセイ法による中和抗体アッセイで分析した。投与後陽性試料及びその投与前試料を用いた。陽性対照としてウサギ抗ベリムマブ抗体、陰性対照としてウサギ抗ヒト血清アルブミン抗体を正常ヒト血清に添加した。希釈した試料をベリムマブで被覆したマイクロプレートに添加した後、ユーロピウム標識 BLyS（Eu-BLyS）を添加した。非結合 Eu-BLyS を洗

い流した後、時間分解蛍光分光法で蛍光強度を測定した。投与後試料の蛍光強度が、投与前と比較して統計学的に有意に低い場合（p<0.01）、ADA は中和作用を有すると判定した。各試料につき 4 回繰り返して測定し、1 回以上この条件に合致すれば ADA による中和作用陽性とみなした。ベリムマブ非共存下の LOD は 1.5 µg/mL であり、ベリムマブ共存下 15 ng/mL まで検出力に変化はなかった。

2.7.2.4.1.3. LBSL02 試験での免疫原性分析法

2.7.2.4.1.3.1. スクリーニング及び確認アッセイ（TR-06-03-022）

2.7.2.4.1.3.1.1. スクリーニングアッセイ（アッセイ A）

第一段階のスクリーニングアッセイとして、ベリムマブ Fab 断片に結合する血清中の ADA を直接法で測定した。ベリムマブ Fab 断片を被覆したプレートに希釈した血清試料を添加しインキュベートした。ベリムマブに結合した ADA を HRP 標識プロテイン A/G で検出した。酸添加により反応停止、TMB による発色の後、吸光度シグナルを測定した。血清試料のシグナルがカットポイント（シグナル強度 87）を上回る場合、陽性の可能性があると判定した。ベリムマブ非共存下での LOD は 0.5 µg/mL、ベリムマブ 1 µg/mL 共存下での LOD は 4 µg/mL であった。スクリーニングで陽性の可能性ありと判定された場合、第 2 段階の確認アッセイに移行した。

2.7.2.4.1.3.1.2. 確認アッセイ（アッセイ B）

ベリムマブ 100 µg/mL 共存下で対照及び血清試料をベリムマブ-Fab 断片を被覆したプレートに添加し、過剰なベリムマブ共存下でのベリムマブ Fab 断片への結合特異性をアッセイ A と同じ手順で評価した（第 2 段階、確認アッセイ、アッセイ B）。ベリムマブ 100 µg/mL 共存下の抗体価がベリムマブ非共存下の抗体価と比べて有意に低値を示した場合（p≤0.05）、その試料について ADA 陽性と判定した。

2.7.2.4.1.3.2. 中和抗体アッセイ（HG19399.SLE.0.034）

アッセイ B で陽性と判定されたすべての試料を中和抗体アッセイに供した。ベリムマブを被覆したマイクロプレートに、希釈した血清試料を添加した後、Eu-BLys を添加し、蛍光強度を測定した。同一被験者において投与後血清試料の Eu-BLyS 結合が投与前と比べて有意に（p≤0.01）阻害されるか又は 20%を超える阻害率を示した場合、ADA は中和作用を有すると判定した。第 II 相試験開始前に実施した中和抗体アッセイの適格性試験の結果、SLE 患者の血清中の抗ベリムマブ中和抗体の LOD は 0.75 µg/mL であった。

2.7.2.4.1.4. BEL110751、BEL110752、BEL114243 及び BEL116119 試験における免疫原性分析法

2.7.2.4.1.4.1. スクリーニング及び確認アッセイ（TR-06-07-018、TR-06-07-028）

2.7.2.4.1.4.1.1. スクリーニングアッセイ（アッセイ A）

第一段階のスクリーニングアッセイとして、ECL によるブリッジングアッセイを用いた。ベリムマブを ADA の捕捉試薬かつ検出試薬として用いた。血清試料を酸処理し、血清中 ADA-ベリムマブ複合体を解離させた。次に、試料をビオチン化ベリムマブ（捕捉試薬）及び SULFO-TAG 標識ベリムマブ（検出試薬）共存下で中和し、ストレプトアビジンで被覆したプレートに結合させ、加電圧により生成する ECL シグナルを測定した。

スクリーニングアッセイ、確認アッセイのいずれでも、陽性対照としてサルで産生されたベリムマブに対するポリクローナル抗体を用いた。血清試料と陰性試料のシグナルの対数変換値の比がカットポイント（陽性対照と陰性試料のシグナルの対数変換値の比）以上である場合、陽性の可能性があると判定した。

ベリムマブ非共存下でのスクリーニングアッセイの LOD は 0.1 µg/mL である。ベリムマブ濃度 2～40 µg/mL 共存下における ADA の LOD は 0.1～2 µg/mL であった。

2.7.2.4.1.4.1.2. 確認アッセイ（アッセイ B）

確認アッセイ（第 2 段階）として、競合物質共存下においてアッセイ A と同じ手順で評価した。競合物質として、ベリムマブ及び可溶性 BLyS 受容体である膜貫通型活性化因子 1／カルシウム調節因子／シクロフィリンリガンド相互作用因子（TACI）:Fc を使用した。

以下の 3 つの基準を満たした場合、その実試料を陽性と判定した。

1. 阻害剤非共存下でのシグナルが、アッセイ A のカットポイント以上。
2. ベリムマブ共存下での対数変換シグナルの低下が、陽性対照の低下率のうち最も低い値（8.09%）以上。
3. ベリムマブ共存下に対する TACI:Fc 共存下での対数変換シグナル比が、シグナル比の閾値（1.035）より大きい。

確認アッセイの LOD は、ベリムマブ非共存下では 0.1 µg/mL であった。一方、BLyS 25～100 ng/mL 及びベリムマブ 10 µg/mL の共存下では、ADA の LOD は 0.25～1.0 µg/mL となり、ベリムマブ 40 µg/mL の共存下では、最高 2.0 µg/mL までの検討濃度の ADA は検出されなかった。

2.7.2.4.1.4.2. 中和抗体アッセイ（TR-06-07-027、TR-06-08-012）

第 2 段階の確認アッセイで陽性と判定された試料を中和抗体アッセイに供した。ベリムマブと BLyS の結合に対する ADA による中和の可能性を検討するため、ECL による中和抗体アッセイを開発した。BLyS、BLyS 受容体 3（BR3:Fc）（3 つの BLyS 受容体のうちの 1 つ）及びベリムマブを用いた。血清試料をベリムマブで処理し、ADA をベリムマブと結合させる。次に、BLyS-TAG を添加し、非中和のベリムマブと結合させる。処理後の血清試料

を、ストレプトアビジン被覆上にビオチン化 BR3:Fc が捕捉されているアッセイプレートに添加し、加電圧により生成する ECL シグナルを測定した。

中和抗体アッセイでは、各投与後試料を、同一被験者のベースライン時の試料（ベースライン時の試料がない場合は、陰性対照）と比較した。ベースライン時試料（又は陰性対照）と比較した投与後試料の ECL シグナルの増加率が 29%以上であった場合、その試料中の ADA は中和作用を有すると判定した。血清中ベリムマブ非共存下での LOD は 0.4 µg/mL であった。ベリムマブ濃度が 0.25 µg/mL では、LOD は 2 µg/mL となった。分析が干渉されるため、中和抗体アッセイは、ベリムマブ濃度が 1 µg/mL を超える試料では実施しなかった。

2.7.2.4.1.5. BEL113750 試験における免疫原性分析法

2.7.2.4.1.5.1. スクリーニング及び確認アッセイ（2012N151358_01）

ADA の検出力を向上させるため、2.7.2.4.1.4.1.で示したブリッジングアッセイを改良した。

2.7.2.4.1.5.1.1. スクリーニングアッセイ（アッセイ A）

第一段階のスクリーニングアッセイとして、ECL によるブリッジングアッセイを用いた。ベリムマブを ADA の捕捉試薬かつ検出試薬として用いた。血清試料を酸処理し、血清中 ADA-ベリムマブ複合体を解離させた。次に、試料をビオチン化ベリムマブ（捕捉試薬）及び SULFO-TAG 標識ベリムマブ（検出試薬）共存下で中和し、ストレプトアビジン被覆したプレートに結合させ、加電圧により生成する ECL シグナルを測定した。

スクリーニングアッセイ、確認アッセイのいずれでも、陽性対照としてサルで産生されたベリムマブに対するポリクローナル抗体を用いた。実試料と陰性対照の ECL シグナルの比がカットポイント（1.154）以上である場合、その実試料を陽性の可能性があると判定した。

ベリムマブ非共存下でのスクリーニングアッセイの LOD は 0.1 µg/mL であり、ベリムマブ濃度 500 µg/mL 共存下においてもその検出力に変化はなかった。

2.7.2.4.1.5.1.2. 確認アッセイ（アッセイ B）

確認アッセイ（第 2 段階）として、ベリムマブ濃度 30 µg/mL 共存下においてアッセイ A と同じ手順で評価した。

ベリムマブ共存下での対数変換シグナルの減少率が、カットポイント（20.383%）以上であった場合にその試料を ADA 陽性と判定した。

確認アッセイの LOD は、ベリムマブ非共存下では 0.1 µg/mL であり、ベリムマブ濃度 500 µg/mL 共存下においてもその検出力に変化はなかった。

2.7.2.4.1.5.2. 中和抗体アッセイ（2013N168804_00）

第 2 段階の確認アッセイで陽性と判定された試料を中和抗体アッセイに供した。BLyS、BLyS 受容体 3（BR3:Fc）（3 つの BLyS 受容体のうちの 1 つ）及びベリムマブを用いた。血清試料をベリムマブで処理し、ADA をベリムマブと結合させた。次に、BLyS-TAG を添加し、非中和のベリムマブと結合させる。処理後の血清試料を、ビオチン化 BR3:Fc の捕捉さ

れたストレプトアビジン被覆アッセイプレートに添加し、加電圧により生成する ECL シグナルを測定した。

中和抗体アッセイでは、各投与後試料の ECL シグナルを陰性対照の ECL シグナルで標準化して Relative light unit（RLU）として評価した。SLE 患者において RLU が 181.5%以上であった場合、その試料中の ADA は中和作用を有すると判定した。血清中ベリムマブ非共存下での LOD は 0.39 µg/mL であった。ベリムマブ濃度が 0.06 µg/mL では、LOD は 2 µg/mL となった。

2.7.2.4.1.6. 第 I 相試験の免疫原性の結果

日本人健康成人 16 例を対象にした BEL116119 試験において、200 mg のベリムマブを静脈内又は皮下に単回投与後、抗ベリムマブ抗体陽性を示した被験者はいなかった。また、日本人 SLE 患者 12 例を対象にした BEL114243 試験においても、ベリムマブ 1 及び 10 mg/kg を単回静脈内投与したとき（各 4 例）、抗ベリムマブ抗体陽性を示した被験者はいなかった。

一方、ベリムマブ 1、4、10 及び 20 mg/kg を外国人 SLE 患者に単回及び 2 回投与した LBSL01 試験において、ベリムマブ投与群の被験者 57 例中 2 例で抗ベリムマブ抗体陽性であった。被験者 1 例（20 mg/kg の 2 回投与コホート）は投与後 77 日に抗ベリムマブ抗体陽性を示したが、中和抗体ではなかった。もう 1 例の被験者（1 mg/kg の単回投与コホート）は投与後 14、28 及び 56 日に抗ベリムマブ抗体陽性を示し、そのすべてが中和抗体であった。これら 2 例の被験者の血清中ベリムマブ濃度は、他の被験者から予測される値の約 1/3.5～1/2 であった。これら 2 例の被験者において、治験薬との因果関係がある有害事象は発現せず、アレルギー反応又は過敏症反応を示す有害事象も認められなかった。

2.7.2.4.2. 自己抗体アッセイ

第 III 相試験（BEL110751、BEL110752 及び BEL113750 試験）で採取した血清試料について抗 dsDNA 抗体を測定した。測定は [redacted] 社（米国）で行い、酵素免疫測定（ELISA）法を用いた。定量範囲は、BEL110751 及び BEL110752 試験では 30～200 IU/mL、BEL113750 試験では、6～15000 IU/mL であった。

2.7.2.4.3. BLyS の測定

第 I 相試験（BEL114243）、第 II 相試験（LBSL02）、第 III 相試験（BEL110751 及び BEL110752、BEL113750）及び長期投与試験（BEL112233 及び BEL116027）で採取した血清試料について BLyS 濃度を測定した。

2.7.2.4.3.1. LBSL02 試験の BLyS アッセイ（TR-06-09-064）

LBSL02 における BLyS 測定には、マウスモノクローナル抗体 3D4 の Fab 断片を被覆した 96 ウェルプレートへの結合を利用する ELISA 法を用いた。血漿中の BLyS をプレート上に捕捉した後、HRP 標識ヤギ抗 BLyS ポリクローナル抗体を添加した。過酸化水素存在下で TMB を添加し、HRP 活性により発生した色素の吸光度を測定した。本アッセイの適格性確認試験では、未希釈血漿中の LLQ は 0.858 ng/mL、LOD は 0.3 ng/mL であった。

2.7.2.4.3.2. BEL110751、BEL110752 及び BEL114243 試験の BLyS アッセイ（TR-06-08-032、TR-06-09-021、TR-06-10-035）

第 III 相試験（BEL110751 及び BEL110752 試験）及び日本人第 I 相試験（BEL114243 試験）の BLyS の分析法は、ビオチン化 3D4 Fab 及びストレプトアビジン被覆プレートを用いたこと以外、2.7.2.4.3.1.の方法と同じである。本アッセイは、適格性確認及びバリデーション試験を実施した。本アッセイの未希釈血漿中の LLQ は 0.5 ng/mL であった。再現性（%CV）は 10.9%以下、真度（%Bias）は 0.4～3.2%であった。ヒト血清中 BLyS は、-20°C 保管時には 6 ヵ月、室温及び 4°C では 1 日間安定であった。

試料中のベリムマブは、低濃度（500 ng/mL）でも、BLyS 検出能に干渉する。臨床試験で、ベリムマブを投与中の患者血液中には極めて高い濃度のベリムマブが含まれているため、投与期間中の遊離 BLyS 濃度は正確に評価できなかった。

2.7.2.4.3.3. BEL113750、BEL112233 試験の BLyS アッセイ（2013N168684_00）

第 III 相試験（BEL113750 試験）及び長期投与試験（BEL112233 試験）の BLyS の分析法は、2.7.2.4.3.2.の方法と同じである。本アッセイは、バリデーション試験を実施した。未希釈血清中の LLQ は 3.84 ng/mL であった。再現性（%CV）は 18.79%以下、真度（%Bias）は 10.83～24.95%であった。

2.7.2.4.4. B 細胞サブセットの測定

第 II 相試験（LBSL02 試験）及び第 III 相試験（BEL110751 及び BEL113750 試験）で採取した血液試料について、B 細胞サブセットを測定し、B 細胞に対するベリムマブの影響を調べた。LBSL02 試験では [redacted] 社（米国）、BEL110751 及び BEL113750 試験では [redacted] 社（米国、英国の 2 施設）で実施した。

2.7.2.4.4.1. LBSL02 試験の B 細胞サブセットアッセイ

LBSL02 試験の B 細胞サブセット測定には、血液中におけるリンパ球細胞表面の B 細胞サブセット抗原を特異的標識抗体にて染色するフローサイトメトリー分析を用いた。測定機器として 4 色 FACS Calibur（Becton Dickinson 社）、B 細胞サブセットの特異的抗体として蛍光標識した CD19、CD20、CD45、CD38、CD27、CD138 及び CD69 のモノクロナール抗体を用いた。

2.7.2.4.4.2. BEL110751 及び BEL113750 試験の B 細胞サブセットアッセイ

BEL110751 及び BEL113750 試験では、血液中におけるリンパ球細胞表面の B 細胞サブセット抗原を特異的標識抗体にて染色するフローサイトメトリーにより分析した。測定機器として 6 色 FACS Canto II（Becton Dickinson 社）、B 細胞サブセットの特異的抗体として蛍光標識した CD19、CD20、CD38、CD27、CD138 及び CD69 のモノクロナール抗体を用いた。

2.7.2.5. 付録

表 2.7.2.5-1 臨床薬理の評価を行った試験の一覧表

試験番号	試験の種類	試験の目的	試験のデザイン	被験者の種類	被験者数（男／女）年齢（範囲）	投与方法	試験の進行状況 報告書の種類	試験報告書添付場所
BEL116119	第 I 相、安全性、忍容性、PK	静脈内及び皮下投与したときの PK、安全性、忍容性	非盲検、無作為化、並行群間比較、単回投与	日本人健康成人男性	16 例（16/0）21-51 歳	ベリムマブ 200 mg、静脈内又は皮下に単回投与	完了 完全な報告書	5.3.3.1
BEL114243	第 I 相、安全性、忍容性、PK、PD	安全性、忍容性、PK、PD、疾患活動性への影響の検討	多施設共同、無作為化、単盲検、プラセボ対照、用量漸増	日本人 SLE 患者	12 例（1/11）24-67 歳	ベリムマブ 1、10 mg/kg 又はプラセボ；静脈内投与；単回投与	完了 完全な報告書	5.3.3.2
LBSL01	第 I 相、安全性、忍容性、PK、PD	安全性、忍容性、免疫原性、PK、PD、疾患活動性への影響の検討	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増	SLE 患者	70 例（6/64）22-80 歳	ベリムマブ 1、4、10、20 mg/kg 又はプラセボ；静脈内投与；単回又は 2 回投与（21 日間隔）	完了 完全な報告書	5.3.3.2
LBSL02	第 II 相、安全性、忍容性、有効性	安全性、忍容性、有効性	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量設定	活動性の SLE 患者（SELENA SLEDAI スコアで 4 以上、安定した SLE 治療計画、自己抗体が測定された経歴）	449 例（30/419）20-75 歳	ベリムマブ 1、4、10 mg/kg 又はプラセボ；静脈内投与；第 0、14、28 日に投与し、以降は 28 日毎に 52 週間反復投与	完了 完全な報告書	5.3.5.1
BEL110751 (HGS1006-C1056)	第 III 相、有効性、安全性、忍容性	有効性、安全性、忍容性、患者 QOL への影響	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照	活動性の SLE 患者（SELENA SLEDAI スコアで 6 以上、安定した SLE 治療計画、ANA 及び／又は抗 ds-DNA 抗体陽性）	819 例（55/764）18-73 歳	ベリムマブ 1、10 mg/kg 又はプラセボ；静脈内投与；第 0、14、28 日に投与し、以降は 28 日毎に 72 週間反復投与	完了 完全な報告書	5.3.5.1

試験番号	試験の種類	試験の目的	試験のデザイン	被験者の種類	被験者数（男／女）年齢（範囲）	投与方法	試験の進行状況報告書の種類	試験報告書添付場所
BEL110752 (HGS1006-C1057)	第 III 相、有効性、安全性、忍容性	有効性、安全性、忍容性、患者 QOL への影響	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照	活動性の SLE 患者（SELENA SLEDAI スコアで 6 以上、安定した SLE 治療計画、ANA 及び／又は抗 ds-DNA 抗体陽性）	865 例（44/821）18-71 歳	ベリムマブ 1、10 mg/kg 又はプラセボ；静脈内投与；第 0、14、28 日に投与し、以降は 28 日毎に 48 週間反復投与	完了 完全な報告書	5.3.5.1
BEL113750	第 III 相、有効性、安全性、忍容性	有効性、安全性、忍容性、プラセボとの比較（他の疾患活動性マーカー、経口ステロイドの減量、自己免疫反応のマーカー、安全性および忍容性、薬物動態に及ぼす影響）	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照	北東アジアの活動性の SLE 患者（SELENA SLEDAI スコアで 8 以上、安定した SLE 治療計画、ANA 又は抗 ds-DNA 抗体陽性）	705 例（49/656）18-70 歳	ベリムマブ 10 mg/kg 又はプラセボ；静脈内投与；第 0、14、28 日に投与し、以降は 28 日毎に 48 週間反復投与	完了 完全な報告書	5.3.5.1

SLE = 全身性エリテマトーデス、PK = 薬物動態、PD = 薬力学、ANA = 抗核抗体

表 2.7.2.5-2　臨床薬理試験の成績の要約

試験番号	試験の目的	試験のデザイン	被験者数（男／女） 年齢（範囲） 被験者の種類	投与方法	パラメータの幾何平均値（95%信頼区間）			試験報告書添付場所
					Cmax (μg/mL)	AUC(0-inf) (μg.day/mL)	t1/2 β (day)	
BEL116119	静脈内及び皮下投与したときのPK、安全性、忍容性	非盲検、無作為化、並行群間比較、単回投与	16 例（16/0） 21-51 歳 日本人健康成人男性	ベリムマブ 200 mg、凍結乾燥製剤、静脈内投与、単回投与	62.9 (54.6, 72.5)	1206 (1018, 1428)	17.7 (14.5, 21.6)	5.3.3.1
				ベリムマブ 200 mg、液剤のプレフィルドシリンジ、皮下投与、単回投与	26.0 (19.9, 33.9)	1025 (771.5, 1362)	15.9 (11.4, 22.4)	
BEL114243	安全性、忍容性、PK、PD、疾患活動性への影響の検討	多施設共同、無作為化、単盲検、プラセボ対照、用量漸増	12 例（1/11） 24-67 歳 日本人 SLE 患者	ベリムマブ 1 mg/kg、静脈内投与、単回投与	20.2 (15.3, 26.8)	215.1 (165.3, 280.1)	12.4 (8.6, 17.8)	5.3.3.2
				ベリムマブ 10 mg/kg、静脈内投与、単回投与	222.6 (193.5, 256.1)	2813.9 (2104.4, 3762.5)	15.7 (9.7, 25.5)	
LBSL01	安全性、忍容性、免疫原性、PK、PD、疾患活動性への影響の検討	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増	70 例（6/64） 22-80 歳 SLE 患者	ベリムマブ 1 mg/kg、静脈内投与、単回投与	22.3 ± 4.2	156 ± 46	8.5 ± 2.2	5.3.3.2
				ベリムマブ 4 mg/kg、静脈内投与、単回投与	81.2 ± 24.6	629 ± 258	9.9 ± 2.2	
				ベリムマブ 10 mg/kg、静脈内投与、単回投与	192.4 ± 34.9	1510 ± 315	10.6 ± 2.9	
				ベリムマブ 20 mg/kg、静脈内投与、単回投与	523.9 ± 293.7	3384 ± 1424	11.3 ± 3.0	
				ベリムマブ 1 mg/kg、静脈内投与、2 回投与（21 日間隔）	20.6 ± 3.0	148 ± 30	9.7 ± 1.3	
				ベリムマブ 4 mg/kg、静脈内投与、2 回投与（21 日間隔）	105.4 ± 28.0	729 ± 145	9.9 ± 3.0	
				ベリムマブ 10 mg/kg、静脈内投与、2 回投与（21 日間隔）	240.7 ± 41.7	1849 ± 355	9.6 ± 2.2	
				ベリムマブ 20 mg/kg、静脈内投与、2 回投与（21 日間隔）	368.1 ± 93.5	3221 ± 781	14.1 ± 5.3	

LBSL01 のみ、算術平均値（±SD）

表 2.7.2.5-3　ベリムマブの母集団 PK 解析（HGS1006-POPPK）の要約

パラメータ	パラメータの記述	母集団推定値	精度（%RSE）
CL (mL/day)	THETA(1)	215	1.95
Effect of BWT on CL	x (BWT/66.3)$^{THETA(5)}$	0.506	11.1
Effect of BCCL on CL	x (BCCL/79.9)$^{THETA(8)}$	0.217	11.3
Effect of SPUS on CL	x (1+ THETA(9))	0.143	35.2
Effect of ACEI on CL	x (1+ THETA(11))	0.0851	21.4
Effect of STDY=LBSL01 on CL	x (1+ THETA(12))	0.949	6.90
Effect of STDY=LBSL02 on CL	x (1+ THETA(13))	0.717	4.10
Effect of STER on CL	x (1+ THETA(17))	0.0603	22.7
Effect of BALB on CL	x (BALB/4.0)$^{THETA(19)}$	-0.829	9.49
Effect of BIGG on CL	x (BIGG/1480)$^{THETA(20)}$	0.322	6.96
V1 (mL)	THETA(2)	2560	0.961
Effect of BWT on V1	x (BWT/66.3)$^{THETA(6)}$	1.14	7.38
Effect of BBMI on V1	x (BBMI/25.1)$^{THETA(7)}$	-0.616	15.7
Effect of BHGB on V1	x (BHGB/12.4)$^{THETA(10)}$	-0.291	23.3
Effect of STDY=LBSL01 on V1	x (1+ THETA(14))	0.366	12.7
Effect of STDY=LBSL02 on V1	x (1+ THETA(15))	0.269	6.69
Effect of BWBC on V1	x (BWBC/5.6)$^{THETA(18)}$	-0.0810	20.0
Q (mL/day)	THETA(3)	459	10.8
V2 (mL)	THETA(4)	2730	4.03
Effect of RDOS on V2	x (RDOS/10)$^{THETA(16)}$	0.379	8.34
個体間変動			
ω^2_{CL}	OMEGA(1,1)	0.0699	6.27
ω^2_{V1}	OMEGA(2,2)	0.0398	28.4
$\omega^2_{CL/V1}$	OMEGA(2,1)	0.0261	17.3
ω^2_{V2}	OMEGA(3,3)	0.0969	35.2
残差変動			
$\sigma^2_{proportional}$	SIGMA(1)	0.0887	4.01
$\sigma^2_{additive}$	SIGMA(2)	0.0139	32.8

V1：中央コンパートメントの分布容積、CL：クリアランス、V2：末梢コンパートメントの分布容積、Q：コンパートメント間のクリアランス、BWT：ベースライン時の体重、BCCL：ベースライン時の CLcr、SPUS：ベースライン時の尿蛋白値のグループ、BALB：ベースライン時のアルブミン値、BIGG：ベースライン時の IgG 値、ACEI：ベースライン時のアンジオテンシン変換酵素阻害薬の併用の有無、STDY：臨床試験コード、STER：ステロイド使用の有無、BBMI：ベースライン時の BMI、BHGB：ベースライン時のヘモグロビン値、BWBC：ベースライン時の白血球数、RDOS：用量群

*%RSE：推定値の相対標準誤差(%) = 標準誤差/母集団推定値*100

Data source: HGS1006-POPPK, Table4-10

表 2.7.2.5-4　ベリムマブの母集団 PK 解析（2016N291332_00）の要約

パラメータ	パラメータの記述	母集団推定値	精度（% RSE）
CL (mL/day)	THETA(1)	217	1.56
Effect of BWT on CL	x (BWT/66.3)$^{THETA(5)}$	0.500	5.80
Effect of BCCL on CL	x (BCCL/79.9)$^{THETA(8)}$	0.229	10.3
Effect of SPUS on CL	x (1+ THETA(9))	0.134	34.4
Effect of ACEI on CL	x (1+ THETA(11))	0.0871	20.5
Effect of STDY=LBSL01 on CL	x (1+ THETA(12))	0.923	6.87
Effect of STDY=LBSL02 on CL	x (1+ THETA(13))	0.696	3.91
Effect of STER on CL	x (1+ THETA(17))	0.0553	21.7
Effect of BALB on CL	x (BALB/4.0)$^{THETA(19)}$	-0.865	8.53
Effect of BIGG on CL	x (BIGG/1480)$^{THETA(20)}$	0.305	7.18
V1 (mL)	THETA(2)	2611	0.925
Effect of BWT on V1	x (BWT/66.3)$^{THETA(6)}$	1.12	4.70
Effect of BBMI on V1	x (BBMI/25.1)$^{THETA(7)}$	-0.608	10.6
Effect of BHGB on V1	x (BHGB/12.4)$^{THETA(10)}$	-0.290	23.0
Effect of STDY=LBSL01 on V1	x (1+ THETA(14))	0.346	13.1
Effect of STDY= LBSL02 on V1	x (1+ THETA(15))	0.250	6.96
Effect of BWBC on V1	x (BWBC/5.6)$^{THETA(18)}$	-0.0830	19.8
Q (mL/day)	THETA(3)	452	7.39
V2 (mL)	THETA(4)	2727	3.98
Effect of RDOS on V2	x (RDOS/10)$^{THETA(16)}$	0.385	7.86
個体間変動			
ω^2_{CL}	OMEGA(1,1)	0.0712	6.03
ω^2_{V1}	OMEGA(2,2)	0.0411	27.0
$\omega^2_{CL/V1}$	OMEGA(2,1)	0.0276	16.6
ω^2_{V2}	OMEGA(3,3)	0.0958	34.1
残差変動			
$\sigma^2_{proportional}$	SIGMA(1)	0.0877	3.94
$\sigma^2_{additive}$	SIGMA(2)	0.0143	33.0

V1：中央コンパートメントの分布容積、CL：クリアランス、V2：末梢コンパートメントの分布容積、Q：コンパートメント間のクリアランス、BWT：ベースライン時の体重、BCCL：ベースライン時の CLcr、SPUS：ベースライン時の尿蛋白値のグループ、BALB：ベースライン時のアルブミン値、BIGG：ベースライン時の IgG 値、ACEI：ベースライン時のアンジオテンシン変換酵素阻害薬の併用の有無、STDY：臨床試験コード、STER：ステロイド使用の有無、BBMI：ベースライン時の BMI、BHGB：ベースライン時のヘモグロビン値、BWBC：ベースライン時の白血球数、RDOS：用量群

%RSE：推定値の相対標準誤差(%) = 標準誤差/母集団推定値*100

Data source: 2016N291332_00, Table3

表 2.7.2.5-5　ベリムマブの PK に及ぼす共変量の影響（2016N291332_00）

共変量	影響を受ける PK パラメータ	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
体重	CL	↓ 16%	↑ 30%
	V1	↓ 32%	↑ 79%
BMI	V1	↑ 20%	↓ 26%
アルブミン	CL	↑ 21%	↓ 11%
IgG	CL	↓ 17%	↑ 19%
CLcr	CL	↓ 13%	↑ 11%
尿蛋白	CL	↑ 13%（≥ 2 g/24 hr）*	

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、IgG：免疫グロブリン G、CLcr：クレアチニンクリアランス
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
Data Source: 2016N291332_00 Section5.2

2.7.3 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
AIA	アフリカ系の子孫又はアメリカ先住民の子孫
ANA	抗核抗体
ANCOVA	共分散分析
AUC	血清中濃度－時間曲線下面積
BILAG	British Isles Lupus Assessment Group
BLyS	B リンパ球刺激因子
BMI	Body mass index
CI	信頼区間
CRP	C reactive protein
EQ-5D	EuroQol five dimension self-repored health state questionnaire
FACIT-F	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue Scale
GSK	GlaxoSmithKline
HGS	Human Genome Sciences
HIV	ヒト免疫不全ウイルス
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
IgE	免疫グロブリン E
IgG	免疫グロブリン G
IgM	免疫グロブリン M
LLN	基準値下限
LOCF	Last observation carried forward
MITT	Modified Intention-to-Treat
Modified HAQ	Modified Health Assessment Questionnaire
NA	該当せず
NC	算出不能
NEA	北東アジア人
NR	算出せず
NS	統計学的有意差なし
NSAID	非ステロイド性抗炎症薬
PD	薬力学
PGA	医師による全般的評価
PK	薬物動態
QOL	生活の質
SD	標準偏差
SE	標準誤差
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

略号（略称）	内容
SRI	SLE Responder Index
TNF	腫瘍壊死因子
ULN	基準値上限
VAS	Visual Analogue Scale
WOCF	Worst Observation Carried Forward
抗 dsDNA 抗体	抗 2 本鎖 DNA 抗体
抗 Sm 抗体	抗 Smith 抗体
抗 SS-A 抗体	Anti-Ro antibody
抗 SS-B 抗体	Anti-La antibody
抗 RNP 抗体	Anti-ribonucleoprotein antibody

2.7.3. 臨床的有効性

2.7.3.1. 背景及び概観

2.7.3.1.1. 有効性及び／又は安全性の評価に用いた臨床試験

全身性エリテマトーデス（SLE）患者を対象としたベリムマブ静脈内投与の臨床開発は、海外第 I 相の LBSL01 試験（2.7.2.2.1.2.2.2.）から開始した。この LBSL01 試験の結果に基づき SLE 患者を対象に有効性を評価した海外第 II 相の LBSL02 試験（用量設定試験）を実施した。その後、海外第 III 相の BEL110751 試験（旧番号：HGS1006-C1056）を北米／中米及び欧州で、BEL110752 試験（旧番号：HGS1006-C1057）をアジア太平洋地域／南米及び東欧で実施した。更に、日本人 SLE 患者を対象とした第 I 相の BEL114243 試験（2.7.2.2.1.2.2.1.）を実施後、北東アジア（日本、韓国及び中国）で第 III 相の BEL113750 試験を実施した。第 II 相及び第 III 相試験で二重盲検下の投与を完了した被験者は、オープンラベルでベリムマブの長期継続投与を受けることが可能であった。第 II 相の長期継続投与試験は BEL112626 試験（旧番号：LBSL99）、第 III 相の長期継続投与試験は BEL114333 試験、BEL113750 試験オープンラベル期、BEL112233（旧番号：HGS1006-C1066）、BEL112234（旧番号：HGS1006-C1074）であった。

上記試験のうち、第 I 相試験を除く第 II 相及び第 III 相試験をベリムマブ静脈内投与の有効性を検討した試験として表 2.7.3.1-1 に示す。各試験の試験デザインを 2.7.3.1.2.に、個々の試験結果の要約を 2.7.3.2.に示す。

表 2.7.3.1-1　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。

有効性を検討した試験のうち、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第 III 相二重盲検の 3 試験（BEL110751、BEL110752 及び BEL113750 試験）を、有効性を評価した主要な試験と位置づけた。これら第 III 相試験を通しての結果の比較を 2.7.3.3. に記載する。2.7.3.3.では、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 試験はプラセボ iv 群を対照として有効性を評価しており、第 III 相試験のデザイン設定の根拠となった有用な情報が得られた試験である。しかし、LBSL02 試験と第 III 相試験のデザインには大きな相違点（被験者集団、主要評価項目、SLE の標準治療の規定等）があり、特に SLE の標準治療の規定の違いは主要評価項目の結果に影響があると考えられる。これらの点を考慮し、BEL110751 及び BEL110752 試験の併合データには加えず、LBSL02 試験の有効性は第 III 相試験とは別に評価した。本概括評価では 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中心に 2.7.3.3.にまとめた。

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が、有効性の結果も一部得られている。長期継続投与試験はベリムマブの継続提供及び長期投与における安全性の確認を主たる目的とした試験のため、対照群は設定していな

い。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 2.7.3.3.2.4.で提示する。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。

本概要で有効性のデータを提示した試験について、有効性の解析対象とした被験者数を表 2.7.3.1-2 に示す。

表 2.7.3.1-2　有効性の解析対象とした被験者数

試験番号（相）	投与例数				
	プラセボ iv 群	ベリムマブ 1 mg/kg-iv 群	ベリムマブ 4 mg/kg-iv 群	ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群	合計
LBSL02（II）	113	114	111	111	449
BEL110751（III）[1]	275	271	-	273	819
BEL110752（III）	287	288	-	290	865
BEL110751+BEL110752 試験併合[2]	562	559	-	563	1684
BEL113750（III）	226	-	-	451	677
日本人部分集団	21	-	-	39	60
BEL112233（IIIb、長期継続投与）	-	-	-	268[3]	268
BEL112234（IIIb、長期継続投与）	-	-	-	735[3]	735
BEL112626（IIb、長期継続投与）	-	-	-	296	296

注: 有効性の解析対象として MITT 集団の例数を提示する
1: 52 週時の結果として、中間解析データと最終解析データの 2 種類が存在する。中間解析後にプラセボ iv 群の 1 例の評価が変更され、最終解析時にデータが更新された。個々の試験結果としては最終解析データを提示するが、最終解析データが存在しない解析については中間解析データを提示する。
2: 2010 年の米国及び欧州の承認申請時に実施（BEL110752 試験の 52 週時の結果は中間解析データを利用）。
3. 治験実施計画書作成時点では、先行試験で 1 又は 10 mg/kg の投与を受けていた被験者は同用量を継続することとし、プラセボの投与を受けていた被験者は 10 mg/kg を投与することとした。その後治験実施計画書を改訂し、1 mg/kg の投与を受けていた被験者は 10 mg/kg に増量した。

2.7.3.1.2.　試験デザイン

本項では、臨床データパッケージに含めた 8 試験の試験デザインをまとめた。

2.7.3.1.2.1.　第 II 相試験

2.7.3.1.2.1.1.　LBSL02 試験

米国及びカナダで実施した LBSL02 試験（無作為化 476 例、治験薬投与 449 例）は、疾患活動性を有する SLE 患者を対象とするベリムマブの第 II 相、無作為化、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、52 週間の用量設定試験であった。LBSL02 試験は、SLE 患者に 3 用量（1.0、4.0 又は 10.0 mg/kg）のベリムマブを静脈内投与したときの安全性、忍容性及び有効性を評価することを目的として計画した。

米国リウマチ学会（ACR）基準に基づき SLE と臨床診断され [Tan, 1982]、スクリーニング時に Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment SLE Disease Activity Index（SELENA SLEDAI）スコア 4 点以上、かつ自己抗体の陽性歴のある 18 歳以上の被験

者を組み入れ対象とした（表 2.7.3.1-3）。なお、スクリーニング時に自己抗体が陽性である必要はなかった。

試験デザインを図 2.7.3.1-1 に示す。被験者をスクリーニング時の SELENA SLEDAI スコア（4～7 点 vs. 8 点以上）で層別し、4 つの投与群のいずれかに無作為に割り付けた。4 つの投与群とは実薬群 3 群及びプラセボ iv 群 1 群であり、いずれの群でも標準治療に治験薬を追加投与した。全被験者に対し、治験薬を Day 0（初回投与日）、14 及び 28、それ以降は 28 日ごとに 52 週間投与した。52 週間の治療期を完了した被験者は、24 週間の継続投与期で引き続き試験を継続することが可能であった。継続投与期では、全被験者に対し、治療期の最終投与 4 週間後から 4 週ごとにベリムマブを投与した。治療期にプラセボを投与された被験者には 10 mg/kg を投与した。治療期に実薬を投与されたが十分な反応が得られなかったか、又は最高用量の投与により治療効果が高まる可能性があると医師が判断した被験者には 10 mg/kg を投与した。治療期に実薬を投与され十分な反応が得られた被験者には、最初に割り付けた用量を継続投与可能とした。

継続投与期の完了時に、被験者は継続投与試験である BEL112626 試験（2.7.3.1.2.3.1.）への参加を選択できた。長期継続試験では、全被験者に対し、継続投与期の最終投与 4 週間後からベリムマブ 10 mg/kg を投与した。継続投与期又は BEL112626 試験に移行しない被験者は、52 週間の投与終了又は継続投与期終了の 8 週後及び 24 週後に追跡調査のために来院することとした。

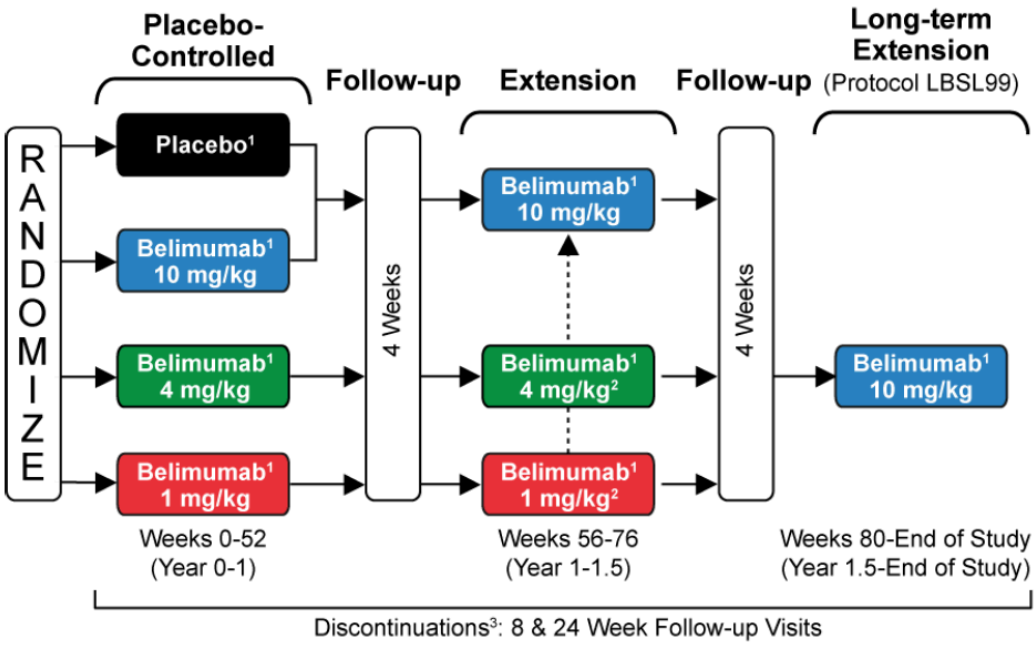


図 2.7.3.1-1　　試験デザイン（LBSL02 試験）

1. いずれの群も標準治療を併用した。
2. 各治験責任医師の判断により、ベリムマブの投与量を 10 mg/kg まで増量することができた。
3. .投与を中止した被験者、継続投与期又は長期継続投与試験に移行しなかった被験者は 8 及び 24 週フォローアップ時に来院することとした。

2.7.3.1.2.2. 第 III 相試験

2.7.3.1.2.2.1. BEL110751 試験

欧州、北米及びラテンアメリカで実施した BEL110751 試験（無作為化 826 例、治験薬投与 819 例）は、臨床的及び血清学的に疾患活動性を有する SLE の被験者を対象にベリムマブの有効性及び安全性を評価した第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、76 週間の試験であった。

ACR 基準に基づき SLE と臨床診断され、スクリーニング時に SELENA SLEDAI スコア 6 点以上、かつ抗核抗体（ANA）又は抗 2 本鎖 DNA 抗体（抗 ds-DNA 抗体）が 2 回陽性（少なくともスクリーニング期の 1 回を含む）の 18 歳以上の被験者を組み入れ対象とした（表 2.7.3.1-3）。

試験デザインを図 2.7.3.1-2 に示す。標準的な SLE 治療に加え、被験者を 1:1:1 の比で 3 群（ベリムマブ 1 mg/kg-iv 群、10 mg/kg-iv 群又はプラセボ iv 群。いずれの群も静脈内投与）のうちの 1 群に無作為化割り付けした。無作為化の層別因子はスクリーニング時の SELENA SLEDAI スコア（6～9 点 vs. 10 点以上）、スクリーニング時の尿蛋白（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］とした。治験薬は Day 0（初回投与日）、14、28、その後 28 日間隔で 72 週時まで投与した。また、中止例も含め全例が治験薬の最終投与 4 週後にフォローアップ来院をすることとした。有効性の主要評価は 52 週時点とし、その後も引き続き 76 週時（治験薬の最終投与 4 週後）まで有効性を評価した。72 週間の治療を完了した被験者は、治験責任医師の判断で長期継続投与試験［米国の被験者は BEL112233 試験（2.7.3.1.2.3.2.）、米国以外の被験者は BEL112234 試験（2.7.3.1.2.3.3.）］へ移行し同用量（ただし、プラセボ iv 群の被験者はベリムマブ 10 mg/kg 投与に切り替え）での投与継続が可能であった。中止例及び 72 週間の治療を完了したが継続試験に移行しなかった被験者は、治験薬の最終投与 8 週後にもフォローアップ来院をすることとした。

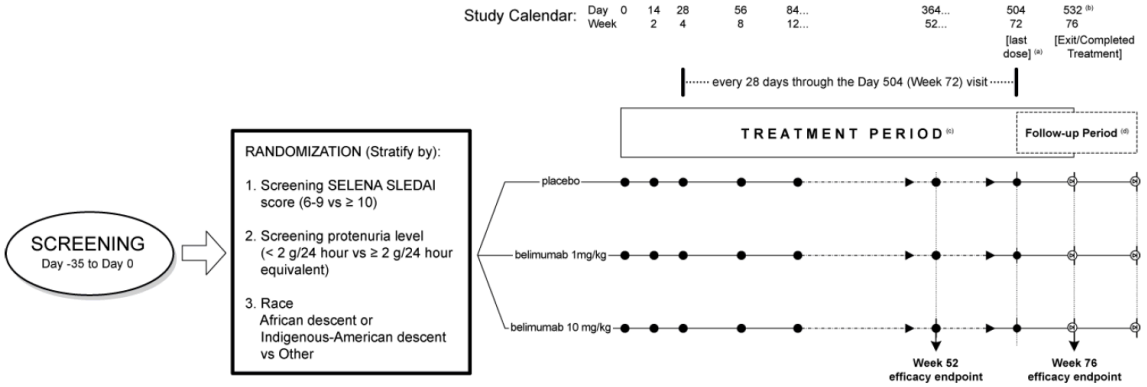


図 2.7.3.1-2　　試験デザイン（BEL110751 試験）

(a) 継続試験に移行しない被験者の治験薬の最終投与は Day 504（72 週時）来院時とした。
(b) 継続試験に移行する被験者の治験薬の Day 532（76 週時）の投与は、継続試験の初回投与（Day 0）とした。継続試験に移行しない被験者の Day 532（76 週時）は、最終来院日とした。
(c) 治療期は、72 週間の治験薬投与期間［Day 0～504（72 週時）］及び 76 週フォローアップ来院時（治験薬最終投与 4 週後）までとした。
(d) 継続試験に移行しない被験者のフォローアップ期間には、治験薬最終投与（Day 504、72 週時）の 4 及び 8 週後も含めた。

2.7.3.1.2.2.2.　　BEL110752 試験

アジア太平洋地域、ラテンアメリカ及び欧州の 13 ヵ国で実施した BEL110752 試験（無作為化 867 例、治験薬投与 865 例）は、臨床的及び血清学的に疾患活動性を有する SLE の被験者を対象にベリムマブの有効性及び安全性を評価した第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、52 週間の試験であった。

ACR 基準に基づき SLE と臨床診断され、スクリーニング時に SELENA SLEDAI スコア 6 点以上、かつ ANA 又は抗 ds-DNA 抗体が 2 回陽性（少なくともスクリーニング期の 1 回を含む）の 18 歳以上の被験者を組み入れ対象とした（表 2.7.3.1-3）。

試験デザインを図 2.7.3.1-3 に示す。標準的な SLE 治療に加え、被験者を 1:1:1 の比で 3 群（ベリムマブ 1 mg/kg-iv 群、10 mg/kg-iv 群又はプラセボ iv 群。いずれの群も静脈内投与）のうちの 1 群に無作為化割り付けした。無作為化の層別因子はスクリーニング時の SELENA SLEDAI スコア（6～9 点 vs. 10 点以上）、スクリーニング時の尿蛋白（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。治験薬は Day 0（初回投与日）、14、28、その後 28 日間隔で 48 週時まで投与した。また、中止例も含め全例が治験薬の最終投与 4 週後にフォローアップ来院をすることとした。有効性の主要評価は 52 週時点（治験薬の最終投与 4 週後）とした。48 週間の治療を完了した被験者は、治験責任医師の判断で長期継続投与試験である BEL112234 試験（2.7.3.1.2.3.3.）へ移行し同用量（ただし、プラセボ iv 群の被験者はベリムマブ 10 mg/kg 投与に切り替え）での投与継続が可能であった。中止例及び 48 週間の治療を完了したが継続試験に移行しなかった被験者は、治験薬の最終投与 8 週後にもフォローアップ来院をすることとした。

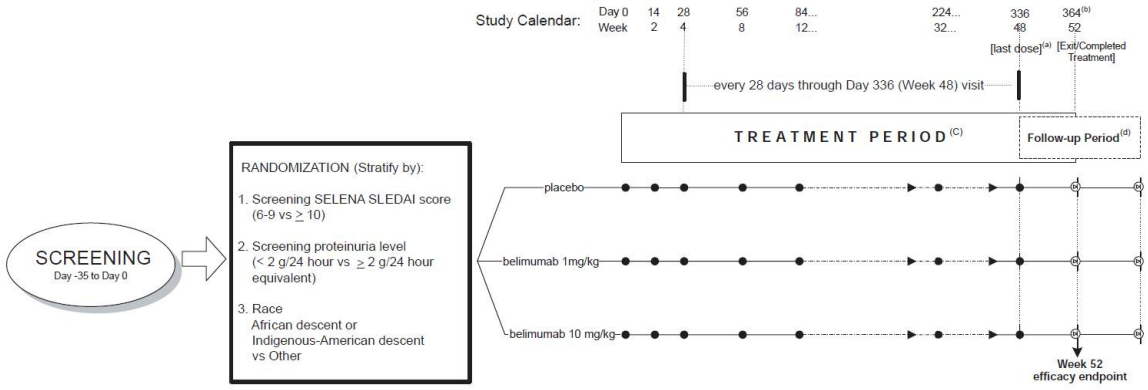


図 2.7.3.1-3　　試験デザイン（BEL110752 試験）

(a) 継続試験に移行しない被験者の治験薬の最終投与は Day 336（48 週時）来院時とした。
(b) 継続試験に移行する被験者の Day 364（52 週時）の投与は、継続試験の初回投与（Day 0）とした。継続試験に移行しない被験者の Day 364（52 週時）は、最終来院日とした。
(c) 治療期は、48 週間の治験薬投与期間［Day 0～336（48 週時）］及び 52 週目のフォローアップ来院時［Day 364（52 週時）］までとした。
(d) 継続試験に移行しない被験者のフォローアップ期間には、治験薬最終投与（Day 336、48 週時）の 4 及び 8 週後も含めた。

2.7.3.1.2.2.3.　　BEL113750 試験

北東アジア（日本、韓国、中国）で実施した BEL113750 試験（無作為化 707 例、治験薬投与 705 例）は、臨床的及び血清学的に疾患活動性を有する SLE の被験者を対象にベリムマブの有効性及び安全性を評価した第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、52 週間の試験であった。

ACR 基準に基づき SLE と臨床診断され、スクリーニング時に SELENA SLEDAI スコア 8 点以上、かつ ANA 又は抗 ds-DNA 抗体が 2 回陽性（少なくともスクリーニング期の 1 回を含む）の 18 歳以上の被験者を組み入れ対象とした（表 2.7.3.1-3）。

試験デザインを図 2.7.3.1-4 に示す。標準的な SLE 治療に加え、被験者を 2:1 の比で 2 群（ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群又はプラセボ iv 群。いずれの群も静脈内投与）のうちの 1 群に無作為化割り付けした。無作為化の層別因子はスクリーニング時の SELENA SLEDAI スコア（8～9 点 vs. 10 点以上）、補体（C3 及び／又は C4 低値 vs その他）及び国とした。二重盲検期には、治験薬を Day 0（初回投与日）、14、28、その後 28 日間隔で 48 週時まで投与した。有効性の主要評価は 52 週時点（治験薬の最終投与 4 週後）とした。48 週間の治療を完了した被験者（中国の被験者を除く）は、治験責任医師の判断で長期継続投与試験である BEL114333 試験（2.7.3.1.2.3.4.）へ移行しベリムマブ 10 mg/kg での投与継続が可能であった。中国の被験者は、本試験のオープンラベル期へ移行しベリムマブ 10 mg/kg での投与継続が可能であった。試験を中止した被験者、BEL114333 試験又は本試験のオープンラベル期に移行しない被験者は、最終投与から 8 週後及び 16 週後にフォローアップ来院をすることとした。

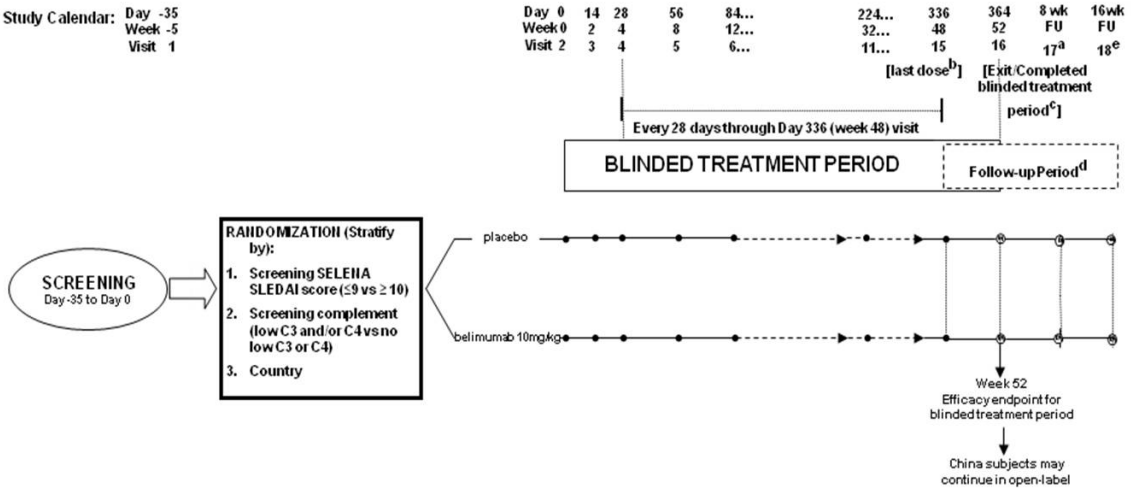


図 2.7.3.1-4　　試験デザイン（BEL113750 試験）

a. 中止した被験者又は BEL114333 試験又は本試験のオープンラベル期に移行しない被験者については、少なくとも治験薬最終投与 6 ヵ月後に免疫原性の評価（抗ベリムマブ抗体）を行う。
b. BEL114333 試験又は本試験のオープンラベル期に移行しない場合の治験薬最終投与。
c. BEL114333 試験又は本試験のオープンラベル期に移行しない場合の二重盲検期の最終評価時。本試験のオープンラベル期に移行する場合は、オープンラベル期の Day 0（初回投与日）となる。
d. BEL114333 試験又は本試験のオープンラベル期に移行しない場合、フォローアップ期を規定する。
e. 中止した被験者、BEL114333 試験又は本試験のオープンラベル期に移行しない被験者に対して実施する。

2.7.3.1.2.3.　　長期継続投与試験

2.7.3.1.2.3.1.　　BEL112626 試験

米国及びカナダで実施した BEL112626 試験（治験薬投与 296 例）は、LBSL02 試験（2.7.3.1.2.1.1.）で十分な反応性が得られた SLE の被験者を対象とした第 IIb 相、多施設共同、非盲検、長期継続投与試験であった。本試験はベリムマブの継続投与を提供し、SLE の被験者におけるベリムマブの長期安全性を評価するためにデザインされた。

LBSL02 試験の継続投与期を完了した被験者を組み入れ対象とし、更に継続投与期の Day 532 又は 476 の医師による全般的評価（PGA）でベースラインからの改善が認められていることとした。LBSL02 試験の最後の 30 日間～本試験の初回投与日の間に SLE Flare Index（SFI）による軽度／中等度又は重度の SLE flare が認められた被験者は除外することとした。しかし、この期間に軽度／中等度の SLE flare が認められた被験者で、Day 364 又は 0 と比較した Day 532 又は 476 のベリムマブの全般的な効果が SLE flare の影響よりも明らかに大きいと治験責任医師が判断した場合は、本試験への組入れを可能とした。

SLE の標準治療に加えてベリムマブ 10 mg/kg を 28 日ごとに静脈内投与した。初回投与は先行の LBSL02 試験の最終投与時（76 週時）から 4±2 週間後とした。ベリムマブの投与は、被験者が試験中止となるまで、又は BEL112626 試験が中止されるまで継続することとした。BEL112626 試験は最終被験者の組入れから 10 年間、又は参加被験者数が 100 例以下になるまで（いずれか早い方）継続することとした。

2.7.3.1.2.3.2. BEL112233 試験

米国で実施した BEL112233 試験は、BEL110751 試験（2.7.3.1.2.2.1.）を完了した米国の SLE の被験者を対象とした第 IIIb 相、多施設共同、非盲検、長期継続投与試験であった。本試験では、被験者の長期安全性を評価した。また、治験責任医師は各来院時に被験者の臨床評価を行うこととした。更に、有効性、バイオマーカー及び生活の質（QOL）を探索的に評価することとした。

BEL110751 試験の 72 週間の治療を完了し、その最終投与から 4 週間後（最短 2 週間後、最大 8 週間後）に本試験の初回投与を受けることができる SLE の被験者を組み入れ対象とした。重大で不安定又はコントロール不良の急性又は慢性疾患の臨床症状（SLE に起因するものを除く）が認められないこと、被験者に過度のリスクが生じる可能性がある有害事象が先行試験で発現していないこと、本試験への参加が適切でないと治験責任医師が判断するような他の内科的疾患、臨床検査値異常又は状態がないことも条件とした。

SLE の標準治療に加えてベリムマブ 10 mg/kg を 28 日ごとに静脈内投与した（治験実施計画書作成時点では、先行試験でベリムマブ 1 又は 10 mg/kg の投与を受けていた被験者は同用量を継続することとし、プラセボの投与を受けていた被験者はベリムマブ 10 mg/kg を投与することとした。その後治験実施計画書を改訂し、1 mg/kg の投与を受けていた被験者の投与量を 10 mg/kg に増量した）。本試験は最終被験者の組入れから 5 年間、又は参加被験者数が 100 例以下になるまで（いずれか早い方）継続することとした。

2.7.3.1.2.3.3. BEL112234 試験

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の 28 ヵ国で実施した BEL112234 試験は、BEL110751 試験（2.7.3.1.2.2.1.）又は BEL110752 試験（2.7.3.1.2.2.2.）を完了した SLE の被験者を対象とした第 IIIb 相、多施設共同、非盲検、長期継続投与試験であった。先行試験のうち BEL110751 試験では、米国以外の被験者は本試験に、米国の被験者は BEL112233 試験（2.7.3.1.2.3.2.）に移行することができた。また、メキシコのみ治験実施計画書を改訂し、ベリムマブの皮下投与試験である第 II 相の BEL112232 試験（旧番号：HGS1006-C1070）[1]から 5 例の被験者が本試験に移行し、ベリムマブの投与を受けることができるようにした。本試験ではベリムマブの継続投与を提供し、SLE の被験者におけるベリムマブの長期安全性と疾患活動性を調査した。

BEL110751 試験の 72 週間の治療を完了、又は BEL110752 の 48 週間の治療を完了し、その最終投与から 4 週間後（最短 2 週間後、最大 8 週間後）に本試験の初回投与を受けることができる SLE の被験者を組み入れ対象とした。重大で不安定又はコントロール不良の急性又は慢性疾患の臨床症状（SLE に起因するものを除く）が認められないこと、被験者

[1] BEL112232 試験（米国及びメキシコで実施）は、SLE 患者にベリムマブ 100 mg/mL を 2 種類の投与方法（隔週投与又は週回投与）のいずれかでプレフィルドシリンジ製剤を用いて皮下投与した時の安全性、忍容性、バイオマーカー、有効性及び薬物動態を評価する、第 II 相、多施設共同、無作為化、非盲検、24 週間の試験であった。

に過度のリスクが生じる可能性がある有害事象が先行試験で発現していないこと、本試験への参加が適切でないと治験責任医師が判断するような他の内科的疾患、臨床検査値異常又は状態がないことも条件とした。なお、BEL112232 試験から移行する場合の組入れ基準もほぼ同様であったが、メキシコで BEL112232 試験に組み入れられた被験者のみとし、また、BEL112232 試験でのベリムマブ最終投与から 1 年以内であればよいこととした。

SLE の標準治療に加えてベリムマブ 10 mg/kg を 28 日ごとに静脈内投与した（治験実施計画書作成時点では、先行試験でベリムマブ 1 又は 10 mg/kg の投与を受けていた被験者は同用量を継続することとし、プラセボの投与を受けていた被験者はベリムマブ 10 mg/kg を投与することとした。その後治験実施計画書を改訂し、1 mg/kg の投与を受けていた被験者の投与量を 10 mg/kg に増量した）。被験者は、居住国でベリムマブが市販されるまで、医師が被験者の中止を決定するまで、又は治験依頼者が SLE に対するベリムマブの開発を中止するまでの間、ベリムマブの静脈内投与を継続して受けることが可能であった。

2.7.3.1.2.3.4. BEL113750 試験オープンラベル期及び BEL114333 試験

中国で実施中の BEL113750 試験オープンラベル期、日本及び韓国で実施中の BEL114333 試験は、いずれも第 III 相、多施設共同、非盲検、長期継続投与試験であった。BEL113750 試験オープンラベル期は、BEL113750 試験二重盲検期（2.7.3.1.2.2.3.）を完了した中国人被験者を組入れ対象とした。BEL114333 試験は、BEL113750 試験を完了した被験者（ただし中国の被験者を除く）、及びベリムマブの皮下投与試験である第 III 相の BEL112341 試験（皮下投与、旧番号：HGS1006-C1115）[2]のオープンラベル期を完了した日本の被験者を組入れ対象とした。BEL113750 試験オープンラベル期及び BEL114333 試験の治験実施計画は同様であり、被験者の安全性及び有効性の観察を継続した。2016 年 3 月 8 日現在で合計 564 例が BEL113750 試験オープンラベル期又は BEL114333 試験でベリムマブの投与を受けた（図 2.7.3.1-5）。

BEL113750 試験オープンラベル期及び BEL114333 試験では全例が 28 日間隔でベリムマブ 10 mg/kg を静脈内投与することとした［ただし、BEL112341 試験から BEL114333 試験に移行した被験者の初回投与は、最終の皮下投与（オープンラベル期の 23 週時）の 1 週間後とした］。治験責任医師が先行試験で決定した SLE の治療を、被験者全員が継続することとした。被験者は、居住国でベリムマブが市販されるまで、ベリムマブの SLE 被験者を対象とした別の試験に移行するまで、医師が被験者の中止を決定するまで、又は治験依頼者が SLE に対するベリムマブの開発を中止するまでの間、ベリムマブの静脈内投与を継続して受けることが可能であった。

---

[2] BEL112341 試験（北米、南米、欧州、アジアの 30 ヵ国で実施）は、SLE 患者にベリムマブ 200 mg/mL をプレフィルドシリンジ製剤を用いて皮下投与したときの有効性及び安全性を評価する第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、52 週間の試験であった。

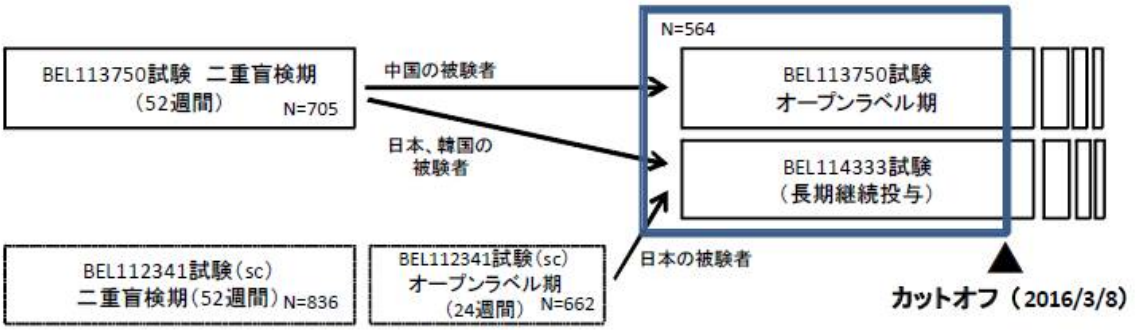


図 2.7.3.1-5　　BEL113750 試験オープンラベル期及び BEL114333 試験の概略

2.7.3.1.3.　　重要な試験デザインの考察

本項では、有効性の評価資料である無作為化、二重盲検、プラセボ対照の 4 試験（第 II 相の LBSL02 試験、第 III 相の BEL110751、BEL110752 及び BEL113750 試験）を対象に、重要な試験デザインについて検討した。第 II 相の LBSL02 試験は、第 III 相試験と大きなデザインの相違点（被験者集団、主要評価項目、SLE の標準治療の規定等）がある（表 2.7.3.1-3）。このため、本申請では LBSL02 試験を第 III 相試験の仮説の設定の根拠となった試験と位置づけ、第 III 相の 3 試験を有効性の主要な成績が得られた試験と位置づけた。本項では、LBSL02 試験の有効性のうち第 III 相試験のデザイン設定の根拠となった結果及び自己抗体陽性のサブグループ集団での結果を用いた。

有効性の評価資料の 4 試験では、Day 0、14、28、その後 28 日間隔でプラセボ又はベリムマブを被験者に静脈内投与した。無作為化の層別因子として、LBSL02 試験ではスクリーニング時の SELENA SLEDAI スコア（4～7 点 vs. 8 点以上）、第 III 相試験のうち BEL110751 及び BEL110752 試験では SELENA SLEDAI スコア（6～9 点以下 vs. 10 点以上）、スクリーニング時の尿蛋白（2 g/24 hr 未満 vs. 2 g/24 hr 以上）及び人種（AIA vs. その他）、BEL113750 試験では SELENA SLEDAI スコア（8～9 点 vs. 10 点以上）、補体価（C3 及び／又は C4 低値 vs. その他）及び国を設定した。

ベリムマブの用量群として、第 II 相の LBSL02 試験は 3 用量（1、4 及び 10 mg/kg-iv 群）を設定した。第 I 相試験と同様に LBSL02 試験ではベリムマブの一貫した用量依存性の効果は示されなかったが、自己抗体陽性の被験者に 10 mg/kg を投与した場合、効果発現が速やかでステロイドの減量効果も高いことが示唆された。第 III 相の 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。

いずれの試験でも有効性、バイオマーカー（自己抗体を含む）、安全性及び薬物動態を評価し、BEL113750 試験を除き患者報告アウトカムも評価した。有効性の評価基準は、SLE の疾患活動性指標として広く用いられバリデーションされた SELENA SLEDAI、British Isles Lupus Assessment Group（BILAG）、SFI、PGA 及びステロイドの投与等を用いた。患者報告アウトカムは 36 項目から成る 36-Item Short Form Health Survey（SF-36）を用いて評価し、BEL110751 及び BEL110752 試験では Functional Assessment of Chronic Illness therapy (FACIT)-Fatigue Scale、EuroQol five dimension self-repored health state questionnaire （EQ-5D）及び

Workplace Productivity Questionnaire による評価も実施した。BEL110752 試験を除き B 細胞サブセットも評価した。安全性は、有害事象、臨床検査値及び免疫原性を評価した。第 III 相試験を中心とした重要な試験デザインの考察を以下の項に示す。

BEL110751 及び BEL110752 試験はほぼ同一の試験デザインである。このため米国及び欧州の承認申請時に作成した併合データ（BEL110751+BEL110752 試験併合）を、本承認申請の有効性の評価にも用いることは適切かつ有益と考えた。なお両試験の主な相違点は、BEL110751 試験で B 細胞サブセット評価した点、ワクチン免疫応答への影響を調査した点（2.7.6. BEL110751 試験）、試験期間が 76 週間であった点、並びに自己抗体及び被験者報告アウトカムのデータの収集頻度が異なる点であった。

表 2.7.3.1-3　重要な試験デザインの比較（評価資料：無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験）

試験デザイン		第 II 相	第 III 相		
		LBSL 02	BEL 110751	BEL 110752	BEL 113750
主な組入れ基準	米国リウマチ学会（ACR）基準に基づき SLE と臨床診断された被験者	○	○	○	○
	スクリーニング時の SELENA SLEDAI スコア（SLE の疾患活動性の基準）				
	4 点以上	○			
	6 点以上		○	○	
	8 点以上				○
	ANA 又は抗 dsDNA で 2 回（少なくともスクリーニング期に 1 回）陽性 [1]		○	○	○
	自己抗体（ANA、抗 dsDNA 抗体、抗 Sm 抗体、抗 RNP 抗体、aCL、抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体）の陽性歴	○			
	治験薬の投与開始 30 日以上前（試験及び治療薬によっては更に以前）から、安定的な SLE 治療を受けている被験者	○	○	○	○
主な除外基準	B 細胞標的薬の治療歴				
	治験薬の投与開始 180 日以内	○			
	過去いずれかの時点		○	○	○
	治験薬（生物学的製剤）又はアバタセプトの治療歴				
	治験薬の投与開始 60 日以内	○			
	治験薬の投与開始 1 年以内		○	○	○
	シクロホスファミド静脈内投与の治療歴				
	治験薬の投与開始 90 日以内	○			
	治験薬の投与開始 180 日以内		○	○	○[2]
	治験薬の投与開始 90 日以内に、抗 TNF 療法 [3]、Anakinra[4]、免疫グロブリン静脈内投与、高用量のステロイド又は血漿交換の治療歴	○	○	○	○
	治験薬の投与開始 60 日以内に、免疫抑制剤、抗マラリア薬、NSAID の新たな開始		○	○	○
	治験薬の投与開始 60 日以内に、HMG-CoA 還元酵素阻害薬、ACE 阻害薬／アンジオテンシン II 受容体拮抗薬の新たな開始		○	○	
	腎疾患（治験薬の投与開始 90 日以内に、重度のループス腎炎／活動性腎炎等の既往歴）	○	○	○	○
	中枢神経系疾患（治験薬の投与開始 60 日以内に、治療介入を要する中枢神経系ループスの既往歴）	○	○	○	○
	移植歴				
	腎移植	○			
	主要臓器移植（心臓、肺、腎臓、肝臓等）又は造血幹細胞／骨髄移植		○	○	○
	Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常（一部、ループス腎炎に関連する項目等の例外あり）	○	○	○	○
	造影剤／タンパク質の非経口投与によるアナフィラキシー反応の既往歴	○	○	○	○

試験デザイン		第 II 相	第 III 相		
		LBSL 02	BEL 110751	BEL 110752	BEL 113750
層別因子	スクリーニング時の SELENA SLEDAI スコア				
	4〜7 点 vs. 8 点以上	○			
	6〜9 点 vs. 10 点以上		○	○	
	8〜9 点 vs. 10 点以上				○
	スクリーニング時の尿蛋白（2 g/24 hr 未満 vs. 2 g/24 hr 以上）		○	○	
	補体（C3 及び／又は C4 低値 vs. その他）				○
	人種（AIA vs. その他）		○	○	
	国（日本 vs. 韓国 vs. 中国）				○
投与群（P=プラセボ iv 群、1=ベリムマブ 1 mg/kg-iv 群、4=ベリムマブ 4 mg/kg-iv 群、10=ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群）		P/1/4/10	P/1/10	P/1/10	P/10
無作為化の比率		1:1:1:1	1:1:1	1:1:1	1:2
主要評価項目	24 週時の SELENA SLEDAI スコアのベースラインからの変化率、並びに 52 週間において最初に軽度／中等度又は重度の SLE flare[5] が発現するまでの時間	○			
	52 週時の SRI レスポンダー率 [6]		○	○	○
併用薬	SLE の標準治療の厳密な規定		○	○	○

抗 dsDNA 抗体: 抗 2 本鎖 DNA 抗体, ACE: アンジオテンシン変換酵素, 抗 RNP 抗体: Anti-ribonucleoprotein antibody, aCL 抗体: 抗カルジオリピン抗体, 抗 SS-A 抗体: Anti-Ro antibody
抗 SS-B 抗体: Anti-La antibody, TNF: 腫瘍壊死因子, NSAID: 非ステロイド性抗炎症薬, HMG-CoA: ヒドロキシメチルグルタリル-CoA, SRI: SLE Responder Index

1. ANA 陽性（ANA 力価 80 倍以上）、抗 dsDNA 陽性（30 IU/mL 以上）
2. 治験薬の投与開始 90〜180 日前の間、シクロホスファミド全量 1 g までの静脈内投与は許容されていた。
3. BEL113750 試験では抗 TNF 又は抗インターロイキン-6 療法。
4. LBSL02 試験では設定なし。
5. SELENA SLEDAI の SLE Flare Index により定義。
6. 次の 3 項目をすべて満たす被験者を SRI レスポンダーと定義した。①SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善、②PGA の悪化なし（スコアの増加が 0.3 点未満）、③BILAG でカテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ない。

2.7.3.1.3.1. 対象患者

第 III 相試験の組入れ基準は、主に第 II 相の LBSL02 試験のデータに基づき設定した（表 2.7.3.1-3）。ACR 基準に基づき SLE と臨床診断され、無作為割付け前に自己抗体陽性（ANA 力価 80 倍以上及び／又は、抗 dsDNA 抗体 30 IU/mL 以上）が 2 回確認され、かつ疾患活動性を有する SLE 患者（18 歳以上）を組み入れた。SLE 様症状を示すが抗体の異常産生を伴わない患者を除外し、B 細胞の活性化による自己抗体の産生異常を伴う SLE 患者集団を組み入れるため、自己抗体陽性を組入れ基準に設定した。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 4 点以上（主要評価項目の SRI レスポンダーの評価が可能）が維持されるよう、BEL110751 及び BEL110752 試験では組入れ基準を 6 点以上と設定した（LBSL02 試験では 4 点以上と設定）。しかし、両試験の結果、ベースライン時に SELENA SLEDAI スコアが 4 点未満となった被験者が 1.4%認められた（表 2.7.3.3-7）。更に、ベースライン時に疾患活動性の高い被験者集団でプラセボ iv 群よりベリムマブの各用量群で高い治療効果（SRI に基づく評価）が得られることも確認された。これらの結果から、BEL113750 試験ではベースライン時の SELENA SLEDAI スコアの基準点を 8 点以上に引き上げ、十分な疾患活動性を有する患者を組み入れることとした。

第 III 相試験の主な除外基準として、B 細胞標的薬の治療歴のある患者、治験薬の投与開始 364 日以内にアバタセプト又は生物学的製剤の治療歴のある患者、治験薬の投与開始 90 日以内に抗腫瘍壊死因子（TNF）阻害薬、Anakinra、免疫グロブリン静脈内投与、ステロイドの大量投与又は血漿交換の治療歴がある患者を設定した。また、活動性のループス腎炎、治療介入を要する中枢神経ループスの患者も除外した。この他に、安定していないもしくはコントロール不良の急性もしくは慢性の内科疾患に罹患している患者、過去 5 年以内に悪性腫瘍の既往歴がある患者、慢性もしくは急性感染症に最近罹患した患者、免疫グロブリン A（IgA）欠損症の患者、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、B 型肝炎表面抗原もしくは C 型肝炎抗体検査陽性歴がある患者又は妊娠患者も除外した。

BEL110751 及び BEL110752 試験では、治験薬の投与開始 60 日以内に HMG-CoA 還元酵素阻害薬、ACE 阻害薬／アンギオテンシン II 受容体拮抗薬を新たに開始した患者を組入れ除外としたが、母集団薬物動態（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 試験では除外基準に設定しなかった。なお、第 III 相の 3 試験では、B 細胞標的薬（ベリムマブを含む）の治療歴のある患者は組入れ除外とした。

2.7.3.1.3.2. 無作為化及び層別因子

第 II 相試験

LBSL02 試験では、被験者を無作為化して 4 群（プラセボ、1、4 又は 10 mg/kg-iv 群）に均等に割り付けた。ベースライン時の疾患活動性スコアを 4 群で同等に分布させるため、スクリーニング時の SELENA SLEDAI スコア（4～7 点 vs. 8 点以上）で層別割り付けした。

第 III 相試験

BEL110751 及び BEL110752 試験では、被験者を無作為化して 3 群（プラセボ、ベリムマブ 1 又は 10 mg/kg-iv 群）に均等に割り付けた。BEL113750 試験では、被験者を無作為化して 2 群（プラセボ又はベリムマブ 10 mg/kg-iv 群）に 1:2 の比で割り付けた。

いずれの試験も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。これは、LBSL02 試験の自己抗体陽性の被験者集団での SELENA SLEDAI スコアの分布（平均値 9.9 点）に基づき、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）を均等に割り付けるために設定した。

更に BEL110751 及び BEL110752 試験では、スクリーニング時の尿蛋白値（2 g/24 時間未満 vs 2 g/24 時間以上）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。蛋白尿 2 g/24 時間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]、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]、層別因子に追加した。

BEL113750 試験では、スクリーニング時の SELENA SLEDAI スコアに加え、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（2.7.3.3.3.5.）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、国（日本 vs. 韓国 vs. 中国）も層別因子とした。

2.7.3.1.3.3. 盲検化

第 II 及び III 相試験では、無作為割付けに電話を利用した中央自動音声応答システムを用いた。BEL113750 試験を除き、治験薬はオープンラベルのバイアルで提供したため、治験の他の業務には関わらない第三者（非盲検下）を指定した。実施医療機関の第三者は治験薬の受領、調製及び希釈、交付を担当し、治験依頼者［[redacted]（[redacted]）社］の臨床開発モニターが第三者として実施医療機関で治験薬の交付・管理記録を照合し、被験者に正しい治験薬が正しい用量で投与されていることを確認した。BEL113750 試験では治験薬を識別不能なバイアルで提供したが、治験薬の調整時も盲検性が担保されるよう、他の試験と同様に実施医療機関の第三者（治験薬の調製を担当）を指定した。いずれの試験も、被験者、第三者に指定された以外の実施医療機関の職員及び治験依頼者は盲検下（指定したバイオマーカー及び薬物動態の結果も含む）で試験を実施した。

医療上の緊急性があり、被験者の臨床症状の管理又は被験者の保護のために投与の内容を知る必要がある場合のみ治験責任医師による盲検解除が可能であった。

2.7.3.1.3.4. SLE の標準治療の規定

治験薬投与前

第 II～III 相試験では、被験者は Day 0 の 30 日以上前から以下の薬剤（単剤又は併用）による安定した SLE 治療を受けていることとした。

- ステロイド（投与量は Prednisone で換算）
  - 他の SLE 治療薬と併用の場合：0～40 mg/日
  - 単独の場合：LBSL02 試験では 5～40 mg/日、第 III 相試験では 7.5～40 mg/日
- 抗マラリア薬
- 非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）
- 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、ミコフェノール酸（ミコフェノール酸モフェチル、ミコフェノール酸モフェチル塩酸塩、ミコフェノール酸ナトリウム）］。ただし、第 III 相試験ではカルシニューリン阻害剤、シロリムス、シクロホスファミド経口剤、6-メルカプトプリン又はサリドマイドも可能とした。

治験薬投与開始後

第 II 相の LBSL02 試験では、治験責任医師は試験期間中に必要に応じて SLE 治療薬の変更が可能であった。ただし、シクロスポリン、シクロホスファミド静脈内投与、100 mg/日を超えるステロイドの投与（SLE flare の治療を除く）、免疫グロブリン静脈内投与、生物学的製剤は併用禁止とした。

第 II 相試験とは異なり、第 III 相試験では試験期間中の SLE の標準治療を包括的に規定した。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。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であった。

第 III 相試験で規定した主な SLE の標準治療（ステロイド、抗マラリア薬、免疫抑制剤及び NSAID）の規定を図 2.7.3.1-6 に示す。なお、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、血漿交換の併用は、試験期間を通して禁止とした。

- SLE 治療に対するステロイドの増量：最初の半年間（24 週時まで）は用量変更が可能（ただし 24 週時点の投与量は、ベースラインから 25%以内又は 5 mg/日以内の増量の範囲内であること）。24～44 及び 52～68 週時はベースラインから 25%超又は 5 mg/日超の増量を禁止し、44～52 及び 68～76 週時は新たな増量を禁止
- 抗マラリア薬：16 週時以降の開始又は増量を禁止
- 免疫抑制／調整剤：Day 0 以降の開始及び 16 週時以降の増量を禁止
- NSAID（アスピリン 1000 mg/日を超える投与も含む）：44 週時以降の開始を禁止（ただし投与期間が 1 週間未満の場合は除く）

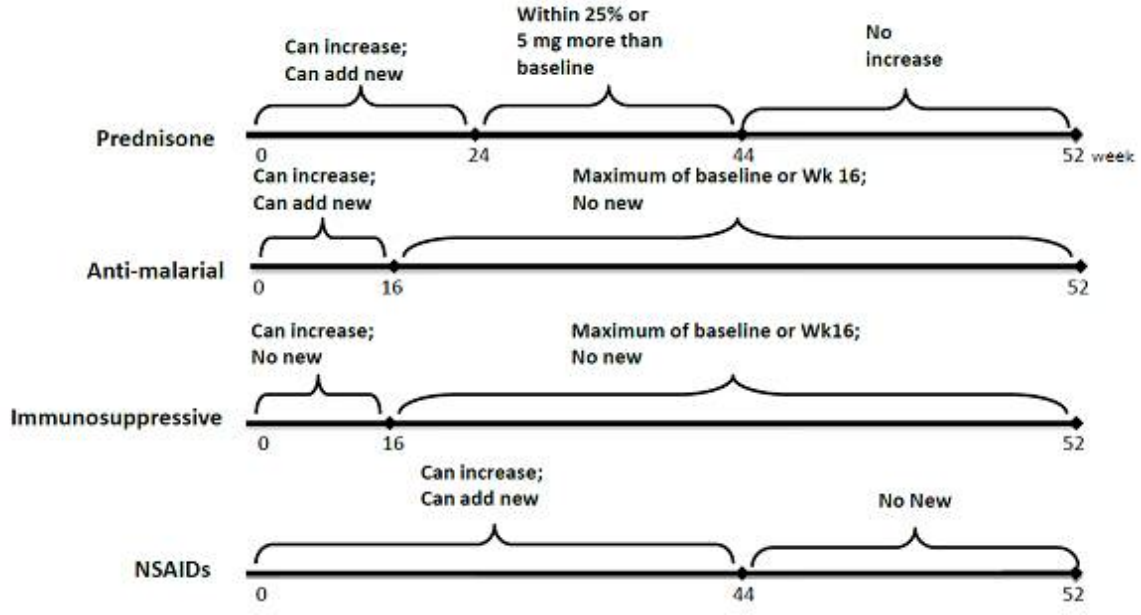


図 2.7.3.1-6　　主な SLE の標準治療の規定（第 III 相の静脈内投与試験）

Prednisone: ステロイド

上記の他に、以下の SLE の標準治療についても規定した。ただし、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。

- アンジオテンシン系降圧薬：16 週時以降の開始を禁止
- HMG-CoA 還元酵素阻害薬：24 週時以降の開始を禁止

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。このため治験実施計画書ではステロイドの減量方法は規定しなかった。ステロイドの減量は、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。

2.7.3.1.3.5.　　被験者数の設定根拠

BEL110751 及び BEL110752 試験では、それぞれ約 810 例（各群 270 例）を無作為化し、治験薬を投与することとした。主要評価項目である 52 週時の SRI レスポンダー率において、ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群（又はベリムマブの各用量群）はプラセボ iv 群と比べて少なくとも絶対値として 14%の改善を示す仮定すると、この被験者数での有意水準 5%での検出力は 90%以上となる。改善値 14%は、第 II 相 LBSL02 試験の結果［試験中止を Treatment failure と取り扱った場合 13%（プラセボ iv 群 28% vs. ベリムマブ iv 併合群 41%）、Last observation carried forward（LOCF）法で補完した場合 17%（プラセボ iv 群 29% vs. ベリムマブ iv 併合群 46%）］に基づき設定した。プラセボ iv 群及びベリムマブ 10 mg/kg-iv 群（又はベリムマブの各用量群）のレスポンダー率をそれぞれ 43%及び 57%と仮定し、全体の標準

偏差は最も保守的な推定値である 50%（帰無仮説下での全体のレスポンダー率が 50%の場合）を用いて、被験者数を算出した。

BEL113750 試験では、統計学的側面及び中国規制当局からの要求事項の両方を考慮し設定した。無作為化する目標被験者数は少なくとも約 630 例（ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群に 420 例、プラセボ iv 群に 210 例）と計画したが、治験実施中に被験者数の再設定を行い、無作為化する目標被験者数は少なくとも約 702 例（ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群に 468 例、プラセボ iv 群に 234 例）へ変更した。当初の目標被験者数は、BEL110752 試験の 52 週時の SRI レスポンダー率の結果から得られた群間差 14%（ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群 57.6%、プラセボ iv 群 43.6%）に基づき設定した。この仮定に基づき、ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群及びプラセボ iv 群を 2:1 の比で被験者を 630 例（ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群 420 例、プラセボ iv 群 210 例）と設定し、Fisher の直接確率検定（有意水準 5%）を用いた場合、少なくとも 14%の治療効果（群間差）が検出力 93%で検出可能であった。しかし、本試験開始後に、BEL110751 試験の結果が得られたことと、本試験で 420 例が組み入れられた時点でベースラインの SELENA SLEDAI スコアの中間データを盲検下でレビューした結果より、被験者数の再設定を行った。52 週時の SRI レスポンスの差の検出力は、シミュレーションにより評価した。BEL110751 試験及び BEL110752 試験の併合解析をした結果、52 週時の SRI レスポンダー率の群間差は 12%（ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群 50.6%、プラセボ iv 群 38.6%）であった。また、シミュレーションでは、本試験の中間レビューのデータが得られた下での被験者数 630 例とした時のベースラインの SELENA SLEDAI スコアの分布の仮定、及び BEL110751 試験及び BEL110752 試験から推定されるベースラインの SELENA SLEDAI スコアと SRI レスポンス確率との関係を考慮した。このシミュレーションに基づくと、12%の治療効果（群間差）を検出するために、被験者数 630 例（ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群 420 例、プラセボ iv 群 210 例）では検出力は 80%であり、702 例（ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群に 468 例、プラセボ iv 群に 234 例）とすると検出力は 85%であった。

上記の通り第 III 相試験はいずれも、主要評価項目で統計学的有意性の実証が可能な検出力が付与されていた。ただし小規模な BEL113750 試験の日本人集団（60 例）には十分な検出力が付与されていないことに留意が必要である。

2.7.3.1.3.6. 有効性の評価項目

評価資料の 4 試験で用いた評価基準を、表 2.7.3.1-4（有効性）、表 2.7.3.1-5（患者報告アウトカム）、表 2.7.3.1-6（バイオマーカー）に示す。なお、長期継続投与試験で用いた評価基準を表 2.7.3.1-7 にまとめた。

表 2.7.3.1-4　有効性の評価（評価資料）

		LBSL02	BEL110751	BEL110752	BEL113750
疾患活動性	SRI レスポンダー	-	○	○	○
	SELENA SLEDAI	○	○	○	○
	BILAG	○	○	○	○
	PGA	○	○	○	○
ステロイド投与量		○	○	○	○
Flare	SFI flare	○	○	○	○
	BILAG flare	○	○	○	○
その他の有効性	SLICC 障害指数	-	○	○	○
	腎炎 Flare	-	○	○	○
	尿蛋白量	-	○	○	○
	血清クレアチニン倍化 [1]	-	-	-	○

1. 血清クレアチニン値がベースラインから倍増

表 2.7.3.1-5　患者報告アウトカムの評価（評価資料）

	LBSL02	BEL110751	BEL110752	BEL113750
SF-36	○	○	○	-
FACIT-F	-	○	○	-
EQ-5D	-	○	○	-
職場生産性調査	-	○	○	-
緊急受診回数	-	○	○	-
Modified HAQ	○	-	-	-

Modified HAQ: Modified Health Assessment Questionnaire

表 2.7.3.1-6　バイオマーカーの評価（評価資料）

	LBSL02	BEL110751	BEL110752	BEL113750
自己抗体（抗 dsDNA 抗体、ANA 等）	○	○	○	○
免疫グロブリン（IgG、IgM、IgA 等）	○	○	○	○
補体（C3、C4）	○	○	○	○
B 細胞サブセット	○	○	-	○[1]
T 細胞サブセット	-	○	-	-
BLyS	○	○	○	-[2]
CRP	-	○	○	-
薬理遺伝学的解析（インターフェロン誘導遺伝子）	-	○	○	-

IgG: 免疫グロブリン G, IgM: 免疫グロブリン M, BLyS: B リンパ球刺激因子, CRP: C reactive protein

1. 日本のみ評価
2. ベースラインのみ測定

表 2.7.3.1-7　有効性、患者報告アウトカム、バイオマーカーの評価基準（長期継続投与試験）

		BEL113750 オープンラベル期 BEL114333	BEL112626	BEL112233	BEL112234
疾患活動性	SRI レスポンダー	○	○	○	-
	SELENA SLEDAI	○	○	○	-
	BILAG	○	○	○	-
	PGA	○	○	○	-
ステロイド投与量		○	○	○	-
SLE Flare		○	○	○	-
その他の有効性	SLICC 障害指数	○	○[1]	○	○
	尿蛋白量	○	-	○	-
患者報告アウトカム	SF-36	-	-	○	-
	FACIT-F	-	-	○	-
バイオマーカー	自己抗体（抗 dsDNA 抗体、ANA 等）	○	○	○	-
	補体（C3、C4）	○	○	○	-
	免疫グロブリン（IgG）	○	-	○	-
	BLyS	-	-	○	-
	B 細胞サブセット	○	-	○	-

注：継続投与試験の投与期間の起点はベリムマブの初回投与時（先行試験でベリムマブ投与に無作為化された被験者は先行試験の初回投与時、先行試験でプラセボ投与に無作為化された被験者は本試験でのベリムマブの初回投与時）とした。また、評価時点ごとの集計は来院スケジュールにあわせてまとめ、継続投与試験では 48 週間を 1 年とした。
1. 治験実施計画書を改訂（第 4 版）して可能な場合に後ろ向きに評価する評価項目として追加したものであり、前向きな評価を行っていない。集計は行わず一覧表を作成するのみとした。

2.7.3.1.3.6.1.　主要評価項目

評価資料の 4 試験における有効性の主要評価項目の一覧を、表 2.7.3.1-8 に示す。第 III 相試験の主要評価項目は、いずれの試験も 52 週時の SRI レスポンダー率であった。

表 2.7.3.1-8　主要評価項目の一覧（評価資料）

評価項目	第 II 相	第 III 相		
	LBSL02	BEL110751	BEL110752	BEL113750
52 週時の SRI レスポンダー率[1]	Post-hoc[2]	P	P	P
24 週時の SELENA SLEDAI スコアの変化率	P	OS	OS	OS[3]
52 週間において、最初に SLE flare（SFI により定義）が発現するまでの時間	P	OS	OS	OS

P (primary endpoint): 主要評価項目、OS (other secondary endpoint): その他の副次評価項目、Post-hoc: 事後解析
1. 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レスポンダーと定義した。
2. 試験中止はノンレスポンダーとして取り扱ったが、併用禁止薬の使用／SLE 治療薬の規定を超えた変更は考慮していない（Treatment failure によるノンレスポンダーとしては取り扱っていない）。
3. 52 週間における SELENA SLEDAI スコアの変化率

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。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

第 III 相試験の有効性の主要評価項目の設定根拠及び統計学的手法の詳細を以下に考察する。

設定根拠

第 III 相試験の主要評価項目は、第 II 相の LBSL02 試験のデータに基づき複合評価項目として SRI レスポンスを設定した。この SRI は、有効性評価のための全般的な疾患活動性の低下を示す客観的尺度（SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 4 点以上減少）と、同時に他の病態が悪化していないことを示す 2 つの尺度［全般的な悪化がないこと（PGA がベースラインから 0.3 点以上増加していない）及び特定の臓器の悪化がないこと（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）］で構成されている。個々の評価について、以下に要約する。

【SELENA SLEDAI】

SELENA SLEDAI スコアを用いて、疾患活動性の改善を評価した。SELENA SLEDAI（表 2.7.3.1-9）は、米国衛生研究所が後援する SLE の女性患者におけるエストロゲン／プロゲステロン使用に関する多施設共同試験用に開発された SLEDAI [Buyon, 2005; Petri, 2005]の一部改変版である。

当初、SELENA SLEDAI は 9 つの臓器系に分類されていたが、2 つの項目を移動させて 8 つの臓器系が構築された。変更点は、「全身症状」に分類されていた唯一の項目であった発熱を「血液系」に変更したこと、脳血管発作を「中枢神経系」から「血管系」に変更した点である[Bombardier, 1992]。発熱は感染に起因する可能性があるため、白血球減少症が含まれる「血液系」への分類が適切と考えられる。同様に、脳血管発作は血管の炎症（血管炎）に起因する可能性や抗リン脂質抗体症候群の合併症の可能性があるため、「血管系」への分類が適切と考えられる。変更後の臓器系のスコア配分及び各項目を以下に示す。BEL110751 及び BEL110752 試験（臓器系別の Post-hoc 解析）、BEL113750 試験は変更後の分類を用いた。

- 8 点：「中枢神経系」及び「血管系」
- 4 点：「筋骨格系」及び「腎系」
- 2 点：「粘膜皮膚系」、「心血管系及び呼吸器系」、「免疫系」
- 1 点：「血液系」（発熱を含む）

表 2.7.3.1-9　SELENA SLEDAI スコア

臓器系	項目	スコア配分	定義
中枢神経系	けいれん	8 点	最近の発症（10 日以内）。代謝、感染、薬物が原因のもの、又は過去の不可逆的な神経系障害によるものは除外
	精神症状	8 点	現実認知の高度の障害に基づく正常活動能力の変化。幻覚、錯乱、著明な連想の弛緩、思考内容の貧困化、著明な非論理的思考、奇怪な分裂した緊張性病的行動を含む。尿毒症や薬物が原因のものを除く
	器質的脳障害	8 点	見当識、記憶その他の知的活動の障害を伴う精神機能の変調。急性発症と臨床症状の変調を伴う。集中力低下を伴う意識混濁、及び周囲に対する注意力維持の不能（認知障害、会話錯乱、不眠又は日中傾眠、又は精神運動活動の亢進又は低下のうち 2 項目以上）を認める。代謝、感染、薬物が原因のものは除外
	視力障害	8 点	SLE の網膜病変。綿花様白斑、網膜出血、重篤な脈絡膜の滲出又は出血、視神経炎、強膜炎又は上強膜炎が含まれる。高血圧、感染又は薬物が原因のものは除外
	脳神経障害	8 点	脳神経領域の知覚又は運動神経障害の新たな出現。ループスによる回転性めまいを含む
	ループス頭痛	8 点	高度の持続性頭痛。片頭痛のこともあるが、麻薬性鎮痛薬に反応しないこと
血管系	脳血管障害	8 点	脳血管障害の新たな出現。動脈硬化症又は高血圧が原因のものは除外
	血管炎	8 点	潰瘍、壊疽、有痛性手指結節、爪周囲梗塞、線状出血、又は生検あるいは動脈造影による血管炎の証明
筋骨格系	関節炎	4 点	疼痛と炎症性徴候（圧痛、腫脹又は関節液貯留）を伴う 2 関節を超える罹患
	筋炎	4 点	近位筋の筋痛と筋力低下、クレアチンホスホキナーゼ/アルドラーゼ上昇又は筋電図変化、あるいは生検上筋炎所見を伴う
腎系	尿円柱	4 点	尿ヘムー顆粒円柱又は赤血球円柱
	血尿	4 点	400 倍鏡検で赤血球 5 個超。結石、感染又は他の原因によるものは除外
	尿蛋白	4 点	新たに該当、又は 0.5 g/24 時間以上の最近の増加
	膿尿	4 点	400 倍鏡検で白血球 5 個超。感染によるものは除外
粘膜皮膚系	発疹	2 点	炎症性皮疹の新たな出現又は再燃
	脱毛	2 点	病的な斑状又はびまん性の脱毛の新たな出現又は再出現
	粘膜潰瘍	2 点	口腔粘膜又は鼻粘膜潰瘍の新たな出現又は再出現
心血管系及び呼吸器系	胸膜炎	2 点	ループスによる典型的及び高度の胸膜炎性胸痛、胸膜摩擦音、胸水貯留又は新たな胸膜肥厚
	心膜炎	2 点	典型的及び高度の心膜疼痛、心膜摩擦音、心嚢液貯留、又は心電図による確認
免疫系	補体低値	2 点	血清補体価の減少、C3 又は C4 濃度が基準値下限未満への減少
	抗 dsDNA 抗体上昇	2 点	Farr 測定法 25%超、又は基準値上限を超える増加
血液系（発熱を含む）	発熱	1 点	38C°超。感染によるものは除外
	血小板減少	1 点	血小板数 10 万未満
	白血球減少	1 点	白血球数 3000 未満。薬物が原因のものは除外
合計スコア（0～105 点）			（来院前の 10 日間に該当する項目の点数を合計する）

SELENA SLEDAI スコアは、来院前の 10 日間の被験者の疾患活動性を測定している。ベリムマブの有効性評価では、SRI レスポンダーの条件の 1 つとして SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 4 点以上改善（減少）することとした。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。また、SELENA SLEDAI スコアの減少は、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おり、臨床的意義は高い。

【医師による全般的評価（PGA）】

SELENA SLEDAI で評価した疾患活動性の改善が患者の全般的な悪化を伴うものでないことを評価するため、PGA を複合評価項目の一つに加えた。PGA は患者の状態に対する感度の高い半定量的検査法である。0 から 3 点までの段階に分けた 10 cm の Visual Analogue Scale（VAS）を使用し、医師が自分で評価した箇所に印を付ける（図 2.7.3.1-7）。1 点は軽度、2 点は中等度、3 点は重度の疾患活動性に該当する。PGA スコアの増加は疾患活動性の悪化と相関しており、最終評価で 1 点以上増加かつ 2.5 点以下の場合は軽度～中等度の悪化、2.5 点を超えた場合は重度の悪化と判断される [Petri, 1999; Bombardier, 1992; Petri, 1991]。関節リウマチの場合は 10 cm の VAS において、臨床的に意義のある改善は 6.2%（0.62 cm）以上の減少、臨床的に問題となる悪化は 16.3%（1.63 cm）以上の増加であった[Wells, 1993]。従って、臨床的に問題となる SLE の悪化は厳しく見積もってベースラインから 0.3 点（3 点の 10 cm VAS の 10%）以上の増加と定義し、SRI レスポンダーの条件の 1 つとして「PGA の悪化なし（スコアの増加が 0.3 点未満）」と規定した。

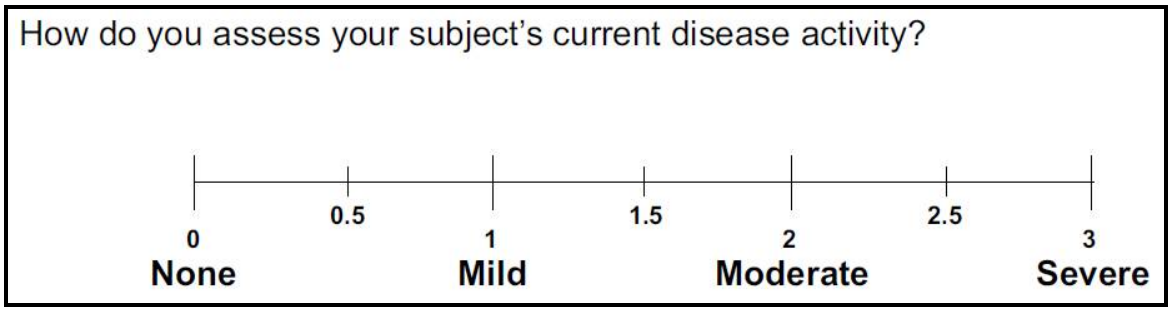


図 2.7.3.1-7　PGA の Visual Analogue Scale（VAS）

【British Isles Lupus Assessment Group Index（BILAG）】

症状悪化を評価する目的で BILAG を複合評価項目の一つに加え、疾患活動性の亢進に対する感度を高めた。SRI レスポンダーの条件の 1 つとして、「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」を BILAG の悪化なしと定義した。BILAG は過去 28 日間の疾患活動性の変化を評価するものであり、臨床症候に基づく患者の治療変更の必要性を確認する目的で特別に開発された。BILAG の特徴は、臓器系（一般的全身症状、粘膜皮膚症状、神経系、筋骨格系、心肺血管

系及び呼吸器系、血管炎、腎症、血液異常の合計 8 臓器系）ごとに、必要とする治療の強さ（カテゴリー）を評価する点である。各カテゴリーの症状を以下に示す。

- カテゴリーA：重度（治療変更が必要な症状）
- カテゴリーB：中等度（対症療法で対応可能な可逆的な症状）
- カテゴリーC：軽度（安定した症状）
- カテゴリーD：既往あり、症状なし（過去に認められたが現在はない症状）
- カテゴリーE：既往及び症状なし（過去も現在も認められていない症状）

「カテゴリーA に悪化した臓器系が 1 つ以上」はステロイド又は免疫抑制剤による治療を必要とする症状であり、「カテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上」は 2 つ以上の臓器が対症療法で対応可能な可逆的な悪化状態であることを示している[Hay, 1993; Isenberg, 2000]。

表 2.7.3.1-10　BILAG

一般的全身症状
1. 発熱
2. 意図的でない体重減少（5%超）
3. リンパ節腫脹/脾腫
4. 易疲労/倦怠感/脱力
5. 食欲低下/嘔気/嘔吐

粘膜皮膚症状
6. 斑状丘疹状皮疹－重症、活動性（水疱性）
7. 斑状丘疹状皮疹－軽症
8. 活動性円板状病変－全身性/広汎性
9. 限局性の活動性円板状皮疹―深在性狼瘡を含む
10. 脱毛（重症、活動性）
11. 脱毛（軽症）
12. 脂肪織炎（重症）
13. 血管浮腫
14. 広汎な粘膜潰瘍
15. 小粘膜潰瘍
16. 頬部紅斑
17. 皮下結節
18. 凍瘡様皮膚病変
19. 爪周囲紅斑
20. 手指の腫脹
21. 手指に限局する皮膚硬化
22. 皮下石灰化
23. 毛細血管拡張

神経系
24. 意識レベルの低下
25. 急性精神症状又は錯乱状態
26. 痙攣大発作
27. 脳卒中又は脳虚血症候群
28. 無菌性髄膜炎
29. 多発性単神経炎
30. 上行性又は横断性脊髄炎
31. 末梢又は脳神経障害
32. 視神経乳頭浮腫/綿花様白斑
33. 舞踏病
34. 小脳性運動失調
35. 高度の持続性頭痛
36. 器質性うつ病
37. 偽脳腫瘍を含む器質性脳症候群
38. たまにみられる片頭痛

筋骨格系
39. 筋炎（Bohan 及び Peter）
40. 機能障害を伴う高度の多関節炎
41. 関節炎
42. 腱炎
43. 軽度の慢性筋炎
44. 関節痛
45. 筋痛
46. 腱拘縮及び固定性変形
47. 無菌性骨壊死

心血管系及び呼吸器系
48. 胸膜/心膜痛
49. 呼吸困難
50. 心不全
51. 心膜/胸膜摩擦音
52. 心嚢液又は胸水貯留
53. 軽度又は間欠性の胸痛
54. 進行性胸部 X 線変化（肺）
55. 進行性胸部 X 線変化（心臓）
56. 心膜炎又は心筋炎の心電図所見
57. 不整脈
（発熱を伴わない、100 回/分超の頻脈を含む）
58. 20%超の肺機能低下
59. 炎症性肺疾患の細胞組織学的所見

血管炎
60. 高度の皮膚血管炎（潰瘍を含む）
61. 血管炎による高度の急性腹症
62. 再発性血栓塞栓症（脳卒中を除く）
63. レイノー現象
64. 網状皮斑
65. 浅部静脈炎
66. 軽度皮膚血管炎
（爪周囲又は指端の血管炎、紫斑、蕁麻疹）
67. 初発の血栓塞栓症（脳卒中を除く）

腎症
68. 収縮期血圧
69. 拡張期血圧（5th phase）
70. 進行性高血圧
71. 尿蛋白定性（-=0、+=1、++=2、+++=3）
72. 尿蛋白（a 又は b）
a. 24 時間尿蛋白量
b. 尿蛋白-クレアチニン比
73. 蛋白尿（a 又は b）
a. 新たな 1 g/24 hr 超の蛋白尿
b. 新たな尿蛋白-クレアチニン比 100 mg/mmol 超
74. ネフローゼ症候群
75. クレアチニン（血漿/血清）
76. クレアチニンクリアランス/糸球体濾過量
77. 活動性尿沈渣
78. 活動性腎炎の組織学的所見（3 ヵ月以内）

血液異常
79. ヘモグロビン
80. 白血球数
81. 好中球数
82. リンパ球数
83. 血小板数
84. 溶血を示す検査所見
85. クームス試験陽性
86. ループス抗凝固因子を示す検査所見

注: SLE の活動性によると判断される症状を対象に「存在しない／改善／同程度／悪化／新たに出現」のいずれかを選択し、カテゴリーごとに決められた基準を用いて治療の強さ（カテゴリー）を決定

疾患活動性の評価トレーニング

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、共通のトレーニングを受けて検定に合格した治験責任（分担）医師が疾患活動性を評価すると規定した。実施医療機関は、最初の被験者のスクリーニング開始までに、疾患活動性の評価資格のある治験責任（分担）医師を 1 名以上配置することとした。

2.7.3.1.3.6.1.1. 主要解析

第 III 相試験では、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 群間又はプラセボ 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［SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）に加えて、BEL110751 及び BEL110752 試験では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）、BEL113750 試験では補体価（C3 及び／又は C4 低値 vs. その他）及び国］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。

有効性の解析対象集団は、Modified intention-to-treat（MITT）集団とした。MITT 集団は、無作為化され治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者と定義した。MITT 集団を対象とした解析は、実際に受けた治療に関わらず無作為化された群に基づいて行った。

52 週時の有効性の主要解析では、以下の被験者を Treatment failure と判定しノンレスポンダーとして取り扱った。

- 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±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

ベリムマブの 2 用量群を設定した BEL110751 及び BEL110752 試験では、第 1 種の過誤をコントロールするため有効性の主要評価項目の主要な解析にステップダウン逐次検証法を用いた。まず、ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群をプラセボ iv 群と比較した（両側検定 α=0.05）。統計学的に有意な結果が得られ、プラセボ iv 群に対するベリムマブ 10 mg/kg-iv 群の優越性が検証された場合に、ベリムマブ 1 mg/kg-iv 群をプラセボ iv 群と比較することとした（両側検定 α=0.05）。この結果が統計学的に有意であった場合、プラセボ iv 群に対するベリムマブ 1 mg/kg-iv 群の優越性が検証されることとした。

2.7.3.1.3.6.1.2. 感度分析

第 III 相試験の有効性の主要評価項目の感度分析を以下に示す。プラセボ iv 群とベリムマブの各用量群の比較には、ロジスティック回帰モデルを用いた。

- 共変量で未調整の解析（MITT 集団対象）
- LOCF 解析（MITT 集団対象）

  52 週来院時前に Treatment failure と判定され試験を中止した被験者及び 52 週時に来院

しなかった被験者の 52 週時のデータを LOCF 法で補完した。ただし、52 週来院時前の SLE 治療の規定を超えた変更によって Treatment failure と判定された被験者は、ノンレスポンダーとして取り扱った。

- 完了例を対象とした解析
  MITT 集団のうち、48 週間以上の治療を完了し 52 週時（±28 日間）の評価を受けた被験者のみを対象とした。
- Per-protocol 解析
  無作為化された治験薬の治療を実際に受け（規定量の 50%超）、以下の主な組み入れ基準に合致する被験者を対象とした。
  1） ACR 基準による SLE の臨床診断を受けている
  2） SELENA SLEDAI スコア 6 点以上の臨床的に疾患活動性を有する SLE である
  3） 独立した 2 回の ANA 検査で陽性が確定されている
  4） ベースラインに安定した SLE の標準治療を受けている
  5） Day 0 以前に併用禁止薬の投与を受けていない
  6） 連続して 3 回以上の治験薬の未投与がない
  7） 52 週時評価まで、治験責任医師に対する盲検性が保たれている

BEL113750 試験では以下の感度分析も実施した。

- Medications 集団を対象とした解析
  MITT 集団のうち、漢方薬（Glycosides of Paeony/Tripterygium）をベースライン後に増量した被験者を除いた集団を対象とした。
- Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index （SLEDAI）2K を用いた解析
- SELENA SLEDAI スコアの基準をより高く設定（ベースラインから 5、6、8 点以上の改善に設定）した解析（SRI 5、SRI 6、SRI 8）

2.7.3.1.3.6.1.3. サブグループ解析

BEL110751 及び BEL110752 試験で事前に規定した主なサブグループを以下に示す。サブグループ毎に、プラセボ iv 群とベリムマブの各用量群間を比較した。

- ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）：層別因子
- 人種（AIA vs. その他）：層別因子
- ベースラインの尿蛋白（2 g/24 hr 未満 vs. 2 g/24 hr 以上）：層別因子
- ベースラインの抗 dsDNA 抗体価（30 IU/mL 未満 vs. 30 IU/mL 以上）
- ベースラインのステロイド投与量（7.5 mg/日以下 vs. 7.5 mg/日超）
- ベースラインの補体 C3（基準範囲内／高値 vs. 低値）
- ベースラインの補体 C4（基準範囲内／高値 vs. 低値）

- 地域（ただし併合解析時に以下グループに変更した）
  - 米国／カナダ vs. その他の地域
  - 西欧（オーストリア、ベルギー、ドイツ、スペイン、フランス、英国、イタリア、オランダ、スウェーデン）／オーストラリア／イスラエル vs. その他の地域
  - 東欧（ルーマニア、ロシア、チェコ共和国、ポーランド、スロバキア）vs. その他の地域
  - 米州（米国／カナダを除く。アルゼンチン、ブラジル、チリ、コロンビア、ペルー、コスタリカ、メキシコ、プエルトリコ）vs. その他の地域
  - アジア（香港、インド、韓国、フィリピン、台湾）vs. その他の地域

この他に BEL110751 及び BEL110752 試験で事前に規定した探索的なサブグループ解析で、BEL110751+BEL110752 試験併合解析で実施したものを以下に示す。

- 年齢（65 歳を超える被験者が少数であったため次のグループに変更した。45 歳以下 vs. 46 歳以上）
- 性別（女性 vs. 男性）
- ベースラインの薬物治療
  - 7.5 mg/日を超えるステロイド薬の使用例 vs. 未使用例
  - その他の免疫抑制剤／免疫調節薬の使用例 vs. 未使用例
- ベースライン時の BILAG スコア（カテゴリーA の臓器系が 1 つ以上、及び／又はカテゴリーB の臓器系が 2 つ以上 vs. その他）

BEL110751 及び BEL110752 試験で Post-hoc 解析として実施した、探索的なサブグループ解析を以下に示す。

- ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（12 点以下 vs. 13 点以上）
- 人種
  - 白人 vs. その他の人種
  - 黒人 vs. その他の人種
  - アジア人 vs. その他の人種
  - アラスカ先住民又はアメリカインディアン vs. その他の人種
- ベースラインの ANA 力価（<1:640 vs. ≥1:640）
- ベースラインの抗 Sm 抗体（15 U/mL 未満 vs. 15 U/mL 以上）
- ベースラインの BLyS（定量下限以上 vs. 定量下限未満）
- ベースラインのステロイド薬の使用（使用 vs. 使用せず）

BEL110751+BEL110752 試験併合解析における有効性の主要評価項目のサブグループ解析は、多重性は調整していない。一方、共変量による調整は実施した。独立変数には主要解析と同一の変数に試験（BEL110751 試験 vs BEL110752 試験）も加えた。一般的に、サブグループ解析は全体集団の一部を対象とするため全体集団と比べて検出力は低下する。しかし第

III 相の 2 試験を併合した BEL110751+BEL110752 試験併合解析ではサブグループ解析でも十分な検出力を持つ。このため、BEL110751+BEL110752 試験併合解析をサブグループ解析の主要解析対象集団と考えた。

BEL113750 試験で事前に規定した主なサブグループを以下に示す。

- 性別（女性 vs. 男性）
- 国（中国 vs. 日本 vs. 韓国 vs. 日本及び韓国）
- ベースラインのステロイド投与量（0 mg/日 vs. 0～7.5 mg/日以下 vs. 7.5 mg/日超）
- ベースラインの薬物治療（ステロイド薬、抗マラリア薬、免疫抑制剤の使用例 vs. 未使用例）
- ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）
- ベースラインの補体 C3 又は C4（少なくとも 1 つ低値 vs. いずれも低値でない）

2.7.3.1.3.6.2. 副次評価項目

2.7.3.1.3.6.2.1. 主要な副次評価項目

評価資料で設定した主要な副次評価項目の一覧を表 2.7.3.1-11 に示す。

表 2.7.3.1-11 主要な副次評価項目の一覧（評価資料）

		第 II 相	第 III 相	
		LBSL02	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	Post-hoc[1]	○	○
	52 週時の SRI7 レスポンダー率[2]	-	Post-hoc (BEL110751 のみ[3])	○
	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	Other[4]	○	Other[4]
	76 週時の SRI レスポンダー率[5]	-	○ (BEL110751 のみ)	-
ステロイド減量	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	-[6]	Other[7,8]	○[7]
	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（SFI により定義）が発現するまでの時間	Other	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	Other[9]	○	-

○: 主要な副次評価項目（重要な副次評価項目を含む）、Other: その他の副次評価項目、Post-hoc: 事後解析
1. 試験中止はノンレスポンダーとして取り扱ったが、Treatment failure によるノンレスポンダーは考慮していない。
2. 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。
3. 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。
4. 52 週間における PGA スコアのベースラインからの平均変化量及び変化率。
5. 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。
6. LBSL02 試験では、重要な副次評価項目として「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 50%以上及び／又は 7.5 mg/日以下に減量できた被験者の割合（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する）」を設定した。
7. 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。
8. BEL110751 試験では 76 週間の評価も行った。
9. 52 週間における 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を、解析手法別に以下にまとめた。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（2.7.6. BEL113750 試験）。副次評価項目においても BEL110751+BEL110752 併合解析を行った。一部の評価項目では、個別の試験では検出力が不足するため、併合解析は有用であると考えた。なお、併合解析では試験間のばらつきをコントロールするため、共変量に試験（BEL110751 試験 vs. BEL110752 試験）も加えた。

【ロジスティック回帰モデル】

- 76 週時の SRI レスポンダー率（共変量：ベースラインの層別因子及び投与群）
- 52 週時に SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善した被験者の割合（共変量：ベースラインの層別因子及び投与群）
- 各評価時点の SRI 7 レスポンダー率（共変量：ベースラインの層別因子及び投与群）
- 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（ベースラインの層別因子及びステロイド投与量）

ステロイドの減量に関する解析は、ステロイドの投与量がベースラインに 7.5 mg/日を超えていた被験者（MITT の部分集団）を対象とした。このため、全体集団と比べて検出力は低下するが、BEL110751+BEL110752 試験併合解析を用いた検討がより有用と考えられる。

【共分散分析（ANCOVA）モデル】

- 24 週時の PGA スコアのベースラインからの平均変化量及び変化率（共変量：ベースラインの層別因子及び PGA スコア）
- 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［共変量：ベースラインの層別因子及びステロイド投与量、BEL113750 試験（順序共分散分析）では投与群も加えた］
- 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（共変量：ベースラインの層別因子及び身体的健康サマリースコア）

【Cox 比例ハザードモデル】

- 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（共変量：ベースラインの層別因子）

2.7.3.1.3.6.2.2. その他の副次評価項目

主要な副次評価項目以外に、その他の副次評価項目も設定した（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、バイオマーカー、患者報告アウトカムに関する評価等）。一部の結果は本概要に含め、結果の詳細は 2.7.6.の各試験の項に記載した。

【SLE flare】

SLE flare は、以下の 2 通りの方法を用いて評価した。

- SFI で定義した SLE flare（SFI flare）
  SELENA SLEDAI ではスコアが 12 点を超えると重度の Flare と判定されるが、SELENA SLEDAI を一部改変した SFI では更にその他の重度の基準も 1 項目以上満たした場合、Flare と判定した。

- BILAG で定義した SLE flare（BILAG flare）
  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 つ以上の被験者を、Flare と判定した。

SLE flare の評価項目として、下記の集計を行った。

- 12 週間毎の SLE flare 発現例数（SLE flare の定義：SFI 及び BILAG）
- 12 週間毎の重度の SLE flare 発現例数（SLE flare の定義：SFI）
- 52 週間及び 24～52 週時において、最初に SLE flare が発現するまでの時間（SLE flare の定義：SFI 及び BILAG）
- 52 週間及び 24～52 週時における 1 例当たりの Flare 回数及び人年当たりの Flare 率（SLE flare の定義：SFI）

SLE flare の評価期間は 52 週間とした。また、効果発現時期の検討の際に標準治療薬を厳しく規定した期間でのベリムマブの効果も評価するため、24～52 週時の解析を事前に規定した。

【腎炎 Flare】

腎炎 Flare は、2 回以上の連続した来院で以下の 1 項目以上に該当する場合と定義した。

1. 24 時間尿蛋白が、以下のいずれかに該当する再現性のある増加を示した場合
   - ベースライン値が 0.2 g/24 hr 未満の場合、1 g/24 hr 超
   - ベースライン値が 0.2～1 g/24 hr の場合、2 g/24 hr 超
   - ベースライン値が 1 g/24 hr 超の場合、ベースライン値の 2 倍超
2. 血清クレアチニン値が 20%超又は 0.3 mg/dL 以上の再現性のある増加を示し、以下のいずれかを伴った場合
   - 24 時間尿蛋白が 1 g/24 hr 超
   - 血尿（赤血球が 400 倍鏡検で 4 個以上）
   - 赤血球円柱
3. 治験薬投与中に再現性のある血尿（赤血球が 400 倍鏡検で 11～20 個）、又は血尿がベースラインと比べて再現性のある 2 グレードの増加（腎糸球体由来の変形赤血球が 25%超、24 時間尿蛋白が 0.8 g/24 hr 以上増加又は月経時を除く新たな赤血球円柱を伴う）

【SLICC 障害指数】

SLICC 障害指数（表 2.7.3.1-12）は、SLE 患者に蓄積された障害（少なくとも 6 ヵ月間ある障害又は不可逆性の障害）を評価するために作成された 12 の臓器系から成る尺度である。スコア配分は通常 1 項目当たり 0 又は 1 点であるが、6 項目では 6 ヵ月以上経ってから症状発現を繰り返す場合 2 点とすることが可能である。末期腎不全のみ例外として 3 点が配分されている[Gladman, 1996]。

表 2.7.3.1-12　　SLICC 障害指数

項目 [1]	スコア
眼症状（片眼、臨床評価による）	
白内障の既往	1
網膜変化又は視神経萎縮	1
精神障害	
認識障害（例、記憶障害、計算障害、集中力に乏しい、会話困難又は書字困難、正常活動能力の障害）又は高度の精神異常	1
6 ヵ月間治療を必要とする痙攣大発作	1
脳血管障害の既往（1 回を超えていれば 2 点）	1(2)
脳神経障害又は末梢神経障害（視神経を除く）	1
横断性脊髄炎	1
腎病変	
糸球体濾過値（予測値もしくは実測値）50%未満	1
蛋白尿 3.5 mg/24 hr 超	1
末期腎不全（血液透析、腎移植を問わず）	3
肺病変	
肺高血圧症（右心室突出、又は loud P2）	1
肺線維症（理学所見、X 線上）	1
肺萎縮（X 線上）	1
胸膜線維化（X 線上）	1
肺梗塞（X 線上）	1
心血管	
狭心症又は冠動脈バイパス	1
心筋梗塞の既往（1 回を超えていれば 2 点）	1 (2)
心筋症（心室機能障害）	1
心臓弁膜症（拡張期雑音、又は収縮期雑音 III/VI 超）	1
6 ヵ月間の心膜炎、又は心膜切除術	1
末梢血管	
6 ヵ月間の跛行	1
軽度の組織損失（随腔）	1
著明な組織損失の既往（指・手足等）（1 部位を超えていれば 2 点）	1 (2)
静脈血栓症、潰瘍形成、又は静脈うっ血	1
消化管	
原因を問わず、十二指腸以下腸管、脾臓、肝臓又は胆嚢の梗塞、切除の既往（1 部位を超えていれば 2 点）	1 (2)
腸管膜機能不全	1
慢性腹膜炎	1
腸管狭窄又は上部消化管手術の既往	1
筋骨格系	
筋萎縮又は筋力低下	1
変形、又はびらん性関節炎（縮小変形を含む、無血管性壊死を除く）	1
無血管性壊死（1 部位を超えていれば 2 点）	1 (2)
骨折を伴う骨粗鬆症又は脊椎圧迫骨折（無血管性壊死を除く）	1
骨髄炎	1
皮膚	
慢性脱毛による瘢痕	1
広範囲の瘢痕又は脂肪織炎（頭皮・指尖部を除く）	1
6 ヵ月を超える皮膚潰瘍（血栓症を除く）	1

項目[1]	スコア
早期性腺障害	1
糖尿病（治療を問わず）	1
悪性腫瘍（異形成症を除く）（1 部位を超えていれば 2 点）	1 (2)

1. SLE の発症以降に発現し、臨床評価により確認され、他に明記しない限り少なくとも 6 ヵ月間存在している障害（非可逆性の変化、活動性炎症と関連なし）。再発現を 2 点と採点するには、少なくとも 6 ヵ月間離れて発現することとする。同一病変は二度採点することはできない。

【患者報告アウトカム】

患者報告アウトカムは、以下の評価基準を用いて評価した。

- SF-36：健康関連 QOL の包括的尺度として Medical Outcomes 36-Item Short Form Health Survey（SF-36）を用いた。SF-36 は、観察的コホート研究並びに無作為化臨床試験において健康関連 QOL に及ぼす SLE の影響を評価できることが証明されている[Alonso, 2004; Gladman, 1996; Smolen, 1999; Strand, 2005; Thumboo, 1999; Thumboo, 2000; Ware, 1992]。関節リウマチ、変形性関節症等を含む様々な慢性疾患においても SF-36 を用いた広範な検討が行われており、このような疾患の特異的尺度としての妥当性が証明されている。SF-36 の身体的健康サマリースコア、精神的サマリースコア、8 つの下位尺度領域それぞれについて、国民標準値（換算値）を基に解析した。
- FACIT-F：Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue Scale（FACIT-F）（Version 4.0）は慢性疾患に伴う臨床的に重要な問題を評価する目的でデザインされた 13 項目からなる質問票である[FACIT-F, 2016]。想定されるスコアの範囲は 0～52 点（最悪の場合を 0 点、最良の場合を 52 点）であり、過去 7 日間の疲労の評価に基づいて総合スコアを求めた。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（r=0.73～0.84）も実証されている[Cella, 2005]。
- EQ-5D：EQ-5D は様々な健康状態及び治療に対する測定が可能な医療効果指標（ヘルスアウトカム）として標準化された包括的尺度である[EQ-5D, 2016]。EQ-5D は 5 項目（移動の程度、身の回りの管理、ふだんの活動、痛み／不快感及び不安／ふさぎ込み）からなる質問票であり、項目毎に 3 段階（レベル 1：問題なし、レベル 2：いくらか問題あり、レベル 3：非常に問題あり）で患者の健康状態を評価する。更に、20 cm の Visual analogue scale を用いて患者自身がその時点での健康状態を評価して記録する。Visual analogue scale の上端（100）は想像できる最も良い健康状態、下端（0）は想像できる最も悪い健康状態に該当する。
- 職場生産性は、3 項目から成る質問票を用いて雇用状態、就労予定、4 週間のうち疾患により就労できなかった日数を評価した。
- 緊急受診回数は、前回の来院以降の緊急受診回数を被験者毎に記録し、Day 0 以降の合計回数を評価した。

2.7.3.1.3.6.2.3. バイオマーカー

第 III 相試験では、自己抗体（抗 dsDNA 抗体、ANA 等）、免疫グロブリン（IgG、IgM、IgA 等）、補体（C3 及び C4）を評価した。更に、BEL110751 及び BEL110752 試験では BlyS 及び CRP、BEL110751 試験及び BEL113750 試験のうち日本人部分集団では B 細胞、BEL110751 試験では T 細胞も評価した。各バイオマーカーの評価時点を表 2.7.3.1-13 に示す。なお、抗 dsDNA 抗体の測定法を 2.7.2.4.2.、B 細胞の測定法を 2.7.2.4.4.に示す。

表 2.7.3.1-13 バイオマーカーの評価時点（第 III 相試験）

評価項目	測定時点（週）								
	投与前	8	16	24	32	40	52	64	76
免疫グロブリン（IgG、IgA、IgM）									
BEL110751 試験	X	X	X	X	X	X	X	X	X
BEL110752 試験	X	X[1]		X[1]		X[1]	X		
抗 dsDNA 抗体、補体（C3 及び C4）									
BEL110751 及び BEL110752 試験	投与前、4 週、以後 4 週ごとに Exit visit（52 又は 76 週時）まで測定 [2]								
抗 Sm 抗体、抗リボゾーム P 抗体、aCL 抗体（IgG、IgA、IgM）[3]									
BEL110751 試験	X	X		X			X		X
BEL110752 試験	X	X[4]		X[4]			X		
B 細胞サブセット [5]									
BEL110751 試験	X	X		X			X		X
BEL113750 試験 [6]	投与前、4、8、12、36、52 週目及び追跡調査時まで測定								

1. IgG のみ
2. BEL110751 試験の 56 及び 64 週時は除く。
3. Day 0（投与前）より後の測定時点では、Day 0 で自己抗体価が陽性だった被験者のみ測定した。
4.抗リボソーム P 抗体及び aCL IgA のみ。
5. CD19+B 細胞、CD20+ B 細胞、ナイーブ B 細胞、活性化 B 細胞、形質細胞様細胞、形質細胞、短寿命形質細胞、SLE サブセット、メモリーB 細胞（BEL110751 試験では 56 及び 64 週を除く）。
6. 日本で組入れられた被験者のみ測定。

各試験で測定した B 細胞サブセットの名称を表 2.7.3.1-14 に示す。B 細胞サブセットの名称は、試験実施時期の違いにより BEL110751 試験と BEL113750 試験で異なっているが、表記法の違いであり測定された B 細胞サブセットは同一のものである（2 試験の差異は表中の太字・斜体・二重下線箇所を参照）。測定値の Normalise は、発現頻度の低い B 細胞サブセット（活性化 B 細胞、形質細胞様細胞、SLE サブセット、形質細胞、短寿命形質細胞）に適用した。

表 2.7.3.1-14 B 細胞サブセットの名称

B 細胞サブセット	BEL110751	BEL113750
CD19+B 細胞	CD19+ (/mm^3)	CD19 (/μL)
CD20+B 細胞	CD20+ (/mm^3)	CD20 (/μL)
ナイーブ B 細胞	Naïve B Cells (CD20+/CD27-) (/mm^3)	Naïve ***CD19+***CD20+CD27- (/μL)
メモリーB 細胞	Memory B cells (CD20+/CD27+) (/mm^3)	Memory ***CD19+***CD20+CD27+ (/μL)
活性化 B 細胞	Activated B cells (CD20+/CD69+) (/mL)*	Activated ***CD19+***CD20+CD69+ Normalised (Count/mL)
形質細胞様細胞	Plasmacytoid B cells (CD20+/CD138+) (/mL)*	Plasmacytoid ***CD19+***CD20+CD138+ Normalised (Count/mL)
形質細胞	Plasma B cells (CD20-/CD138+) (/mL)*	Plasma ***CD19+***CD20-CD138+ Normalised (Count/mL)

B 細胞サブセット	BEL110751	BEL113750
SLE サブセット	SLE Subset (CD19+/CD27***BRIGHT***/CD38^{BRIGHT}) (/mL)*	SLE Subset CD19+CD38b+CD27b+***Lymph*** Normalised (Count/mL)
短寿命形質細胞	Short−lived plasma B cell (CD20-/CD27^{BRIGHT}) (/mL)*	Short-lived Plasma ***CD19+***CD20-CD27b+ Normalised (Count/mL)

*: BEL110751 試験で Normalise を適応した B 細胞サブセット

バイオマーカーの解析には Wilcoxon 順位和検定を用いた。ただし、BEL113750 試験の免疫グロブリン及び補体では ANCOVA を用いた。

2.7.3.1.3.7. 独立データモニタリング委員会

第 II 相の LBSL02 試験、第 III 相の BEL110751 及び BEL110752 試験は、独立データモニタリング委員会による定期的なモニタリングを受けた。独立データモニタリング委員会から治験実施計画書の変更を勧告された試験はなかった。その後実施した第 III 相の BEL113750 試験では独立データモニタリング委員会は設置せず、盲検下で社内 Safety Review Team による定期的なモニタリングを受けた。

2.7.3.2. 個々の試験結果の要約

各試験の結果の詳細は 2.7.6.に記載した。

2.7.3.2.1. 第 II 相試験

2.7.3.2.1.1. LBSL02 試験

LBSL02 試験（スクリーニング 682 例、無作為化 476 例、治験薬投与 449 例）は、第 III 相試験のデザイン設定（対象患者集団、SLE の標準治療の規定、評価項目等）の根拠となった有用な情報が得られた試験であり、米国及びカナダで実施した。第 III 相試験のデザイン設定の根拠となった Post-hoc 解析の詳細な考察は 2.7.3.3.2.1.3.に記載した。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

ベースラインの人口統計学的特性、疾患特性、バイオマーカー、B 細胞の分布、SLE 治療薬の使用状況は各投与群で均衡していた。被験者の平均年齢は 42 歳、93.3%が女性であった。人種は白人が 70.2%、黒人ーアフリカ系アメリカ人が 23.6%であった。

有効性の結果

事前に規定した主要評価項目［24 週時における SELENA SLEDAI スコアの変化率、及び 52 週間において最初に SLE flare が発現するまでの時間（SFI により定義）］の結果から、本試験ではベリムマブのいずれの用量（1、4 又は 10 mg/kg-iv 群）においてもプラセボを上回る有効性は認められなかった。

ベリムマブは、事前に規定した重要な副次評価項目（SELENA SLEDAI スコアの 52 週時における変化率及び 52 週間の AUC、BILAG スコアの 52 週時における変化率及び 52 週間の血清中濃度ー時間曲線下面積（AUC）、最初に BILAG カテゴリーA 又は B の Flare が発現するまでの時間）による評価で、プラセボを上回る効果を示さなかった。1 及び 10 mg/kg-

iv 群では、24 及び 52 週時における SELENA SLEDAI スコアの改善率がプラセボ iv 群を数値的に上回った。一方、10 mg/kg-iv 群では、ステロイド投与量を 7.5 mg/日以下に減量できた被験者の割合がプラセボ iv 群より高く、ステロイド投与量を 7.5 mg/日超に増量する必要があった被験者の割合（Post-hoc 解析）がプラセボ iv 群より低かった。

SF-36 では身体的健康サマリーが改善し（52 週時のスコアの平均増加量：10 mg/kg-iv 群 3.4 点 vs. プラセボ iv 群 1.4 点）、精神的健康サマリーが悪化しなかったことから、ベリムマブ（10 mg/kg）はプラセボと比較して有用であると考えられた。

バイオマーカーの結果では、B 細胞数（CD19+、CD20+、活性化、ナイーブ、形質細胞様細胞及び形質細胞の SLE サブセット）はベリムマブの 3 用量群すべてで減少し、プラセボ iv 群で増加した。ベリムマブ群ではメモリーB 細胞数が 4 週時に増加を示した後、徐々に減少し、ほぼベースライン値に戻った。また、ベリムマブ群では、プラセボ iv 群と比較して IgG、IgA、IgM、免疫グロブリン E（IgE）及び抗 dsDNA 抗体が低下し、C4 が増加したが、用量依存性はみられなかった。24 週間の継続投与期の間、これらの変化は維持された。

安全性の結果

SLE 患者において、ベリムマブと標準治療の併用の忍容性が認められた。有害事象、重度又は重篤な有害事象、中止に至った有害事象、注入後全身性反応の可能性がある有害事象及び感染症の発現割合に、用量依存性及びプラセボ iv 群との差はみられなかった。2 例の死亡［自殺既遂 1 例（1 mg/kg-iv 群）及び呼吸不全 1 例（10 mg/kg-iv 群）］が報告され、いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係なしと判断された。本試験における Grade 3 又は 4 のリンパ球減少症の発現割合（プラセボ iv 群 21.4%、ベリムマブ iv 併合群 25.7%）は、被験者が受けていた基礎治療及びベリムマブの B 細胞減少作用を考慮すると、予想外のものではなかった。その他の臨床検査値異常の発現割合は、ベリムマブ iv 併合群とプラセボ iv 群で同程度であった。

ベリムマブは継続投与期にも引き続き忍容性が認められ、有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者は 8 例（2.3%）であった。

自己抗体陽性の被験者集団を対象とした Post-hoc 解析の結果

自己抗体陽性の被験者集団［ベースライン時に ANA 陽性（抗体価 80 倍以上）、抗 dsDNA 抗体陽性（30 IU/mL 以上）のいずれか一方又は両方に該当した被験者と定義］を対象として Post-hoc 解析を実施した。自己抗体陽性の被験者では、ベリムマブに対する反応（特に PGA に対する反応）が自己抗体陰性の被験者と比較して高かった。複合評価項目（SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善し、PGA の 0.3 点以上の悪化がみられず、かつ BILAG による評価でカテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ない場合と事後に定義）による評価では、自己抗体陽性の被験者における 52 週時の効果（ベースラインとの比較）が、ベリムマブ iv 併合群でプラセボ iv 群と比較して高かった（レスポンダー率：46.0% vs. 29.1%、p=0.0058）。また、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。

まとめ

有効性の主要評価項目は達成されなかったが、本試験の結果から第 III 相試験のデザイン設定の根拠となった有用な情報が得られた。SELENA SLEDAI スコアへの効果はベリムマブ 1 及び 10 mg/kg-iv 群で同程度であったが効果の発現は 10 mg/kg-iv 群の方がやや速やかであり、ステロイドの減量に対する効果も 10 mg/kg-iv 群の方が大きかった。ベリムマブと SLE の標準治療の併用の忍容性は良好であり、有害事象、重度の有害事象又は重篤な有害事象の発現割合、中止理由及び臨床検査値異常はプラセボ iv 群及びベリムマブの各用量群で同様であった。有害事象の発現割合に用量依存性はみられず、継続投与期も忍容性が認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現もわずかであった。

以上の結果を元に、第 III 相試験での対象集団（ベリムマブの治療効果が期待される患者集団として自己抗体陽性例）、ベリムマブの用量（1 及び 10 mg/kg）、有効性の複合評価項目（SRI レスポンダー率、2.7.3.1.3.6.1.で考察）が設定された。

2.7.3.2.2. 第 III 相試験

2.7.3.2.2.1. BEL110751 試験

BEL110751 試験（スクリーニング 1353 例、無作為化 826 例、治験薬投与 819 例）は有効性の主要な成績が得られた第 III 相試験の一つであり、欧州、北米及びラテンアメリカで実施した。有効性の主要評価は他の第 III 相試験と同様に 52 週時に行ったが、本試験ではその後も引き続き 76 週時まで有効性を評価した。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

人口統計学的特性は群間で同様であった。被験者の平均年齢は 40 歳、93.3%の被験者が女性であった。人種は大部分が白人（69.5%）であり、次いで黒人ーアフリカ系アメリカ人（14.4%）、アラスカ先住民又はアメリカインディアン（12.6%）であった。

SLE の平均罹病期間は、各群で同様であった。全体的にベースラインの SLE の疾患活動性は高かったが（SELENA SLEDAI スコアは平均 9.7 点であり、過半数の被験者が 10 点以上）、一部の疾患特性でプラセボ iv 群とベリムマブの各用量群間で不均衡な点も認められた。SELENA SLEDAI スコア、BILAG 及び SFI で定義した SLE flare では、プラセボ iv 群と比べてベリムマブの各用量群の方が疾患活動性の低い被験者が多かった。また、PGA スコアが 1 以下の被験者の割合は、プラセボ iv 群及び 1 mg/kg-iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群の方が高かった。その他の SLE の臨床的評価項目（SLICC 障害指数及び尿蛋白を含む）は 3 群で同様であった。ベースラインのバイオマーカーは各群で同様であった。

有効性の結果

本試験の有効性の主要評価項目には、第 II 相試験（LBSL02 試験）の結果に基づく新たな評価基準である SRI を用いた。

SLE の標準治療にベリムマブ 10 mg/kg を追加投与した結果、主要評価項目は達成された。52 週時の SRI レスポンダー率（最終解析時）[3]で、ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群（43.2%）のプラセボ iv 群（33.5%）に対する優越性が検証された（p=0.0167）。ベリムマブ 1 mg/kg-iv 群のレスポンダー率（40.6%）はプラセボ iv 群（33.5%）と比べて数値的に高かったが、統計学的な有意差は認められなかった（p=0.0889）。76 週時のレスポンダー率はプラセボ iv 群（32.4%）と比べてベリムマブ群（いずれの用量群でも 38.5～39.1%）の方が数値的に高かったが、統計学的に有意な差は認められなかった。レスポンダー率は、24 週時（10 mg/kg-iv 群）及び 36 週時（1 mg/kg-iv 群）からプラセボ iv 群と比べてベリムマブ群の方が数値的に高くなり、76 週時まで維持されていた。

52 週時のすべての感度分析及び 76 週時の LOCF 法による感度分析で、10 mg/kg-iv 群ではプラセボ iv 群と比べて統計学的に有意に高い SRI レスポンダー率が示された。SRI レスポンダーの構成要素の 1 つである SELENA SLEDAI スコアの改善基準を通常より高く設定した Post-hoc 感度分析でも、ベリムマブの効果の頑健かつ一貫した効果が複数の評価時点で認められた。特に、SELENA SLEDAI スコアの基準を 5、6、7、8 点以上の改善に設定した 52 及び 76 週時の結果では、プラセボ iv 群と比べてベリムマブ 10 mg/kg-iv 群のレスポンダー率の方が統計学的に有意に高かった。

52 週時の SRI レスポンダー率の各サブグループの結果は概ね同様であったが、層別因子の 1 つである人種のサブグループ（AIA vs. その他）で治療効果（プラセボ iv 群 vs. ベリムマブの各用量群）に対する有意な交互作用が示された。この作用は、プラセボ iv 群での異なるレスポンダー率の影響と考えられた。レスポンダー率は、プラセボ iv 群の AIA 48.6%及びその他の人種 27.9%に対し、1 及び 10 mg/kg-iv 群の両サブグループ間では 40.3～44.3%であった。

52 週時の SRI レスポンダー率の 10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群との差に、地域差のある傾向が示された。10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群との差は、西欧／イスラエル（27.2%）と比べて米州（米国／カナダを除く）（-3.5%）及び米国／カナダ（3.5%）の方が小さかった。

52 週時に認められた治療効果に対する人種（AIA vs. その他）の有意な交互作用、黒人の被験者集団で認められたプラセボ iv 群よりベリムマブの各用量群の方が低い SRI レスポンダー率、及び 10 mg/kg-iv 群の SRI レスポンダー率に地域差のある傾向は、いずれも 76 週時まで持続した。

AIA、米国／カナダ、黒人の被験者集団のベースラインの疾患特性に不均衡が認められており、ベリムマブの各用量群（特に 10 mg/kg-iv 群）とプラセボ iv 群との SRI レスポンダー率の比較に影響を及ぼした可能性がある。また、理由は不明だが、AIA のうちアラスカ先住民又はアメリカインディアンのプラセボ iv 群での SRI レスポンダー率も高かった。被験者数が少ないため、特に AIA 及び黒人の被験者集団の結果は慎重に解釈する必要がある。

---

[3] プラセボ iv 群の 1 例の評価変更に伴い、主要評価項目の最終解析結果は BEL110751+BEL110752 併合解析に用いた中間解析結果から変更となった。52 週時の SRI レスポンダー率は、中間解析時及び最終解析時でほぼ同様であった。

52 及び 76 週間において最初に SFI flare が発現するまでの時間（中央値）は 3 群で同程度であった。重度の SFI flare の発現（52 及び 76 週間）のハザード比（プラセボ iv 群との比較）（95%信頼区間）は、1 mg/kg-iv 群で 0.65（0.44～0.96）及び 0.66（0.46～0.94）、10 mg/kg-iv 群で 0.72（0.49～1.04）及び 0.77（0.54～1.09）であった（1 mg/kg-iv 群ではいずれの期間も $p<0.05$）。併用薬の調節を制限した 24 週以降は、重度の SFI flare の発現リスクに対するベリムマブの各用量群の低減効果は更に明らかとなった。24 週以降の 100 人年当たりの SFI flare 率及び重度の SFI flare 率も、ベリムマブ投与により低下した。

24～52 週時の BILAG flare（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）の発現リスクは、プラセボ iv 群と比べて 1 mg/kg-iv 群で 33%（24～76 週時では 31%）、10 mg/kg-iv 群で 27%（24～76 週時では 24%）の低下を示した（1 mg/kg-iv 群で $p <0.05$）。

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%以上減量して 7.5 mg/日以下にできた被験者の割合は、プラセボ iv 群（12.7%）と比べてベリムマブの各用量群（1 mg/kg-iv 群 19.2%で $p=0.2081$、10 mg/kg-iv 群 17.5%で $p=0.4253$）の方が数値的に高かった。

患者報告アウトカムの結果

重要な副次評価項目である 24 週時の SF-36 の身体的健康サマリーのベースラインからのスコア変化量では、プラセボ iv 群と比べてベリムマブの各用量群はいずれも統計学的に有意な改善は認められなかった。しかし、48 及び 52 週時には 1 mg/kg-iv 群でプラセボ iv 群と比べて統計学的に有意な改善が示された。

FACIT-F スコアのベースラインからの平均変化量から、1 mg/kg-iv 群では 8～12 週時にかけて疲労の速やかな改善が示され、試験期間を通して持続した。また、12、32、48，52 及び 76 週時にはプラセボ iv 群と比べて統計学的に有意な改善が示された。10 mg/kg-iv 群でも同様の反応曲線が示されたが、1 mg/kg-iv 群と比べて改善は小さかった。

バイオマーカーの結果

プラセボ iv 群と比べて、ベリムマブの各用量群では IgG 値及び抗 dsDNA 抗体価の速やかで持続した低下が示され、補体濃度（C3 及び C4）は上昇した。抗 Sm 抗体、aCL 抗体（IgA）及び抗リボソーム P 抗体の統計学的に有意な低下が 10 mg/kg-iv 群で認められた。

ベースラインに抗 dsDNA 抗体、抗 Sm 抗体、抗リボソーム P 抗体及び aCL 抗体が陽性であった被験者のうち、52 及び 76 週時まで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高かった。

ベリムマブは、52 及び 76 週時に B 細胞サブセット（CD19+、CD20+、ナイーブ、活性化及び形質細胞、SLE サブセット）を有意に低下させた。メモリーB 細胞は、初期に増加した後に緩やかにベースラインのレベルまで低下した。52 及び 76 週時には、ベリムマブの投与を受けた被験者で T 細胞の減少は認められなかった。

安全性の結果

SLE の標準治療にベリムマブの各用量（1 及び 10 mg/kg）を追加投与した結果、全般に良好な忍容性を示した。76 週時の有害事象、重度又は重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合にベリムマブの各用量群とプラセボ iv 群の間に統計学的な有意差は見られず、ベリムマブの明らかな用量依存性は認められなかった。大部分の有害事象は軽度又は中等度であった。

試験期間中に 3 例が死亡した（1 mg/kg-iv 群 2 例、10 mg/kg-iv 群 1 例）。死亡に至った重篤な有害事象の検討から、問題となるシグナルは検出されなかった。器官別大分類（SOC）「心臓障害」の発現割合は、プラセボ iv 群と比べてベリムマブの各用量群の方が高かったが、大多数の事象は軽度又は中等度で治験薬との因果関係は認められなかった。重篤、重度又は治験薬との因果関係がある有害事象の SOC「心臓障害」の発現割合に、群間差は認められなかった。

うつ病及び自殺／自傷に関連した有害事象の発現割合は 10 mg/kg-iv 群でやや高く、主にうつ病によるものであった。重篤なうつ病を発現した被験者は、全員がうつ病の病歴があり抗うつ薬の投与を受けていた。治験薬の投与中止に至ったうつ病は認められなかった。

胃腸感染の発現割合はプラセボ iv 群と比べてベリムマブの各用量群の方が高く、主にウイルス性胃腸炎、ウイルス性胃腸感染及び胃腸感染によるものであった。ほとんどの胃腸感染は、重篤ではなく治験薬との因果関係はないと判断された。このうち、治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。

重篤又は重度の注入後全身性反応は少なく、過敏症の発現率も 1%未満と低かった。

試験期間に大多数の被験者が 1 件以上の感染症を発現した。感染症の発現割合に明らかな用量依存性は認められず、重篤及び／又は重度の感染症の発現割合には治験薬投与による明らかな影響は見られなかった。特に重要な感染症のうち、蜂巣炎及び気道感染の発現割合はプラセボ iv 群と比べてベリムマブの各用量群の方が高かった。1 例（10 mg/kg-iv 群）に、重篤かつ重度の日和見感染（播種性サイトメガロウイルス感染）が認められた。この事象は回復し、ベリムマブに対する処置は行われなかった。

試験期間に 7 例が悪性新生物と診断された（プラセボ iv 群 1 例、1 mg/kg-iv 群 4 例、10 mg/kg-iv 群 2 例）。4 例は固形癌、3 例は非メラノーマ性皮膚癌であった。1 mg/kg-iv 群 1 例の悪性腫瘍（子宮頚部癌）は、治験責任医師により治験薬との因果関係があるかもしれないと判断された。

治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者で 6 例の妊娠が報告され、その内訳は被験者が 5 例、被験者のパートナーが 1 例であった。妊娠の転帰が報告された 5 例のうち、問題のある転帰は認められなかった。

最も多く発現した重度の臨床検査値異常はリンパ球減少であったが、発現割合は各群で同程度であった。免疫グロブリン（IgG、IgA、IgM）値の減少は、予期されたベリムマブの薬理作用である。Grade 1 の IgG 低値の発現割合には治験薬投与の影響や用量依存性が認められたが、Grade 2 又は 3 では明らかな治験薬投与の影響及び用量依存性は認められなかった。Grade 4 の IgG 低値は認められなかった。その他の臨床検査値異常の発現割合は、ベリムマブの各用量群とプラセボ iv 群で同程度であった。

有害事象、重篤な有害事象、注目すべき有害事象の感染症の 100 人年当たりの発現率は、いずれの群でも 1～6 ヵ月と比べて 7～12 ヵ月の方が低かった。

ベリムマブに対する免疫原性応答で持続性の陽性を示した被験者の割合は、プラセボ iv 群 0.4%、1 mg/kg-iv 群 12.2%、10 mg/kg-iv 群 2.2%であった。試験期間にベリムマブに対する中和抗体陽性を示した被験者は、プラセボ iv 群 1 例及び 1 mg/kg-iv 群 2 例であった。1 mg/kg-iv 群の 2 例はいずれも試験中止に至っており、中止理由は効果不十分 1 例及び注入に伴う反応 1 例であった。これらの被験者で重度又は重篤な有害事象の発現は認められなかった。

試験開始前に接種を受けた各ワクチンに対する防御的な免疫応答の持続性に対し、ベリムマブの投与は大きな影響を示さなかった。これは、メモリーB 細胞数が維持されたバイオマーカーでの結果と一致していた。

まとめ

SLE の標準治療にベリムマブ 10 mg/kg を追加投与した結果、SLE の疾患活動性の改善と良好な忍容性が示され、現在の SLE の標準治療と比べてより有用な治療法であることが示唆された。

2.7.3.2.2.2. BEL110752 試験

BEL110752 試験（スクリーニング 1266 例、無作為化 867 例、治験薬投与 865 例）は有効性の主要な成績が得られた第 III 相試験の一つであり、アジア太平洋地域、ラテンアメリカ及び欧州の 13 ヵ国で実施した。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

人口統計学的特性は群間で同様であった。被験者の平均年齢は 35.5 歳、94.9%の被験者が女性であった。人種の大部分がアジア人（37.8%）、アラスカ先住民又はアメリカインディアン（32.3%）であり、次いで白人（26.5%）、少数の黒人ーアフリカ系アメリカ人（3.5%）であった。

SLE の平均罹病期間は、ベリムマブの各用量群の 5.0 年に対しプラセボ iv 群では 5.9 年であった。一方で、ベースラインの SLE の疾患活動性は各群で同様であった。全体的にベースラインの SLE の疾患活動性は高く、SELENA SLEDAI スコア 10 点以上の被験者が 52.8%を占め、平均スコアは 9.75 点であった。

Day 0 に ANA 陽性であった被験者の割合は全体で 93.9%であったが、抗 dsDNA 抗体では 74.5%であった。ANA 及び／又は抗 dsDNA 抗体が陽性であった被験者の割合は 97.7%であった。補体が基準値下限（LLN）より低値であった被験者の割合は、C3 が 49.4%及び C4 が 59.3%であった。定量下限以上の BLyS 濃度を示した被験者の割合は全体で 97.0%であった。

有効性の結果

本試験の有効性の主要評価項目には、第 II 相試験（LBSL02 試験）の結果に基づく新たな評価基準である SRI を用いた。SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 4 点以上改善し、

BILAG に臨床的な悪化が認められず（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）、PGA スコアに臨床的な悪化が認められない（スコアの増加が 0.3 点未満）被験者を SRI レスポンダーと定義した。

SLE の標準治療にベリムマブ 10 mg/kg を追加投与した結果、主要評価項目は達成された。52 週時の SRI レスポンダー率は、ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群（57.6%）の方がプラセボ iv 群（43.6%）と比べて統計学的に有意に優れていた（p=0.0006）。ベリムマブ 1 mg/kg-iv 群のレスポンダー率（51.4%）もプラセボ iv 群（43.6%）と比べて統計学的に有意に優れていたが（p=0.0129）、プラセボ iv 群との差は 10 mg/kg-iv 群よりも小さかった。SRI レスポンダー率は、1 mg/kg-iv 群では 28 週時以降、10 mg/kg-iv 群では 24 週時以降、いずれも 52 週時までプラセボ iv 群と比べて統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.05）。各サブグループでも概ね同様の結果が示された。

ベリムマブ投与による SLE の疾患活動性の低下は、以下の有効性の 3 つの評価項目（重要な副次評価項目を含む）からも示された。

- 52 週時に SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善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統計学的に有意に高かった（10 mg/kg-iv 群 p=0.0024、1 mg/kg-iv 群 p=0.0189）
- 24 週時の PGA スコアのベースラインからの変化率は、プラセボ iv 群と比べて統計学的に有意に改善した（10 mg/kg-iv 群 p<0.0001、1 mg/kg-iv 群 p=0.0342）
- 試験終了前の 12 週間（40～52 週時）に、ステロイド 1 日平均投与量をベースラインから 25%以上減量して 7.5 mg/日以下にできた被験者の割合は、プラセボ iv 群と比べてベリムマブの各用量群の方が高かった（10 mg/kg-iv 群 p=0.0526、1 mg/kg-iv 群 p=0.0252）。

52 週間において、最初に SFI flare が発現するまでの時間（中央値）はプラセボ iv 群と比べてベリムマブの各用量群の方が長く、SFI flare のリスクも統計学的に有意に低下した（10 mg/kg-iv 群 p=0.0036、1 mg/kg-iv 群 p=0.0026）。BILAG flare（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）のリスクはプラセボ iv 群と比べて低下した（10 mg/kg-iv 群 p=0.0016、1 mg/kg-iv 群 p=0.4804）。

ベースラインのステロイド投与量が 7.5 mg/日を超えていた被験者で、ステロイドの減量に対するベリムマブの効果が認められた。ステロイドの減量が 52 週時まで持続する可能性は、プラセボ iv 群と比べて 1 mg/kg-iv 群で 60%高く、10 mg/kg-iv 群で 96%高かった。また、52 週時にステロイドを増量（7.5 mg/日超）した被験者の割合（ベースライン 7.5 mg/日以下の被験者対象）は、プラセボ iv 群（36%）より 1 mg/kg-iv 群（30%、p=0.5576）及び 10 mg/kg-iv 群（20%、p=0.0196）の方が低かった。

患者報告アウトカムの結果

重要な副次評価項目である 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改善のプラセボ iv 群との比較において、ベリムマブの両群共に統計学的に有意な差は示されなかった。しかし 52 週時には、プラセボ iv 群（3.0 点改善）と比べて 1 mg/kg-iv

群（4.2 点改善、p=0.0272）及び 10 mg/kg-iv 群（4.2 点改善、p=0.0247）で統計学的に有意な改善が示された。

SRI レスポンダー（主要評価項目）を対象とした解析では、36 及び 52 週時に 10 mg/kg-iv 群は身体的健康サマリースコアの平均変化量でプラセボ iv 群と比べて統計学的に有意な改善を示した。

SLE の疾患活動性が改善（SRI レスポンスの構成要素である SELENA SLEDAI、BILAG、PGA で評価）した被験者集団又は SLE flare が認められなかった被験者集団でも、52 週時までにプラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群は良好な身体的健康サマリースコアの改善を示した。

FACIT-F スコアのベースラインからの平均変化量から、10 mg/kg-iv 群では 8 週時までに疲労の速やかな改善が示され、試験期間を通して持続した。また、8、36、52 週時にはプラセボ iv 群と比べて統計学的に有意な改善が示された。1 mg/kg-iv 群でも同様の反応曲線が示されたが 10 mg/kg-iv 群と比べて改善は小さく、プラセボ iv 群と比べて統計学的に有意な差が示されたのは 52 週時のみであった。

バイオマーカーの結果

ベリムマブの各用量群では、IgG 値及び抗 dsDNA 抗体価がプラセボ iv 群と比べて速やかに低下して持続したことに加えて、補体（C3 及び C4）も上昇した。抗 Sm 抗体及び抗リボソーム P 抗体の有意な低下も認められた。

ベースラインに抗 dsDNA 抗体、ANA、抗 Sm 抗体、抗リボソーム P 抗体又は aCL 抗体が陽性であったが 52 週時に陰性に転じた被験者の割合は、ベリムマブの各用量群の方がプラセボ iv 群と比べて高かった。同様に、ベースラインに抗 dsDNA 抗体及び ANA 陰性であったが 52 週時に陽性に転じた被験者の割合は、10 mg/kg-iv 群の方がプラセボ iv 群と比べて低かった。

安全性の結果

SLE の標準治療にベリムマブの各用量（1 及び 10 mg/kg）を追加投与した結果、概ね良好な忍容性を示した。52 週時の有害事象、重度又は重篤な有害事象、及び治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合にベリムマブの各用量群とプラセボ iv 群の間に統計学的な有意差は見られず、ベリムマブの明らかな用量依存性は認められなかった。大部分の有害事象は軽度又は中等度であった。

試験期間中の死亡例数は 9 例であり、各群で同程度であった（プラセボ iv 群 3 例、1 mg/kg-iv 群 2 例、10 mg/kg-iv 群 4 例）。問題となるシグナルは検出されなかった。

重篤又は重度の注入後全身性反応は少なく、過敏症の発現割合も 1%未満と低かった。感染症の発現割合に明らかな用量依存性は見られず、重篤及び／又は重度の感染症の発現割合にベリムマブ投与の影響は認められなかった。

最も多く発現した重度（Grade 3 又は 4）の臨床検査値異常はリンパ球減少症であり、発現割合は群間で同程度であった。IgG 値が Grade 0 から 2 に変化した被験者の割合は各群で同程度であり、いずれも 2%未満であった。IgG 値が LLN 未満となった被験者のうち、重度の感染症を発現した被験者は認められなかった。IgG 及び IgM 値が、ベースラインに高値／

基準値であったが 52 週時までに LLN 未満になった被験者の割合は、プラセボ iv 群と比べてベリムマブの各用量群の方が高かった。その他の臨床検査値異常の発現割合は、ベリムマブの各用量群とプラセボ iv 群で同程度であった。

有害事象、重篤な有害事象、注目すべき有害事象の感染症の 100 人年当たりの発現率及び有病率は、いずれの群でも前半の 6 ヵ月間と比べて後半の 6 ヵ月間の方が低かった。

特に重要な感染症のうち、重篤、重度又は治験薬の投与中止に至った事象の発現割合に、ベリムマブ投与の明らかな影響及び用量依存性は認められなかった。日和見感染疑いの被験者が、ベリムマブの投与を受けた 2 例に認められた。いずれも治験薬との因果関係はないと判断され、治験薬の投与中止には至らなかった。

悪性新生物の発現は認められなかった。

治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者で 20 例の妊娠が報告された。転帰が報告された妊娠のうち、自然流産又は死産であった被験者の割合に大きな群間差は認められなかった。

試験期間にベリムマブに対する中和抗体陽性を示した被験者は、プラセボ iv 群 6 例及び 1 mg/kg-iv 群 2 例であった。これらの被験者で重度又は重篤な有害事象は報告されなかった。1 mg/kg-iv 群の 2 例は、有効性欠如、アレルギー又は過敏症とは関連のない理由により試験を中止した。

まとめ

ベリムマブの投与により、臨床的に意義があり統計学的にも有意な有効性の結果が複数の評価項目で示された。また、1 mg/kg と比べて 10 mg/kg の方が良好な効果を示す傾向（用量依存性）も示された。ベリムマブはプラセボと比較可能な安全性プロファイルを示し、良好な忍容性が確認された。

2.7.3.2.2.3. BEL113750 試験

BEL113750 試験（スクリーニング 1116 例、無作為化 707 例、治験薬投与 705 例）は有効性の主要な成績が得られた第 III 相試験の一つであり、北東アジア（日本、韓国、中国）で実施した。二重盲検期の結果を以下に要約する。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

人口統計学的特性は全体的に両群間で均衡していた。被験者のほとんどは女性（92.9%）であった。平均年齢は 32.1 歳で、1 例（0.1%）が 65 歳以上であった。人種は、東アジア人の割合が 88.3%と高く、日本人が 9.5%、東南アジア人が 1.0%、中央／南アジア人が 0.9%、アジア人の Mixed race が 0.3%であった。

ベースラインの疾患活動性は本試験の組入れ基準を表わしており、全体的に両群間で均衡していた。被験者のベースラインの疾患活動性は参加国間で同様であった。SELENA SLEDAI でベースライン時にみられた臓器系病変は両群間で同様であり、多かったのは免疫系（90.4%）、粘膜皮膚症状（81.7%）であった。BILAG でベースライン時に中等度～重度（カテゴリーA 又は B）であった臓器系は両群間で同様であり、多かったのは粘膜皮膚系、筋骨格系及び腎症であった。ACR の SLE 分類基準でベースラインに 50%以上の被験者でみ

られたものは、ANA 陽性（99.9%）、免疫系障害（94.2%）、抗 DNA 抗体（86.7%）、頬部紅斑（69.9%）、関節炎（66.9%）、腎障害（57.2%）及び持続性蛋白尿（55.8%）であった。

有効性の結果

本試験の有効性の結果は、65 ヵ国以上でのベリムマブ 10 mg/kg 静脈内投与の承認（2016 年時点）の根拠となった第 III 相試験 2 試験の結果と一致していた。

本試験の有効性の主要評価項目は達成された。52 週時の SRI レスポンダー率はプラセボ iv 群（40.1%）と比べて 10 mg/kg-iv 群（53.8%）で高く、10 mg/kg-iv 群のオッズはプラセボ iv 群と比べて統計学的に有意に高かった（オッズ比 1.99、95%信頼区間：1.40～2.82、p=0.0001）。52 週時に SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 4 点以上改善した被験者の割合において、10 mg/kg-iv 群のオッズはプラセボ iv 群と比べて統計学的に有意に高かった（オッズ比 2.00、95%信頼区間：1.41～2.83、p=0.0001）。52 週時の SRI7 レスポンダー率において、10 mg/kg-iv 群のオッズはプラセボ iv 群と比べて統計学的に有意に高かった（オッズ比 1.76、95%信頼区間：1.13～2.74、p=0.0116）。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（合計 536 例、MITT 集団の 79%）のうち、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範囲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 群の方が減量した日数の長い被験者が多かった［減量した日数の中央値（25%点、75%点）：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）。最初に重度の SFI flare が発現するまでの時間の評価においても良好な結果が示された。10 mg/kg-iv 群の重度 SFI flare の発現リスクは、プラセボ iv 群と比べて統計学的に有意な 50%の低下を示した（52 週時のハザード比 0.50、95%信頼区間：0.34～0.73、p=0.0004）。

バイオマーカーの結果

52 週時の IgG 値、IgA 値及び IgM 値はプラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群では減少を示した。ベースラインに抗 dsDNA 抗体又は ANA が陽性であった被験者のうち 52 週時に陰性に転化していた被験者は、プラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群の方が多かった。10 mg/kg-iv 群では補体値（C3 及び C4）は上昇した。

安全性の結果

本試験の安全性の結果は、これまでに得られている 10 mg/kg 静脈内投与の安全性プロファイルと明らかな相違は認められなかった。死亡例がプラセボ iv 群で 1 例報告され、10 mg/kg-iv 群での死亡例はなかった。プラセボ iv 群の 1 例の死亡は、原疾患に関連した呼吸不全によるものであった。重篤な有害事象はプラセボ iv 群 18.3%、10 mg/kg-iv 群 12.3%に報告された。重篤な有害事象のうち比較的よくみられた SOC 別有害事象は、「感染症および寄生虫症」（プラセボ iv 群 5.5%、10 mg/kg-iv 群 5.3%、以下同順）であった。いずれかの群で 1%超に報告された重篤な有害事象（基本語）は、ループス腎炎（2.1%、1.1%）、発熱（1.7%、0.4%）及び帯状疱疹（0.9%、1.3%）であった。両群でよくみられた有害事象は、

上気道感染（16.6%、13.8%）であった。発現割合が 10 mg/kg-iv 群で高くかつプラセボ iv 群と比較して 1%以上高かった有害事象は、帯状疱疹、細菌性尿路感染、悪心であった。

10 mg/kg-iv 群の 1 例（0.2%）にみられた自殺／自傷は GlaxoSmithKline（GSK）社の判定による自殺念慮（重篤）であり、プラセボ iv 群の 1 例にみられた自殺／自傷は GSK 社の判定による自殺行為（重篤）であった。

ベリムマブ投与に対する免疫原性反応は極めて低く、免疫原性応答が陽性を示した被験者は 1 例であった。

まとめ

北東アジア人集団でのベリムマブ 10 mg/kg 静脈内投与の優れた有効性及び忍容性が示され、ベネフィットがリスクを上回ることが確認された。

2.7.3.2.3. 長期継続投与試験

長期継続投与試験の目的は、ベリムマブの継続投与を提供し、SLE の被験者におけるベリムマブの長期安全性及び忍容性を評価することであった。

継続投与試験の投与期間の起点はベリムマブの初回投与時（先行試験でベリムマブ投与に無作為化された被験者は先行試験の初回投与時、先行試験でプラセボ投与に無作為化された被験者は本試験でのベリムマブの初回投与時）とした。またデータは、ベリムマブ投与 1 年（365 日）ごと又は評価時点ごとにまとめた。評価時点ごとの集計は来院スケジュールにあわせてまとめ、継続投与試験では 48 週間を 1 年とした。

2.7.3.2.3.1. BEL112626 試験

BEL112626 試験（治験薬投与 296 例）は第 II 相の LBSL02 試験（2.7.3.2.1.1.）の長期継続投与試験である。本試験には、LBSL02 試験で無作為化した 476 例のうち 298 例（62.6%）の被験者を組み入れた。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

被験者の平均年齢は 43.0 歳、93.2%の被験者が女性であった。人種は白人が 72.6%、黒人ーアフリカ系アメリカ人が 23.0%であった。

有効性の結果

SRI レスポンダー率は 1 年目の 16 週時（32.8%）から 12 年目の 32 週時（75.6%）にかけて全体的に増加した。SRI レスポンダー率と同様に、SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 4 点以上改善した被験者の割合は 1 年目の 16 週時（33.7%）から 12 年目の 32 週時（76.7%）にかけて全体的に増加した。BILAG の悪化がない（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）被験者の割合はいずれの評価時点でも高く 90%を超えていた。PGA の悪化がない（ベースラインからのスコアの増加が 0.3 点未満）被験者の割合は 1 年目の 8 週時で 88.6%であり、12 年目の 32 週時で 97.7%であった。

ベースライン後に評価を受けた被験者のうち、1 回以上の BILAG flare がみられた被験者の割合は、1 年目の 16 週時までは 18.6%、11 年目の 16 週時までで 60.8%となり、12 年目の 32 週時までその割合に変化はなかった。SFI flare（軽度、中等度又は重度）が 1 年目の 16 週時までにみられた被験者は 60.5%、9 年目の 16 週時までにみられた被験者は 96.6%であり、12 年目の 32 週時までその割合に変化はなかった。重度の SFI flare が 1 回以上みられた被験者の割合は 1 年目の 16 週時までに 15.9%、11 年目の 48 週時までに 42.6%となり、12 年目の 32 週時までその割合に変化はなかった。

ステロイド投与量のベースラインからの変化率の平均値（SD）は、1 年目の 8 週時には 6.492%（44.126）であったが、12 年目の 32 週時には-38.258%（100.919）となった。ベースラインのステロイド投与量が 7.5 mg/日超であった被験者のうち、ステロイドを 7.5 mg/日以下に減量できた被験者は 1 年目の 8 週時には認められなかったが、12 年目の 32 週時には 40.0%の被験者がステロイドを 7.5 mg/日以下に減量した。

バイオマーカーの結果

IgG はベースラインから経時的に減少した。IgG のベースラインからの変化率の平均値（SD）は 12 年目の 32 週時は-30.65%（16.631）であった。IgG が LLN より低値の被験者の割合はベースラインに 5.8%であったが、12 年目の 32 週時には 21.6%に増加した。

ベースラインに抗 dsDNA 抗体陽性であった被験者では、抗 dsDNA 抗体は全体的に減少し、ベースラインからの変化率の平均値（SD）は 1 年目の 16 週時に-11.30%（46.417）、12 年目の 32 週時に-77.90%（33.165）であった。

ベースラインに C3 が低値（90 mg/dL 未満）であった被験者では C3 の増加が認められ、ベースラインからの変化率の平均値（SD）は 1 年目の 16 週時に 10.83%（18.489）、12 年目の 32 週時に 31.82%（38.328）であった。ベースラインに C4 が低値（16 mg/dL 未満）であった被験者では C4 の増加が認められ、ベースラインからの変化率の平均値（SD）は 1 年目の 16 週時に 32.07%（39.626）、12 年目の 32 週時に 129.55%（109.510）であった。

安全性の結果

曝露期間の平均値（SD）は 2812.0（1320.26）日、中央値（範囲）は 3334.0（260～4332）日であった。

全期間によくみられた有害事象（上位 5 事象）は、上気道感染（73.3%）、関節痛（66.2%）、頭痛（52.7%）、悪心（48.0%）及び副鼻腔炎（47.6%）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、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 0～1 年目から 10～11 年目にかけて一定であり、経時的な発現割合に臨床的に問題となる傾向はみられなかった。Post-hoc 解析における悪性新生物の発現率は、本試験よりも短期間である他の長期投与試験の結果や、SLE 患者で報告されている背景発現率と一致していた。重篤な有害事象、注目すべき有害事象を含む有害事象の 100 人年当たりの発現率から、試験期間を通して臨床的な懸念は認められなかった。

本試験では 8 例の死亡が報告され、2 例（シュードモナス菌性肺感染、サイトメガロウイルス性肺炎）を除き、治験責任医師により治験薬と関連なしか、多分関連なしと判定された。

まとめ

SLE の治療において、標準治療にベリムマブを上乗せ投与したときの忍容性は良好であった。また、ベリムマブの有効性は試験期間中維持された。

2.7.3.2.3.2. BEL112233 試験

BEL112233 試験（治験薬投与 268 例）は、第 III 相の BEL110751 試験（2.7.3.2.2.1.）の長期継続投与試験である。本試験には、BEL110751 試験で無作為化した 826 例のうち米国の被験者 268 例（32.4%）を組入れた。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

被験者の平均年齢は 42.8 歳、93.3%の被験者が女性であった。人種は白人が 69.4%、黒人ーアフリカ系アメリカ人が 21.3%であった。

有効性の結果

SRI レスポンダー率は 1 年目の 24 週時（41.9%）から 7 年目の 24 週時（75.6%）にかけて全体的に増加した。SRI レスポンダー率と同様に、SELENA SLEDAI スコアが改善した被験者の割合は 1 年目の 24 週時（44.4%）から 7 年目の 24 週時（78.2%）にかけて全体的に増加した。BILAG の悪化がない被験者の割合は、いずれの評価時点でも高く、95%以上であった。PGA の悪化がない被験者の割合は 7 年目の 24 週時までのいずれの評価時点でも 89%以上であった。BILAG flare を 1 回以上経験した被験者の割合は、ベースライン後に評価を受けた被験者のうち 1 年目の 24 週時までに 12.4%、7 年目の 24 週時までに 31.5%であった。SFI flare を 1 回以上経験した被験者の割合は、1 年目の 24 週時までに 55.8%、7 年目の 24 週時までに 92.5%であった。全体的に、ステロイドの投与量は経時的に減少した。

バイオマーカーの結果

CD20+B 細胞及び CD19+B 細胞は、ベースラインからの経時的な減少がみられた。ベースラインに抗 dsDNA 抗体陽性であった被験者では、抗 dsDNA 抗体は全体的に減少した。ベースラインに補体（C3 及び C4）が低値であった被験者では、補体（C3 及び C4）の増加が認められた。

患者報告アウトカムの結果

先行試験で認められた、SF-36 による QOL の改善が長期にわたり維持された。

安全性の結果

曝露期間の平均値（SD）は 1962.1（746.44）日、中央値（範囲）は 2166.5（28～2908）日であった。

全期間に最もよくみられた（上位 5 つ）有害事象は関節痛（40.3%）、悪心（32.8%）、頭痛（32.1%）、細菌性上気道感染（28.7%）、ウイルス性上気道感染（28.4%）であった。

本試験は非盲検の継続投与試験のため対照としてプラセボ iv 群を設定しなかったが、有害事象の発現率は SLE 患者で予想されるものとおおむね一致していた。今回の解析では、重篤な有害事象、注目すべき有害事象を含む有害事象の年ごとの発現割合は全体的に一定であったか、もしくは低下した。重篤な有害事象、注目すべき有害事象を含む有害事象の 100 人年当たりの発現率からは、試験期間を通して臨床的な懸念は認められなかった。本試験では、被験者の臓器系障害の進行の程度は低く、臓器系障害の進行を前向きに検討した他の SLE コホート[Sutton, 2013]よりも良好な結果が得られた。

合計 2 例の死亡が報告され、いずれも治験責任医師により治験薬と関連なしと判定された。

まとめ

SLE の治療において、標準治療にベリムマブを上乗せ投与したときの忍容性は良好であった。また、ベリムマブの有効性は試験期間中維持された。

2.7.3.2.3.3. BEL112234 試験

BEL112234 試験（治験薬投与 735 例）は、第 III 相の 2 試験［BEL110751 試験（2.7.3.2.2.1.）及び BEL110752 試験（2.7.3.2.2.2.）］、皮下投与の第 II 相の BEL112232 試験の長期継続投与試験である。本試験には、3 つの先行試験で無作為化した合計 1749 例のうち 738 例（42.2%）を組み入れた。以下に中間解析（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ）の結果を要約する。

安全性の結果

曝露期間の平均値（SD）は 1590.3（728.45）日、中央値（範囲）は 1740.0（28～2674）日であった。

全期間に最もよくみられた（上位 5 つ）有害事象は頭痛（27.6%）、鼻咽頭炎（21.0%）、下痢（18.9%）、関節炎（18.4%）及びインフルエンザ（17.4%）であった。今回の解析では、重篤な有害事象、注目すべき有害事象を含む有害事象の年ごとの発現割合は全体的に一定であったか、もしくは低下した。重篤な有害事象、注目すべき有害事象を含む有害事象の 100 人年当たりの発現率からは、試験期間を通して臨床的な懸念は認められなかった。

データカットオフ時点で 10 例の死亡が報告された。1 例（心原性ショック）は治験責任医師により治験薬と関連あるかもしれないと判定され、他の死亡はすべて治験薬と関連なしか、多分関連なしと判定された。

SLICC 障害指数の結果

試験中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[Sutton, 2013]よりも良好な結果が得られた。

まとめ

SLE の治療において、標準治療にベリムマブを上乗せ投与したときの忍容性は良好であった。

2.7.3.2.3.4. BEL113750 試験オープンラベル期及び BEL114333 試験

BEL113750 試験オープンラベル期及び BEL114333 試験の総括報告書はまだ作成されていないため、本申請資料には [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ（治験薬投与 564 例）までの重篤な有害事象及び妊婦使用例に関する安全性報告書の結果を含めた。

安全性の結果

総曝露期間は 758.7 人年であった。

重篤な有害事象は 77 例（14%）に 110 件発現した。110 件のうち最も多く発現した重篤な有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」（24/110 件、22%）であり、次いで「腎および尿路障害」（13/110 件、12%）、「傷害、中毒および処置合併症」（12/110 件、11%）であった。死亡に至った重篤な有害事象は 2 例（感染性の心内膜炎、転倒）で報告された。感染性の心内膜炎は日本人被験者での発現であった。いずれも治験薬との因果関係はないと判定された。重篤な日和見感染が 1 件（皮膚結核）、重篤な悪性新生物（乳頭様甲状腺癌）が 1 件報告された。重篤な注入後全身性反応（治験依頼者の判定による）及び重篤な自殺念慮又は自殺行為の報告はなかった。

まとめ

データカットオフまでに発現した重篤な有害事象を検討した結果、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いた。新たな安全性の徴候は認められなかった。SLE 治療薬としてのベリムマブのベネフィットーリスクプロファイルは依然として良好であった 。

2.7.3.2.4. 臨床薬理試験

SLE 患者を対象とした第 I 相試験で得られた有効性の結果の要約

SLE 患者を対象とした第 I 相試験では、ベリムマブの静脈内投与は単回又は 2 回であり被験者の疾患活動性も概ね低かったことから、生物学的及び臨床的効果は期待されていなかった。

【LBSL01 試験】

米国で実施した LBSL01 試験（治験薬投与 70 例）は、第 I 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増試験であった。SLE 患者を対象に、コホート 1～4 では単回、コホート 5～8 では 21 日間隔で 2 回（同量）、ベリムマブ 1、4、10、20 mg/kg 又はプラセボを静脈内投与した。各コホートで 8～10 例の被験者を組み入れることとした。試験期間を通じて、安全性、有効性、PK 及び薬力学（PD）の評価を実施した。その結果、臨床的な疾患活動性の評価項目（SELENA SLEDAI、SLE Flare Index、SF-36 及び PGA）に対するベリムマブの効果は示されなかった。CD20+細胞数の有意な減少が認められ、ベリムマブの生物学的活性が認められた。更に、いくつかの評価時点で CD138+細胞数の減少が認められ、用量に応じた抗 dsDNA 抗体及び IgG の減少が認められた（2.7.6. LBSL01 試験）。

【BEL114243 試験】

日本で実施した BEL114243 試験（治験薬投与 12 例）は、第 I 相、多施設共同、無作為化、単盲検、プラセボ対照、用量漸増試験であった。日本人 SLE 患者を対象に、第 1 期にはベリムマブ 1 mg/kg 又はプラセボ、第 2 期には 10 mg/kg 又はプラセボを、静脈内に単回投与した。各期に、被験者をベリムマブ又はプラセボに 2:1 の比で割り付けた。単回投与後の PD 及びバイオマーカーの結果を検討した結果、一貫したベリムマブの効果は認められなかった。B 細胞サブセット（CD20、CD20+/CD138+、CD20+/CD69+細胞）及び BLyS 蛋白については用量に応じた減少が認められた。ベースライン時の SELENA SLEDAI スコアは低く、評価は困難であった（2.7.6. BEL114243 試験）。なお、本試験で日本人 SLE 患者へのベリムマブ投与時の安全性及び忍容性を確認したのち、BEL113750 試験（2.7.3.2.2.3.）を開始した。

2.7.3.3. 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、有効性の主要な成績である第 III 相の 3 試験（BEL110751、BEL110752 及び BEL113750 試験）の結果を比較する。米国及び欧州の承認申請時に作成した BEL110751 及び BEL110752 試験の併合解析の結果（52 週間、BEL110751+BEL110752 試験併合）も利用した。第 III 相試験の主要評価項目の評価時点はいずれも 52 週時であるが、BEL110751 試験で得られた 76 週時までの有効性の結果も示す。北東アジアで実施した BEL113750 試験は日本人集団（日本で組み入れられた人種が日本人の被験者）の結果も提示し、全体集団（北東アジア人）及び BEL110751+BEL110752 試験併合集団の結果と比較した。

第 II 相の LBSL02 試験は、第 III 相試験とデザインが大きく異なるため、結果の比較は困難である。しかしながら LBSL02 試験は第 III 相試験のデザイン設定の根拠となった有用な情報が得られた試験であるため、第 III 相試験の仮説の設定に至った経緯を中心に 2.7.3.3.2.1. に要約した。

2.7.3.3.1. 試験対象集団

第 III 相の 3 試験（BEL110751、BEL110752 及び BEL113750 試験）の試験対象集団の結果を以下の項で示す。第 II 相の LBSL02 試験の試験対象集団の結果は 2.7.6.（LBSL02 試験）に記載した。

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。この対象患者は、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。有効性の解析対象とした被験者数を表 2.7.3.3-1 に示す。

表 2.7.3.3-1 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 iv 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 CSR Table 1.04, Table 7.04

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。

2.7.3.3.1.1. 人口統計学的特性及び組入れ国／地域

2.7.3.3.1.1.1. BEL110751 及び BEL110752 試験

人口統計学的特性を表 2.7.3.3-2 に示す。BEL110751 及び BEL110752 試験の 94.1%の被験者が女性であり、大部分の被験者が 45 歳以下であった。45 歳以下の被験者の割合は

BEL110751 試験（67.3%）と比べて BEL110752 試験（80.6%）の方が高かったが、個々の試験内では被験者の年齢は各群で同様であった。試験を実施した地域の人種分布を反映し、人種の内訳には両試験で差が見られた。BEL110751 試験で主に組み入れられた被験者は白人（69.5%）であり、BEL110752 試験ではアジア人（37.8%）及びアラスカ先住民又はアメリカインディアン（32.3%）であった。BEL110751 試験は被験者の半数以上を米国で組み入れたため黒人の割合は 14.4%を占めたが、BEL110752 試験では黒人の割合は 3.5%であった。また、ヒスパニック／ラテン民族の割合は、BEL110751 試験で 21.1%及び BEL110752 試験で 48.6%であった。BEL110751 試験の被験者は BEL110752 試験の被験者と比べて、ベースライン時の平均体重が重く（72.8 kg vs. 61.2 kg）、Body mass index（BMI）も高かった（27.0 vs. 24.1）。これは米国及び欧州で肥満の被験者の割合が高いためと考えられた。

表 2.7.3.3-2　人口統計学的特性（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	合計 N=819	プラセボ iv 群 N=287	1 mg/kg-iv 群 N=288	10 mg/kg-iv 群 N=290	合計 N=865	プラセボ iv 群 N=562	1 mg/kg-iv 群 N=559	10 mg/kg-iv 群 N=563	合計 N=1684
性別, n (%)												
女性	252 (91.6)	253 (93.4)	259 (94.9)	764 (93.3)	270 (94.1)	271 (94.1)	280 (96.6)	821 (94.9)	522 (92.9)	524 (93.7)	539 (95.7)	1585 (94.1)
人種 [1], n (%)												
白人	188 (68.4)	192 (70.8)	189 (69.2)	569 (69.5)	82 (28.6)	76 (26.4)	71 (24.5)	229 (26.5)	270 (48.0)	268 (47.9)	260 (46.2)	798 (47.4)
アジア人	11 (4.0)	6 (2.2)	11 (4.0)	28 (3.4)	105 (36.6)	106 (36.8)	116 (40.0)	327 (37.8)	116 (20.6)	112 (20.0)	127 (22.6)	355 (21.1)
黒人ーアフリカ系アメリカ人	39 (14.2)	40 (14.8)	39 (14.3)	118 (14.4)	11 (3.8)	8 (2.8)	11 (3.8)	30 (3.5)	50 (8.9)	48 (8.6)	50 (8.9)	148 (8.8)
アラスカ先住民又は アメリカインディアン	36 (13.1)	33 (12.2)	34 (12.5)	103 (12.6)	89 (31.0)	98 (34.0)	92 (31.7)	279 (32.3)	125 (22.2)	131 (23.4)	126 (22.4)	382 (22.7)
ハワイ先住民、又は その他の太平洋諸島系	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
Mixed race	2 (0.7)	3 (1.1)	3 (1.1)	8 (1.0)	1 (0.3)	3 (1.0)	1 (0.3)	5 (0.6)	3 (0.5)	6 (1.1)	4 (0.7)	13 (0.8)
民族, n (%)												
ヒスパニック／ラテン民族	55 (20.0)	62 (22.9)	56 (20.5)	173 (21.1)	143 (49.8)	141 (49.0)	136 (46.9)	420 (48.6)	198 (35.2)	203 (36.3)	192 (34.1)	593 (35.2)
年齢 (歳)												
平均値 (SD)	40.0 (11.9)	40.0 (11.4)	40.5 (11.1)	40.2 (11.5)	36.2 (11.8)	35.0 (10.6)	35.4 (10.8)	35.5 (11.1)	38.1 (12.0)	37.4 (11.3)	37.9 (11.3)	37.8 (11.5)
年齢, n (%)												
45 歳以下	189 (68.7)	184 (67.9)	178 (65.2)	551 (67.3)	225 (78.4)	236 (81.9)	236 (81.4)	697 (80.6)	414 (73.7)	420 (75.1)	414 (73.5)	1248 (74.1)
45 歳超～65 歳未満	77 (28.0)	83 (30.6)	92 (33.7)	252 (30.8)	57 (19.9)	48 (16.7)	52 (17.9)	157 (18.2)	134 (23.8)	131 (23.4)	144 (25.6)	409 (24.3)
65 歳以上～75 歳未満	9 (3.3)	4 (1.5)	3 (1.1)	16 (2.0)	5 (1.7)	4 (1.4)	2 (0.7)	11 (1.3)	14 (2.5)	8 (1.4)	5 (0.9)	27 (1.6)
体重 (kg)												
平均値 (SD)	71.6 (18.2)	73.2 (18.2)	73.7 (20.8)	72.8 (19.1)	61.7 (12.3)	60.5 (13.2)	61.5 (13.4)	61.2 (12.9)	66.5 (16.2)	66.7 (17.1)	67.4 (18.4)	66.9 (17.2)
BMI (kg/m^2)												
平均値 (SD)[2]	26.5 (6.0)	27.2 (6.7)	27.2 (7.0)	27.0 (6.6)	24.2 (4.6)	23.9 (4.6)	24.1 (4.8)	24.1 (4.7)	25.3 (5.4)	25.6 (6.8)	25.6 (6.2)	25.5 (6.2)

Data Source: IV-ISE T3, BEL110751 FCSR T7_W76

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. 症例報告書で複数の人種にチェックされた被験者は、Mixed race に加え事前に規定した優先順位に従い個々の人種でもカウントした。

2. 測定例数（n）：BEL110751 試験では 1 mg/kg-iv 群 269 例、10 mg/kg-iv 群 272 例、合計 816 例、BEL110751+BEL110752 試験併合では 1 mg/kg-iv 群 558 例、10 mg/kg-iv 群 562 例、合計 1682 例。

被験者の組入れ地域を表 2.7.3.3-3 に示す。BEL110751 及び BEL110752 試験の組入れ地域は、米州（米国／カナダを除く）が 30.6%と最も多く、次いで米国／カナダ（25.9%）、アジア（19.2%）、西欧／オーストラリア／イスラエル（12.9%）、東欧（11.3%）の順であった。被験者を多く組み入れた国（上位 10 ヵ国）は、米国（424 例、25.2%）、コロンビア（187 例、11.1%）、台湾（107 例、6.4%）、ブラジル（85 例、5.0%）、アルゼンチン（80 例、4.8%）、メキシコ（75 例、4.5%）、韓国（73 例、4.3%）、フィリピン（67 例、4.0%）、ドイツ（66 例、3.9%）及びインド（66 例、3.9%）であった。地域別及び国別の被験者の分布は、各群で同様であった。

表 2.7.3.3-3　被験者の組入れ地域（BEL110751 及び BEL110752 試験：MITT 集団）

	BEL110751 N=819 n (%)	BEL110752 N=865 n (%)	BEL110751+BEL110752 併合 N=1684 n (%)
米国／カナダ	436 (53.2)	0	436 (25.9)
米州（米国／カナダを除く）	88 (10.7)	428 (49.5)	516 (30.6)
西欧／オーストラリア／イスラエル	202 (24.7)	15 (1.7)	217 (12.9)
東欧	93 (11.4)	98 (11.3)	191 (11.3)
アジア	0	324 (37.5)	324 (19.2)

Data Source: IV-ISE T5

2.7.3.3.1.1.2.　BEL113750 試験

人口統計学的特性を表 2.7.3.3-4 に、被験者の人種及び民族を表 2.7.3.3-5 に、被験者の組入れ国を表 2.7.3.3-6 に示す。BEL113750 試験の全体集団（北東アジア人）の人口統計学的特性は全体的に両群間で均衡していた。被験者のほとんどは女性（92.9%）であった。平均年齢は 32.1 歳で、1 例（0.1%）が 65 歳以上であった。全体集団（北東アジア人）の人種は、東アジア人の割合が 88.3%と高く、日本人が 9.5%、東南アジア人が 1.0%、中央／南アジア人が 0.9%、アジア人の Mixed race が 0.3%であった。

日本人集団では、全体集団（北東アジア人）及び BEL110751+BEL110752 試験併合集団と同様に、被験者の大半が 45 歳以下の女性であった。被験者の体格（身長、体重、BMI）は試験間で異なり、日本人集団及び全体集団（北東アジア人）の被験者は BEL110751+BEL110752 試験併合集団と比べて体重が約 10 kg 軽く、BMI が低値であった。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。

日本人集団は、全体集団（北東アジア人、MITT 集団 677 例）の 8.9%を占める 60 例の被験者で構成された。日本人集団の被験者は大半（98.3%）が日本人（日系人）であり、1 例がアジア系の Mixed race であった。全体集団（北東アジア人）の被験者は日本人又はその他の東アジア系が 97%以上を占め、残り（3%未満）の被験者はその他のアジア人（東南アジア人、中央アジア人又は南アジア人、アジア系の Mixed race）であった。
BEL110751+BEL110752 試験併合集団は、白人（47.4%）、アラスカ先住民又はアメリカインディアン（22.7%）、黒人ー アフリカ系アメリカ人（8.8%）及びアジア人（21.1%）の被

験者で構成された。BEL110751+BEL110752 試験併合集団に含まれるアジア人の大半は、東アジア人であった。

表 2.7.3.3-4　人口統計学的特性（BEL113750 試験及び 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	合計 N=60	プラセボ iv 群 N=226	10 mg/kg-iv 群 N=451	合計 N=677	プラセボ iv 群 N=562	10 mg/kg-iv 群 N=563
性別, n (%)								
女性	20 (95.2)	35 (89.7)	55 (91.7)	210 (92.9)	419 (92.9)	629 (92.9)	522 (92.9)	539 (95.7)
男性	1 (4.8)	4 (10.3)	5 (8.3)	16 (7.1)	32 (7.1)	48 (7.1)	40 (7.1)	24 (4.3)
年齢 (歳)								
平均値 (SD)	33.7 (10.61)	38.1 (10.23)	36.6 (10.49)	31.7 (9.18)	32.3 (9.65)	32.1 (9.50)	38.1 (12.0)	37.9 (11.3)
年齢, n (%)								
45 歳以下	17 (81.0)	30 (76.9)	47 (78.3)	207 (91.6)	407 (90.2)	614 (90.7)	414 (73.7)	414 (73.5)
45 歳超～65 歳未満	4 (19.0)	9 (23.1)	13 (21.7)	19 (8.4)	43 (9.5)	62 (9.2)	134 (23.8)	144 (25.6)
65 歳以上	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	14 (2.5)	5 (0.9)
65 歳以上～75 歳未満	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	14 (2.5)	5 (0.9)
75 歳以上	0	0	0	0	0	0	0	0
体重 (kg)								
平均値 (SD)	55.09 (12.910)	54.27 (9.768)	54.56 (10.868)	57.70 (11.720)	57.77 (10.433)	57.75 (10.871)	66.5 (16.2)	67.4 (18.4)
身長 (cm)								
平均値 (SD)[1]	154.63 (5.604)	158.52 (6.478)	157.16 (6.416)	160.75 (6.373)	160.88 (6.349)	160.83 (6.353)	161.9 (8.2)	161.8 (7.7)
BMI (kg/m^2)								
平均値 (SD)[1]	23.070 (5.4462)	21.506 (3.0126)	22.054 (4.0578)	22.287 (4.0387)	22.261 (3.4161)	22.270 (3.6322)	25.3 (5.4)	25.6 (6.2)

Data Source: BEL113750 CSR Table 1.08, Table 1.33, IV-ISE T3

1. 測定例数（n）：BEL113750 試験の全体集団（北東アジア人）ではプラセボ iv 群 225 例。BEL110751+BEL110752 試験併合では 10 mg/kg-iv 群 562 例。

表 2.7.3.3-5　被験者の人種及び民族（BEL113750 試験及び 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	合計 N=60	プラセボ iv 群 N=226	10 mg/kg-iv 群 N=451	合計 N=677	プラセボ iv 群 N=562	10 mg/kg-iv 群 N=563
人種 [1], n (%)								
白人	0	0	0	0	0	0	270 (48.0)	260 (46.2)
アジア人	21 (100.0)	39 (100.0)	60 (100.0)	226 (100.0)	451 (100.0)	677 (100.0)	116 (20.6)	127 (22.6)[2]
日本人	21 (100.0)	38 (97.4)	59 (98.3)	24 (10.6)	40 (8.9)	64 (9.5)	3 (0.5)	0
東アジア人	0	0	0	195 (86.3)	403 (89.4)	598 (88.3)	64 (11.4)	64 (11.4)
東南アジア人	0	0	0	4 (1.8)	3 (0.7)	7 (1.0)	26 (4.6)	37 (6.6)
中央アジア人又は南アジア人	0	0	0	2 (0.9)	4 (0.9)	6 (0.9)	23 (4.1)	27 (4.8)
Mixed Race (アジア人)	0	1 (2.6)	1 (1.7)	1 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.3)	0	0
黒人ーアフリカ系アメリカ人	0	0	0	0	0	0	50 (8.9)	50 (8.9)
アラスカ先住民又は アメリカインディアン	0	0	0	0	0	0	125 (22.2)	126 (22.4)
ハワイ先住民、又は その他の太平洋諸島系	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
Mixed race	0	0	0	0	0	0	3 (0.5)	4 (0.7)
民族, n (%)								
ヒスパニック／ラテン民族	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.3)	198 (35.2)	192 (34.1)
非ヒスパニック／ラテン民族	21 (100.0)	39 (100.0)	60 (100.0)	225 (99.6)	450 (99.8)	675 (99.7)	364 (64.8)	371 (65.9)

Data Source: BEL113750 CSR Table 1.08, Table 1.12, Table 1.33, Listing 1.08, IV-ISE T3, BEL110752 CSR T7, BEL110751 FCSR T7_W76

1. BEL110751+BEL110752 試験併合：症例報告書で複数の人種にチェックされた被験者は、Mixed race に加え事前に規定した優先順位に従い個々の人種でもカウントした。

2. アジア人種のサブグループとして複数の人種にチェックされた被験者 1 例（BEL110751 試験の 10 mg/kg-iv 群）を含む。

表 2.7.3.3-6　被験者の組入れ国（BEL113750 試験：MITT 集団）

	プラセボ iv 群 N=226	10 mg/kg-iv 群 N=451	合計 N=677
実施国, n (%)			
中国	171 (75.7)	346 (76.7)	517 (76.4)
日本	21 (9.3)	39 (8.6)	60 (8.9)
韓国	34 (15.0)	66 (14.6)	100 (14.8)

Data Source: BEL113750 CSR Table 1.08

2.7.3.3.1.2.　ベースラインの疾患特性

2.7.3.3.1.2.1.　疾患活動性

2.7.3.3.1.2.1.1.　BEL110751 及び BEL110752 試験

ベースラインの疾患活動性

ベースラインの疾患活動性を表 2.7.3.3-7 に示す。BEL110751+BEL110752 試験併合解析で、SLE の平均罹病期間は 6.38 年であった。ACR 基準（11 項目）のうち 50%以上の被験者で認められた SLE の病態（確定診断以降に認められた病態）は、ANA 陽性（97.6%）、関節炎（89.2%）、免疫異常（77.1%）、頬部紅斑（72.9%）、光線過敏症（70.2%）、血液障害（54.8%）及び口腔潰瘍（50.2%）であった（2.7.3.6.4. T16）。ベースラインに BILAG でカテゴリーA の臓器系が 1 つ以上、及び／又はカテゴリーB の臓器系が 2 つ以上の被験者の割合は 60.8%、カテゴリーA の臓器系が 1 つ以上の被験者の割合は 15.6%であった。SELENA SLEDAI スコアが 10 点以上の被験者が 52.1%、9 点以下の被験者が 47.9%であり、平均値は 9.71 点であった。SFI flare がベースラインまでに 1 回以上認められた被験者の割合は 22.0%で、そのうち重度の SFI flare は 1.1%であった。PGA スコアの平均値は 1.43 点、SLICC 障害指数の平均値は 0.77 点であった。尿蛋白は 2 g/24 hr 未満の被験者が 94.1%を占め、平均値は 0.49 g/24 hr であった。

試験間の比較では、一部のベースラインの疾患特性は除き両試験でほぼ同様であった。SELENA SLEDAI スコアが 10 点以上の被験者の割合（BEL110751 試験 51.3% vs. BEL110752 試験 52.8%）、尿蛋白が 0.5 g/24 hr 以上の被験者の割合（15.9% vs. 24.7%）及び平均値（0.37 g/24 hr vs. 0.60 g/24 hr）、BILAG でカテゴリーA の臓器系が 1 つ以上の被験者の割合（12.1% vs. 19.0%）では、BEL110752 試験の被験者の方がベースライン時の疾患活動性がやや高かった。一方で、BEL110751 試験の被験者の方が罹病期間（平均値及び中央値）は長く（BEL110751 試験 7.52 及び 5.59 年 vs. BEL110752 試験 5.31 及び 3.72 年）、臓器障害が多いことが SLICC 障害指数（平均値）から示された（1.00 vs. 0.57）。PGA スコアは両試験で同程度であり、1 点超～2.5 点の被験者が 84.0～86.2%を占め、平均値は 1.42～1.44 点であった。

試験内の比較では、ベースラインの疾患特性は一部を除き各群でほぼ同様であった。BEL110751 試験では、ベリムマブ群（特に 10 mg/kg-iv 群）の方が BILAG でカテゴリーA の臓器系が 1 つ以上、及び／又はカテゴリーB の臓器系が 2 つ以上の被験者、SFI flare がベースラインまでに 1 回以上認められた被験者及び PGA スコアが 1 点を超える被験者がやや少なかった。更に、SELENA SLEDAI スコアがベースラインに 0～3 点であった被験者（治療

による 4 点以上の改善測定が不能）が、プラセボ iv 群 3 例、1 mg/kg-iv 群 5 例、10 mg/kg-iv 群 8 例と差が認められた（なお、無作為化はスクリーニング時、有効性の評価はベースライン時の SELENA SLEDAI スコアに基づいて行った）。BEL110752 試験では、ベースラインの疾患特性は各群で同様であった。

ベースラインのバイオマーカー

ベースラインのバイオマーカーを表 2.7.3.3-8 に示す。ベースラインに抗 dsDNA 抗体及び／又は ANA 陽性であった被験者の割合は 97.0%であった（なお、選択基準ではスクリーニング期間に陽性であることが規定されていた）。また、検出可能な BLyS 濃度を示した被験者の割合は 97.8%であった。試験間の比較では、全般的に血清学的な疾患活動性は BEL110751 試験と比べて BEL110752 試験の被験者の方が高かった。具体的には、抗 dsDNA 抗体陽性の被験者の割合が、BEL110751 試験の 64.0%に対し BEL110752 試験では 74.5%であった。また、補体では C3 低値の被験者の割合が併合解析 45.0%（BEL110751 試験 40.4% vs. BEL110752 試験 49.4%）、C4 低値は併合解析 56.1%（BEL110751 試験 52.6% vs. BEL110752 試験 59.3%）であった。更に、IgG 抗体が基準値上限を超えていた被験者は併合解析 44.2%（BEL110751 試験 37.5% vs. BEL110752 試験 50.5%）であった。一方、IgA 及び IgM 抗体が基準値上限を超えていた被験者の割合は両試験で同程度であった（併合で IgA 抗体が 12.7%及び IgM 抗体が 3.6%）。試験内の比較では、ベースラインの免疫グロブリン、自己抗体及び補体は各群でほぼ同様であった。ただし、BEL110752 試験のベリムマブの各用量群は抗 dsDNA 抗体陽性かつ補体低値の被験者がわずかに多く、BEL110751 試験のベリムマブ 10 mg/kg-iv 群は IgG 高値の被験者がわずかに少なかった。CRP 陽性の被験者の割合は両試験で同程度であり、BEL110751+BEL110752 試験併合で 40.4%であった。ベースライン及び投与中の B 細胞サブセットについては 2.7.3.3.2.2.11.4.で検討した。

表 2.7.3.3-7　ベースラインの疾患特性（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	合計 N=819	プラセボ iv 群 N=287	1 mg/kg-iv 群 N=288	10 mg/kg-iv 群 N=290	合計 N=865	プラセボ iv 群 N=562	1 mg/kg-iv 群 N=559	10 mg/kg-iv 群 N=563	合計 N=1684
SLE 罹病期間 (年)[1]												
平均値(SD)	7.42 (6.72)	7.93 (7.13)	7.20 (7.45)	7.52 (7.10)	5.93 (6.17)	4.96 (4.58)	5.03 (5.07)	5.31 (5.32)	6.66 (6.48)	6.40 (6.13)	6.08 (6.42)	6.38 (6.35)
BILAG, n (%)												
1A 以上及び／又は 2B 以上 [2]	187 (68.0)	173 (63.8)	160 (58.6)	520 (63.5)	166 (57.8)	166 (57.6)	172 (59.3)	504 (58.3)	353 (62.8)	339 (60.6)	332 (59.0)	1024 (60.8)
1A 以上 [3]	37 (13.5)	38 (14.0)	24 (8.8)	99 (12.1)	52 (18.1)	58 (20.1)	54 (18.6)	164 (19.0)	89 (15.8)	96 (17.2)	78 (13.9)	263 (15.6)
SELENA SLEDAI スコア, n (%)												
0～3 点	3 (1.1)	5 (1.8)	8 (2.9)	16 (2.0)	1 (0.3)	4 (1.4)	3 (1.0)	8 (0.9)	4 (0.7)	9 (1.6)	11 (2.0)	24 (1.4)
4～9 点	132 (48.0)	122 (45.0)	129 (47.3)	383 (46.8)	128 (44.6)	145 (50.3)	127 (43.8)	400 (46.2)	259 (46.1)	267 (47.8)	256 (45.5)	782 (46.4)
10～11 点	62 (22.5)	72 (26.6)	65 (23.8)	199 (24.3)	75 (26.1)	53 (18.4)	72 (24.8)	200 (23.1)	137 (24.4)	125 (22.4)	137 (24.3)	399 (23.7)
12 点以上	78 (28.4)	72 (26.6)	71 (26.0)	221 (27.0)	83 (28.9)	86 (29.9)	88 (30.3)	257 (29.7)	162 (28.8)	158 (28.3)	159 (28.2)	479 (28.4)
SELENA SLEDAI スコア(点)												
平均値(SD)	9.78 (3.97)	9.70 (3.65)	9.51 (3.64)	9.66 (3.76)	9.70 (3.62)	9.56 (3.78)	9.97 (3.88)	9.75 (3.76)	9.75 (3.79)	9.63 (3.71)	9.75 (3.77)	9.71 (3.76)
SFI[4], n (%)												
1 回以上の SFI flare	83 (30.2)	63 (23.2)	59 (21.6)	205 (25.0)	57 (19.9)	53 (18.4)	56 (19.3)	166 (19.2)	139 (24.7)	116 (20.8)	115 (20.4)	370 (22.0)
重度の SFI flare	3 (1.1)	1 (0.4)	4 (1.5)	8 (1.0)	1 (0.3)	5 (1.7)	4 (1.4)	10 (1.2)	4 (0.7)	6 (1.1)	8 (1.4)	18 (1.1)
PGA スコア, n (%)												
0～1 点	33 (12.0)	39 (14.4)	51 (18.7)	123 (15.0)	43 (15.0)	38 (13.2)	32 (11.0)	113 (13.1)	76 (13.5)	77 (13.8)	83 (14.7)	236 (14.0)
1 点超～2.5 点	239 (86.9)	230 (84.9)	219 (80.2)	688 (84.0)	243 (84.7)	247 (85.8)	256 (88.3)	746 (86.2)	482 (85.8)	477 (85.3)	475 (84.4)	1434 (85.2)
2.5 点超～3 点	3 (1.1)	2 (0.7)	3 (1.1)	8 (1.0)	1 (0.3)	3 (1.0)	2 (0.7)	6 (0.7)	4 (0.7)	5 (0.9)	5 (0.9)	14 (0.8)
PGA スコア(点)												
平均値(SD)	1.48 (0.47)	1.44 (0.50)	1.40 (0.54)	1.44 (0.50)	1.42 (0.48)	1.42 (0.47)	1.41 (0.45)	1.42 (0.47)	1.45 (0.48)	1.43 (0.48)	1.41 (0.49)	1.43 (0.48)
SLICC 障害指数(点)												
平均値(SD)	1.00 (1.45)	1.04 (1.39)	0.96 (1.40)	1.00 (1.41)	0.55 (0.93)	0.60 (1.06)	0.55 (1.00)	0.57 (1.00)	0.77 (1.23)	0.81 (1.25)	0.74 (1.21)	0.77 (1.23)

	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	合計 N=819	プラセボ iv 群 N=287	1 mg/kg-iv 群 N=288	10 mg/kg-iv 群 N=290	合計 N=865	プラセボ iv 群 N=562	1 mg/kg-iv 群 N=559	10 mg/kg-iv 群 N=563	合計 N=1684
尿蛋白, n (%)												
0.5 g/24 hr 未満	228 (82.9)	231 (85.2)	230 (84.2)	689 (84.1)	215 (74.9)	216 (75.0)	220 (75.9)	651 (75.3)	443 (78.8)	447 (80.0)	450 (79.9)	1340 (79.6)
0.5～1 g/24 hr 未満	24 (8.7)	22 (8.1)	13 (4.8)	59 (7.2)	20 (7.0)	23 (8.0)	22 (7.6)	65 (7.5)	44 (7.8)	45 (8.1)	35 (6.2)	124 (7.4)
1～2 g/24 hr 未満	12 (4.4)	11 (4.1)	15 (5.5)	38 (4.6)	31 (10.8)	23 (8.0)	29 (10.0)	83 (9.6)	43 (7.7)	34 (6.1)	44 (7.8)	121 (7.2)
2 g/24 hr 以上	11 (4.0)	7 (2.6)	15 (5.5)	33 (4.0)	21 (7.3)	26 (9.0)	19 (6.6)	66 (7.6)	32 (5.7)	33 (5.9)	34 (6.0)	99 (5.9)
尿蛋白 (g/24 hr)[5]												
平均値 (SD)	0.39 (0.81)	0.33 (0.65)	0.40 (0.73)	0.37 (0.74)	0.62 (1.15)	0.63 (1.13)	0.54 (0.91)	0.60 (1.07)	0.50 (1.00)	0.48 (0.94)	0.48 (0.83)	0.49 (0.93)

Data Source: IV-ISE T8, T16, BEL110751 FCSR T9_W76, T10_W76

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. SLE 診断から同意取得までの期間
2. カテゴリーA の臓器系が 1 つ以上、及び／又はカテゴリーB の臓器系が 2 つ以上
3. カテゴリーA の臓器系が 1 つ以上
4. ベースライン時点（スクリーニング時との比較）
5. 尿蛋白/クレアチニン比から算出

表 2.7.3.3-8　ベースラインのバイオマーカーの特性（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	合計 N=819	プラセボ iv 群 N=287	1 mg/kg-iv 群 N=288	10 mg/kg-iv 群 N=290	合計 N=865	プラセボ iv 群 N=562	1 mg/kg-iv 群 N=559	10 mg/kg-iv 群 N=563	合計 N=1684
抗 dsDNA 抗体及び／又は ANA 陽性[1], n(%)	265 (96.4)	262 (96.7)	261 (95.6)	788 (96.2)	280 (97.6)	281 (97.6)	284 (97.9)	845 (97.7)	545 (97.0)	543 (97.1)	545 (96.8)	1633 (97.0)
抗 dsDNA 抗体, n(%)												
陽性 (30 IU/mL 以上)	174 (63.3)	171 (63.1)	179 (65.6)	524 (64.0)	205 (71.4)	221 (76.7)	218 (75.2)	644 (74.5)	379 (67.4)	392 (70.1)	397 (70.5)	1168 (69.4)
30～200 IU/mL	83 (30.2)[2]	102 (37.6)[2]	97 (35.5)[2]	282 (34.4)[2]	109 (38.0)	119 (41.3)	116 (40.0)	344 (39.8)	192 (34.2)	221 (39.5)	213 (37.8)	626 (37.2)
200 IU/mL 超	91 (33.1)[2]	69 (25.5)[2]	82 (30.0)[2]	242 (29.5)[2]	96 (33.4)	102 (35.4)	102 (35.2)	300 (34.7)	187 (33.3)	171 (30.6)	184 (32.7)	542 (32.2)
抗 Sm 抗体, n/N(%)												
陽性(15 U/mL 以上)	72/269 (26.8)	69/269 (25.7)	75/265 (28.3)	216/803 (26.9)	101/287 (35.2)	102/288 (35.4)	105/287 (36.6)	308/862 (35.7)	173/556 (31.1)	171/557 (30.7)	180/552 (32.6)	524/1665 (31.5)
IgG 抗体, n(%)												
ULN (16.18 g/L)超	108 (39.3)	105 (38.7)	94 (34.4)	307 (37.5)	146 (50.9)	140 (48.6)	151 (52.1)	437 (50.5)	254 (45.2)	245 (43.8)	245 (43.5)	744 (44.2)

	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	合計 N=819	プラセボ iv 群 N=287	1 mg/kg-iv 群 N=288	10 mg/kg-iv 群 N=290	合計 N=865	プラセボ iv 群 N=562	1 mg/kg-iv 群 N=559	10 mg/kg-iv 群 N=563	合計 N=1684
IgA 抗体, n(%)												
ULN (4.63 g/L)超	38 (13.8)	30 (11.1)	37 (13.6)	105 (12.8)	33 (11.5)	40 (13.9)	36 (12.4)	109 (12.6)	71 (12.6)	70 (12.5)	73 (13.0)	214 (12.7)
IgM 抗体, n(%)												
ULN (2.71 g/L)超	4 (1.5)	10 (3.7)	16 (5.9)	30 (3.7)	12 (4.2)	10 (3.5)	9 (3.1)	31 (3.6)	16 (2.8)	20 (3.6)	25 (4.4)	61 (3.6)
補体 (C3), n(%)												
低値 (90 mg/dL 未満)	116 (42.2)	100 (36.9)	115 (42.1)	331 (40.4)	132 (46.0)	148 (51.4)	147 (50.7)	427 (49.4)	248 (44.1)	248 (44.4)	262 (46.5)	758 (45.0)
補体 (C4), n(%)												
低値 (16 mg/dL 未満)	143 (52.0)	141 (52.0)	147 (53.8)	431 (52.6)	160 (55.7)	173 (60.1)	180 (62.1)	513 (59.3)	303 (53.9)	314 (56.2)	327 (58.1)	944 (56.1)
CRP, n/N(%)												
陽性 (3 mg/L 超)	92/267 (34.5)	123/265 (46.4)	97/261 (37.2)	312/793 (39.3)	114/280 (40.7)	119/285 (41.8)	119/286 (41.6)	352/851 (41.4)	206/547 (37.7)	242/550 (44.0)	216/547 (39.5)	664/1644 (40.4)
BLyS, n/N(%)												
定量下限 (0.5 ng/mL) 超	269/272 (98.9)	268/271 (98.9)	263/268 (98.1)	800/811 (98.6)	273/283 (96.5)	273/285 (95.8)	281/285 (98.6)	827/853 (97.0)	541/554 (97.7)	540/555 (97.3)	544/553 (98.4)	1625/1662 (97.8)

Data Source: IV-ISE T10, T12, T14, BEL110751 FCSR T13_W76, T14_W76, T16_W76

ULN: 基準値上限

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. 抗 dsDNA 抗体価 30 IU/mL 以上及び／又は ANA 力価 80 倍以上

2.7.3.3.1.2.1.2. BEL113750 試験

ベースラインの疾患特性

ベースラインの疾患特性を表 2.7.3.3-9 に示す。BEL113750 試験では被験者のベースラインの疾患活動性は本試験の組入れ基準を表しており、全体的に両群間で均衡していた。なお、被験者のベースラインの疾患活動性は参加国間でも同様であった。

日本人集団のベースラインの疾患特性は、全体集団（北東アジア人）と同様であった。全体集団（北東アジア人）のベースラインの疾患特性は、BEL110751+BEL110752 試験併合集団と同様であった。

ベースラインの SELENA SLEDAI スコア 10 点以上の被験者の割合が、全体集団（北東アジア人）と比べて日本人集団では高かった。一方、全体集団（北東アジア人）では BEL110751+BEL110752 試験併合集団と同程度であった。ベースラインの SELENA SLEDAI スコア 9 点以下の被験者の割合は、組入れ基準の違い（BEL110751 及び BEL110752 試験では 6 点以上、BEL113750 試験では 8 点以上）を反映して、日本人集団（28.6～38.5%）及び全体集団（北東アジア人）（45.1～48.3%）と比べて BEL110751+BEL110752 試験併合集団（46.8～47.4%）の方が高かった。しかし、これら 3 集団のいずれも、ベースラインの SELENA SLEDAI スコアの平均値は 10 点前後であり、投与群間で同様であった。3 集団のいずれも PGA スコアの平均値は 1.5 点前後であり、投与群間で同様であった。BILAG でカテゴリーA の臓器系が 1 つ以上、及び／又はカテゴリーB の臓器系が 2 つ以上の被験者の割合は、日本人集団（61.5～61.9%）及び BEL110751+BEL110752 試験併合集団（59.0～62.8%）と比べて、全体集団（北東アジア人）（45.2～47.8%）の方が低かった。組入れ時の平均罹病期間は、全体集団（北東アジア人）及び BEL110751+BEL110752 試験併合集団（いずれも約 6 年）と比べて日本人集団（約 9 年）の方が長かった。SFI flare 歴のある被験者の割合は日本人集団で 9.5～15.4%であり、全体集団（北東アジア人）（11.8%～12.4%）と同程度であったが、BEL110751+BEL110752 試験併合集団（20.4～24.7%）よりも低かった。SLICC 障害指数の平均値は、全体集団（北東アジア人）（0.2～0.3 点）と比べて日本人集団（0.4～0.5 点）の方が高かったが、いずれの集団でも BEL110751+BEL110752 試験併合集団（0.74～0.77 点）より低かった。日本人集団の尿蛋白（平均値）は 0.57～0.71 g/24 hr であり、全体集団（北東アジア人）の 0.95～1.01 g/24 hr より低く、BEL110751+BEL110752 試験併合集団の 0.48～0.50 g/24 hr と同程度であった。

表 2.7.3.3-9　ベースラインの疾患特性（BEL113750 試験及び 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	合計 N=60	プラセボ iv 群 N=226	10 mg/kg-iv 群 N=451	合計 N=677	プラセボ iv 群 N=562	10 mg/kg-iv 群 N=563
SLE 罹病期間（年）[1]								
平均値(SD)	10.35 (6.366)	8.41 (6.338)	9.09 (6.362)	5.97 (5.191)	6.07 (5.038)	6.04 (5.086)	6.66 (6.48)	6.08 (6.42)
中央値(範囲)	8.82 (0.8-24.8)	6.75 (0.0-29.5)	7.88 (0.0-29.5)	4.67 (0.0-28.5)	4.97 (0.0-29.5)	4.82 (0.0-29.5)	4.66 (<0.01-36.14)	3.84 (<0.01-33.16)
BILAG[2], n (%)								
1A 以上、及び/又は 2B 以上[3]	13 (61.9)	24 (61.5)	37 (61.7)	108 (47.8)	204 (45.2)	312 (46.1)	353 (62.8)	332 (59.0)
1A 以上[4]	5 (23.8)	10 (25.6)	15 (25.0)	24 (10.6)	40 (8.9)	64 (9.5)	89 (15.8)	78 (13.9)
1B 以上[5]	17 (81.0)	31 (79.5)	48 (80.0)	174 (77.0)	361 (80.0)	535 (79.0)	517 (92.0)	509 (90.4)
0A かつ 0B[6]	3 (14.3)	4 (10.3)	7 (11.7)	46 (20.4)	79 (17.5)	125 (18.5)	45 (8.0)	54 (9.6)
SELENA SLEDAI スコア, n (%)								
9 点以下	6 (28.6)	15 (38.5)	21 (35.0)	102 (45.1)	218 (48.3)	320 (47.3)	263 (46.8)	267 (47.4)
10 点以上	15 (71.4)	24 (61.5)	39 (65.0)	124 (54.9)	233 (51.7)	357 (52.7)	299 (53.2)	296 (52.6)
SELENA SLEDAI スコア(点)								
平均値 (SD)	10.3 (3.16)	10.1 (2.82)	10.2 (2.92)	10.2 (4.11)	9.8 (3.83)	9.9 (3.93)	9.75 (3.79)	9.75 (3.77)
範囲	2-18	4-16	2-18	0-22	0-24	0-24	0.0-26.0	0.0-30.0
SFI[2], n (%)								
1 回以上の SFI flare	2 (9.5)	6 (15.4)	8 (13.3)	28 (12.4)	53 (11.8)	81 (12.0)	139 (24.7)	115 (20.4)
重度の SFI flare	1 (4.8)	0	1 (1.7)	10 (4.4)	15 (3.3)	25 (3.7)	4 (0.7)	8 (1.4)
PGA スコア (点)								
平均値 (SD)[7]	1.50 (0.416)	1.34 (0.304)	1.40 (0.351)	1.64 (0.444)	1.58 (0.456)	1.60 (0.452)	1.45 (0.48)	1.41 (0.49)
SLICC 障害指数 (点)								
平均値 (SD)	0.4 (0.75)	0.5 (0.85)	0.5 (0.81)	0.3 (0.61)	0.2 (0.55)	0.2 (0.57)	0.77 (1.23)	0.74 (1.21)
尿蛋白 (g/24 hr)[8]								
平均値 (SD)	0.71 (1.341)	0.57 (0.905)	0.62 (1.068)	1.01 (1.388)	0.95 (1.322)	0.97 (1.344)	0.50 (1.00)	0.48 (0.83)

Data Source: BEL113750 CSR Table 1.14, Table 1.36, IV-ISE T8, T16

1. SLE 診断から同意取得までの期間。BEL113750 試験では(治療開始日-SLE 診断日+1)/365.25 で算出した。
2. BEL113750 試験：該当する複数のカテゴリーに含まれる可能性がある。
3. カテゴリーA の臓器系が 1 つ以上、及び／又はカテゴリーB の臓器系が 2 つ以上。
4. カテゴリーA の臓器系が 1 つ以上, 5. カテゴリーB の臓器系が 1 つ以上, 6 カテゴリーA の臓器系がない、かつカテゴリーB の臓器系がない。
7. 測定例数（n）：BEL113750 試験の全体集団（北東アジア人）ではプラセボ iv 群 225 例、10 mg/kg-iv 群 450 例、合計 675 例, 8. 尿蛋白/クレアチニン比から算出。

ベースラインのバイオマーカー

BEL113750 試験のバイオマーカーの分析法及び統計解析手法は、BEL110751 及び BEL110752 試験と一部異なる場合がある。更に、BEL113750 試験のバイオマーカーの測定機関は、日本及び韓国在住の被験者と中国在住の被験者で異なっていた。このため、バイオマーカーの結果の解釈には注意が必要である。各試験のバイオマーカーの測定方法は、2.7.2.4.2.に記載した。

ベースラインのバイオマーカーを表 2.7.3.3-10 に示す。バイオマーカーの特性では、ANA 陽性（Index 0.8 以上）及び／又は抗 dsDNA 抗体陽性（30 IU/mL 以上）であった被験者は 99.9%であった。補体（C3、C4）が基準値より低値であった被験者は、それぞれ 71.9%及び 30.6%であった。

日本人集団、全体集団（北東アジア人）及び BEL110751+BEL110752 試験併合集団を通して、ベースラインのバイオマーカーの特性は投与群間で同様であった。組入れ基準と一致して、抗核抗体（抗 dsDNA 抗体及び／又は ANA）が陽性であった被験者の割合は 3 集団とも 96.8%以上と高かった。抗 dsDNA 抗体価（中央値）は、BEL110751+BEL110752 試験併合集団よりも全体集団（北東アジア人）の方が低く、全体集団（北東アジア人）よりも日本人集団の方が低かった。しかし、全体集団（北東アジア人）の抗体価の範囲（最小値 31 IU/mL、最大値 15001 IU/mL）等からも明らかなように、抗 dsDNA 抗体価は 3 集団のいずれも個体差が大きかった。3 集団とも、抗 dsDNA 抗体の陽性率は高く（67.4%以上）、同程度であった全体集団（北東アジア人）と BEL110751+BEL110752 試験併合集団よりも日本人集団では更に高かった。ANA の抗体価は、全体集団（北東アジア人）よりも日本人集団の方が低かった。ANA の分析に用いた測定法が BEL113750 試験と BEL110751 及び BEL110752 試験では異なっていたため、ANA の抗体価を直接比較することはできなかった。ただし、3 集団とも ANA が陽性であった被験者の割合は高かった（92.0%以上）。C3 及び C4 の平均濃度は、BEL110751+BEL110752 試験併合集団と比べて全体集団（北東アジア人）の方が低く、全体集団（北東アジア人）と比べて日本人集団の方が低い傾向が認められた。BLyS 濃度は、全体集団（北東アジア人）よりも日本人集団及び BEL110751+BEL110752 試験併合集団の方が高かった。

免疫グロブリン（IgG、IgM 及び IgA）の濃度は、日本人集団、全体集団（北東アジア人）及び BEL110751+BEL110752 試験併合集団の間に顕著な差は認められなかった。ベースラインの免疫グロブリン濃度は 3 集団のいずれにおいても投与群間で同様であった。

ベースラインの B 細胞データを収集したのは、BEL113750 試験の日本人集団と BEL110751 試験のみであった。ベースラインの B 細胞数（CD19+、CD20+、ナイーブ及びメモリーB 細胞の細胞数中央値）はいずれも BEL110751 試験と比べて日本人集団の方が少なかった（表 2.7.3.3-11）。これは、ベースラインの SLE 治療薬の相違、特に日本人集団で免疫抑制剤／免疫調節剤の使用率が BEL110751 試験より高かったため B 細胞の増殖が抑制されたことが理由の一つとして考えられる [Eickenberg, 2012]。

表 2.7.3.3-10　ベースラインのバイオマーカーの特性（BEL113750 試験及び 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	合計 N=60	プラセボ iv 群 N=235	10 mg/kg-iv 群 N=470	合計 N=705	プラセボ iv 群 N=562	10 mg/kg-iv 群 N=563
抗 dsDNA 抗体 [1], n	21	39	60	235	470	705	562	563
陰性, n (%)	2 (9.5)	7 (17.9)	9 (15.0)	49 (20.9)	85 (18.1)	134 (19.0)	183 (32.6)	166 (29.5)
陽性, n (%)	19 (90.5)	32 (82.1)	51 (85.0)	186 (79.1)	385 (81.9)	571 (81.0)	379 (67.4)	397 (70.5)
中央値 (範囲)[2] (IU/mL)	119.0 (32, 1975)	101.5 (41, 665)	112.0 (32, 1975)	148.5 (31, 3648)	140.0 (31, 15001)	142.0 (31, 15001)	192.00 (31.00, 201.00)	165.00 (32.00, 201.00)
ANA[1], n	21	39	60	235	470	705	562	563
陰性, n (%)	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)	45 (8.0)	42 (7.5)
陽性, n (%)	21 (100.0)	39 (100.0)	60 (100.0)	234 (99.6)	470 (100.0)	704 (99.9)	517 (92.0)[3]	521 (92.5)[3]
平均値 (SD)[4]	10.827 (3.9462)	9.694 (4.0918)	10.090 (4.0447)	14.112 (5.9339)	13.936 (6.0446)	13.994 (6.0044)	858.72 (479.47)	852.44 (483.98)
抗 dsDNA 抗体及び／又は ANA 陽性 [1], n	21	39	60	235	470	705	562	563
No, n (%)	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)	17 (3.0)	18 (3.2)
Yes, n (%)	21 (100.0)	39 (100.0)	60 (100.0)	234 (99.6)	470 (100.0)	704 (99.9)	545 (97.0)	545 (96.8)
補体 (C3), n	21	39	60	235	470	705	562	563
平均値 (SD) (mg/dL)	71.3 (24.84)	66.6 (20.46)	68.2 (22.00)	78.5 (25.49)	77.8 (23.92)	78.0 (24.44)	94.747 (30.828)[5]	94.440 (32.420)[5]
補体 (C4), n	21	39	60	235	470	705	562	563
平均値 (SD) (mg/dL)	10.4 (4.59)	11.4 (6.50)	11.1 (5.88)	14.7 (9.94)	14.5 (8.05)	14.6 (8.72)	16.12 (9.46)	15.87 (9.84)
BLyS, n	21	39	60	232	469	701	554	553
定量下限超, n (%)	21 (100.0)	39 (100.0)	60 (100.0)	232 (100.0)	469 (100.0)	701 (100.0)	541 (97.7)	544 (98.4)
平均値 (SD) (ng/mL)	1.919 (1.1775)	2.175 (1.4792)	2.085 (1.3763)	1.076 (0.8388)	1.157 (1.1843)	1.130 (1.0823)	1.77 (1.51)	1.79 (2.27)
IgG 抗体 (g/L)								
平均値 (SD)	15.770 (4.7655)	14.304 (4.2663)	14.817 (4.4630)	14.227 (4.6988)	14.295 (5.2232)	14.273 (5.0512)	16.56 (6.05)	16.29 (5.84)
IgM 抗体 (g/L)								
平均値 (SD)	0.882 (0.4748)	0.888 (0.5771)	0.886 (0.5393)	0.968 (0.6088)	0.911 (0.5715)	0.930 (0.5844)	1.13 (0.76)	1.18 (0.81)
IgA 抗体 (g/L)								
平均値 (SD)	3.378 (1.1980)	3.042 (1.4604)	3.160 (1.3734)	2.944 (1.3301)	2.788 (1.1854)	2.840 (1.2368)	3.08 (1.41)	3.06 (1.43)

Data Source: BEL113750 CSR Table 1.18, Table 1.19, Table 1.21, Table 7.18, Table 7.19, Table 7.21, IV-ISE T10, T12, T14

1. BEL110752 及び BEL110751 試験併合：抗 dsDNA 抗体陽性(≥30 IU/mL)及び ANA 陽性(80 倍以上)、BEL113750 試験：抗 dsDNA 抗体陽性(≥30 IU/mL)及び／又は ANA 陽性(Index ≥0.8)。
2. 陽性の被験者を対象とした中央値(範囲), 3. ANA の抗体価は個々の被験者の最大値とした。
4. 陽性の被験者を対象とした平均値, 5. 単位を mg/L から mg/dL に変換して提示。

表 2.7.3.3-11　ベースラインの B 細胞サブセット（BEL113750 及び BEL110751 試験：MITT 集団）

	BEL113750[1]（日本人）			BEL110751（全体集団）	
	プラセボ iv 群 N=21	10 mg/kg-iv 群 N=39	合計 N=60	プラセボ iv 群 N=275	10 mg/kg-iv 群 N=273
CD19+ B 細胞, n	19	36	55	262	260
平均値 (SD 又は SE)[2], /μL	92.8 (77.21)	68.1 (59.83)	76.6 (66.69)	137.00 (8.63)	134.42 (7.73)
中央値 (範囲), /μL	57.0 (12, 244)	53.0 (4, 253)	57.0 (4, 253)	93.00 (4.00, 947.00)	94.50 (5.00, 859.00)
CD20+ B 細胞, n	19	35	54	249	251
平均値(SD 又は SE)[2], /μL	86.2 (72.92)	65.2 (56.77)	72.6 (63.06)	135.73 (8.88)	131.31 (7.86)
中央値 (範囲), /μL	56.0 (12, 239)	49.0 (10, 250)	52.5 (10, 250)	92.00 (5.00, 938.00)	94.00 (4.00, 850.00)
ナイーブ B 細胞, n	19	35	54	249	251
平均値(SD 又は SE)[2], /μL	76.3 (69.80)	55.0 (51.25)	62.5 (58.70)	114.32 (7.99)	106.32 (6.75)
中央値 (範囲), /μL	45.0 (7, 229)	39.0 (8, 240)	40.5 (7, 240)	79.00 (2.00, 871.00)	74.00 (2.00, 717.00)
メモリーB 細胞, n	19	35	54	249	251
平均値(SD 又は SE)[2], /μL	10.2 (7.99)	10.2 (13.38)	10.2 (11.68)	21.70 (1.52)	25.06 (1.79)
中央値 (範囲), /μL	7.0 (2, 29)	7.0 (1, 78)	7.0 (1, 78)	13.00 (1.00, 144.00)	16.00 (0.00, 173.00)

Data Source: BEL113750 CSR Table 1.20, IV-ISE TE29.1_W76, TE29.2_W76, TE29.3_W76, TE29.8_W76

SE: 標準誤差

1. BEL113750 試験では B 細胞サブセットは日本人集団のみで測定した。
2. BEL113750 試験は SD、BEL110751 試験では SE を提示。

スクリーニング時の層別因子

スクリーニング時の層別因子の内訳を表 2.7.3.3-12 に示す。BEL113750 試験では、スクリーニング時に 3 つの層別因子［SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs 10 点以上）、補体（C3 及び／又は C4 低値 vs その他）、及び国（日本、中国又は韓国）］で層別し、被験者を割り付けた。BEL110752 及び BEL110751 試験でも、スクリーニング時の SELENA SLEDAI スコア（6～9 点 vs. 10 点以上）を層別因子としたが、補体及び国は層別因子としなかった。各試験の組入れ基準（SELENA SLEDAI スコアの基準点が BEL110752 及び BEL110751 試験では 6 点以上、BEL113750 試験では 8 点以上）を反映して、SELENA SLEDAI スコア 9 点以下の被験者の割合は日本人集団（35.0%）及び全体集団（北東アジア人）（41.1%）と比べて BEL110751+BEL110752 試験併合集団（47.6%：プラセボ iv 群及び 10 mg/kg-iv 群の合計）の方がやや高かった。

表 2.7.3.3-12　スクリーニング時の層別因子の内訳（BEL113750 試験及び 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 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=39 n (%)	合計 N=60 n (%)	プラセボ iv 群 N=226 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=451 n (%)	合計 N=677 n (%)	プラセボ iv 群 N=562 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=563 n (%)
SELENA SLEDAI スコア								
9 点以下	7 (33.3)	14 (35.9)	21 (35.0)	85 (37.6)	193 (42.8)	278 (41.1)	264 (47.0)	271 (48.1)
10 点以上	14 (66.7)	25 (64.1)	39 (65.0)	141 (62.4)	258 (57.2)	399 (58.9)	298 (53.0)	292 (51.9)
尿蛋白								
2 g/24 hr 未満	NA	NA	NA	NA	NA	NA	528 (94.0)	527 (93.6)
2 g/24 hr 以上	NA	NA	NA	NA	NA	NA	34 (6.0)	36 (6.4)
人種								
AIA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	174 (31.0)	175 (31.1)
その他	NA	NA	NA	NA	NA	NA	388 (69.0)	388 (68.9)
補体値								
C3 低値及び/又は C4 低値 [1, 2]	17 (81.0)	34 (87.2)	51 (85.0)	169 (74.8)	320 (71.0)	489 (72.2)	NA	NA
その他	4 (19.0)	5 (12.8)	9 (15.0)	57 (25.2)	131 (29.0)	188 (27.8)	NA	NA
国								
中国	0	0	0	171 (75.7)	346 (76.7)	517 (76.4)	NA	NA
日本	21 (100.0)	39 (100.0)	60 (100.0)	21 (9.3)	39 (8.6)	60 (8.9)	NA	NA
韓国	0	0	0	34 (15.0)	66 (14.6)	100 (14.8)	NA	NA

Data Source: BEL113750 CSR Table 1.13, Table 7.13, IV-ISS T8 (2.7.3.6.4.)
NA：該当せず
1. C3 低値：BEL113750 (<90 mg/dL)
2. C4 低値：BEL113750 (<10 mg/dL)

2.7.3.3.1.2.2.　臓器系病変

2.7.3.3.1.2.2.1.　BEL110751 及び BEL110752 試験

ベースラインの SELENA SLEDAI 臓器系病変

ベースラインの SELENA SLEDAI 臓器系病変（項目別）を、表 2.7.3.3-13 に示す。関節炎のある被験者は、BEL110752 試験（58.6%）と比べて BEL110751 試験（72.0%）で多かった。

補体低値、抗 dsDNA 抗体上昇及び尿蛋白の被験者の割合は、それぞれ BEL110751 試験（57.0%、63.4%及び 9.4%）と比べて BEL110752 試験（65.5%、74.3%及び 16.8%）の方が高かった。器質的脳障害及びループス頭痛が認められた被験者の割合は BEL110751 試験（それぞれ 0.7%及び 1.7%）と BEL110752 試験（それぞれ 0.2%及び 1.2%）で同程度であった。BEL110751 試験では、ベースラインに認められた臓器系病変に群間でばらつきがみられ、特に 10 mg/kg-iv 群で顕著であった。10 mg/kg-iv 群で発疹及び血管炎が認められた被験者はプラセボ iv 群又は 1 mg/kg-iv 群に比べて少なく、例数は少ないものの器質的脳障害及びループス頭痛が認められた被験者はプラセボ iv 群に比べて多かった。BEL110752 試験ではベースラインの臓器系病変は群間で同様であった。しかし、プラセボ iv 群に比べて 10 mg/kg-iv 群では血管炎及び補体低値の被験者の割合がやや高く、尿蛋白の被験者の割合はやや低かった。一方、プラセボ iv 群ではベリムマブの各用量群と比べて、粘膜潰瘍の被験者の割合がやや高かった。

表 2.7.3.3-13　ベースラインの SELENA SLEDAI 臓器系病変（BEL110751 及び BEL110752 試験：MITT 集団）

臓器系病変項目（スコア配分）[1]	BEL110751				BEL110752				BEL110751+BEL110752 併合			
	プラセボ iv 群 N=275 n (%)	1 mg/kg-iv 群 N=271 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=273 n (%)	合計 N=819 n (%)	プラセボ iv 群 N=287 n (%)	1 mg/kg-iv 群 N=288 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=290 n (%)	合計 N=865 n (%)	プラセボ iv 群 N=562 n (%)	1 mg/kg-iv 群 N=559 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=563 n (%)	合計 N=1684 n (%)
けいれん（8 点）	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精神症状（8 点）	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.2)	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.2)
器質的脳障害（8 点）	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (1.1)	6 (0.7)	0	2 (0.7)	0	2 (0.2)	1 (0.2)	4 (0.7)	3 (0.5)	8 (0.5)
視力障害（8 点）	4 (1.5)	1 (0.4)	0	5 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.3)	5 (0.9)	2 (0.4)	1 (0.2)	8 (0.5)
脳神経障害（8 点）	0	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.5)	3 (0.5)	7 (0.4)
ループス頭痛（8 点）	1 (0.4)	4 (1.5)	9 (3.3)	14 (1.7)	4 (1.4)	2 (0.7)	4 (1.4)	10 (1.2)	5 (0.9)	6 (1.1)	13 (2.3)	24 (1.4)
脳血管障害（8 点）	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管炎（8 点）	17 (6.2)	20 (7.4)	10 (3.7)	47 (5.7)	20 (7.0)	16 (5.6)	28 (9.7)	64 (7.4)	37 (6.6)	36 (6.4)	38 (6.7)	111 (6.6)
関節炎（4 点）	206 (74.9)	193 (71.2)	191 (70.0)	590 (72.0)	165 (57.5)	169 (58.7)	173 (59.7)	507 (58.6)	371 (66.0)	362 (64.8)	364 (64.7)	1097 (65.1)
筋炎（4 点）	3 (1.1)	2 (0.7)	4 (1.5)	9 (1.1)	1 (0.3)	0	2 (0.7)	3 (0.3)	4 (0.7)	2 (0.4)	6 (1.1)	12 (0.7)
尿円柱（4 点）	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)	4 (1.4)	1 (0.3)	1 (0.3)	6 (0.7)	4 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.4)	7 (0.4)
血尿（4 点）	5 (1.8)	7 (2.6)	8 (2.9)	20 (2.4)	15 (5.2)	16 (5.6)	16 (5.5)	47 (5.4)	20 (3.6)	23 (4.1)	24 (4.3)	67 (4.0)
尿蛋白（4 点）	28 (10.2)	23 (8.5)	26 (9.5)	77 (9.4)	50 (17.4)	54 (18.8)	41 (14.1)	145 (16.8)	79 (14.1)	77 (13.8)	67 (11.9)	223 (13.2)
膿尿（4 点）	3 (1.1)	3 (1.1)	2 (0.7)	8 (1.0)	2 (0.7)	3 (1.0)	3 (1.0)	8 (0.9)	5 (0.9)	6 (1.1)	5 (0.9)	16 (1.0)
発疹（2 点）	187 (68.0)	180 (66.4)	154 (56.4)	521 (63.6)	176 (61.3)	176 (61.1)	182 (62.8)	534 (61.7)	363 (64.6)	356 (63.7)	336 (59.7)	1055 (62.6)
脱毛（2 点）	130 (47.3)	137 (50.6)	116 (42.5)	383 (46.8)	150 (52.3)	138 (47.9)	158 (54.5)	446 (51.6)	280 (49.8)	275 (49.2)	274 (48.7)	829 (49.2)
粘膜潰瘍（2 点）	74 (26.9)	57 (21.0)	78 (28.6)	209 (25.5)	71 (24.7)	52 (18.1)	58 (20.0)	181 (20.9)	145 (25.8)	109 (19.5)	136 (24.2)	390 (23.2)
胸膜炎（2 点）	15 (5.5)	24 (8.9)	22 (8.1)	61 (7.4)	12 (4.2)	7 (2.4)	8 (2.8)	27 (3.1)	27 (4.8)	31 (5.5)	30 (5.3)	88 (5.2)
心膜炎（2 点）	5 (1.8)	3 (1.1)	5 (1.8)	13 (1.6)	3 (1.0)	3 (1.0)	2 (0.7)	8 (0.9)	8 (1.4)	6 (1.1)	7 (1.2)	21 (1.2)
補体低値（2 点）	160 (58.2)	149 (55.0)	158 (57.9)	467 (57.0)	183 (63.8)	186 (64.6)	198 (68.3)	567 (65.5)	343 (61.0)	335 (59.9)	357 (63.4)	1035 (61.5)
抗 dsDNA 抗体上昇（2 点）	175 (63.6)	168 (62.0)	176 (64.5)	519 (63.4)	205 (71.4)	220 (76.4)	218 (75.2)	643 (74.3)	380 (67.6)	388 (69.4)	394 (70.0)	1162 (69.0)
発熱（1 点）	7 (2.5)	8 (3.0)	7 (2.6)	22 (2.7)	3 (1.0)	2 (0.7)	5 (1.7)	10 (1.2)	10 (1.8)	10 (1.8)	12 (2.1)	32 (1.9)
血小板減少（1 点）	6 (2.2)	3 (1.1)	4 (1.5)	13 (1.6)	4 (1.4)	7 (2.4)	6 (2.1)	17 (2.0)	10 (1.8)	10 (1.8)	10 (1.8)	30 (1.8)
白血球減少（1 点）	16 (5.8)	22 (8.1)	23 (8.4)	61 (7.4)	18 (6.3)	12 (4.2)	9 (3.1)	39 (4.5)	34 (6.0)	34 (6.1)	32 (5.7)	100 (5.9)

Data Source: IV-ISE T18, BEL110751 FCSR T11_W76

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. 個々の被験者で現存する症状の臓器系に配分されたスコアの合計が、SELENA SLEDAI スコアとなる。

ベースラインの臓器系別 BILAG カテゴリー

ベースラインの臓器系の BILAG カテゴリーを表 2.7.3.3-14 に示す。BEL110751+110752 試験併合で、ベースラインに重度又は中等度（カテゴリーA 又は B）であった臓器系のうちよく見られたのは「筋骨格系」（59.9%）、「粘膜皮膚症状」（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。臓器系別の BILAG カテゴリーにおけるベースラインの疾患活動性は、試験間及び群間でほぼ同様であった。しかし、BEL110751 試験では、「筋骨格系」及び「一般的全身症状」が認められた被験者の割合が BEL110752 試験と比べてやや高かった（BEL110751 試験 vs. BEL110752 試験で、それぞれ「筋骨格系」67.3% vs. 52.8%、「一般的全身症状」12.9% vs. 8.9%）。一方、BEL110752 試験では、「腎症」及び「血液異常」が認められた被験者の割合が BEL110751 試験に比べて高かった（BEL110752 試験 vs. BEL110751 試験で、それぞれ「腎症」が 13.9% vs. 7.2%、「血液異常」が 18.6% vs. 13.4%）。

表 2.7.3.3-14　ベースラインの臓器系別 BILAG カテゴリー（BEL110751 及び BEL110752 試験：MITT 集団）

臓器系 BILAG カテゴリー[1]	BEL110751				BEL110752				BEL110751+BEL110752 併合			
	プラセボ iv 群 N=275 n (%)	1 mg/kg-iv 群 N=271 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=273 n (%)	合計 N=819 n (%)	プラセボ iv 群 N=287 n (%)	1 mg/kg-iv 群 N=288 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=290 n (%)	合計 N=865 n (%)	プラセボ iv 群 N=562 n (%)	1 mg/kg-iv 群 N=559 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=563 n (%)	合計 N=1684 n (%)
心血管系及び呼吸器系												
A	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.4)	5 (0.6)	2 (0.7)	3 (1.0)	1 (0.3)	6 (0.7)	4 (0.7)	5 (0.9)	2 (0.4)	11 (0.7)
B	7 (2.5)	11 (4.1)	14 (5.1)	32 (3.9)	10 (3.5)	3 (1.0)	5 (1.7)	18 (2.1)	17 (3.0)	14 (2.5)	19 (3.4)	50 (3.0)
C	51 (18.5)	47 (17.3)	47 (17.2)	145 (17.7)	23 (8.0)	21 (7.3)	25 (8.6)	69 (8.0)	74 (13.2)	69 (12.3)	72 (12.8)	215 (12.8)
D	9 (3.3)	8 (3.0)	10 (3.7)	27 (3.3)	4 (1.4)	4 (1.4)	3 (1.0)	11 (1.3)	13 (2.3)	12 (2.1)	13 (2.3)	38 (2.3)
E	206 (74.9)	203 (74.9)	201 (73.6)	610 (74.5)	248 (86.4)	257 (89.2)	256 (88.3)	761 (88.0)	454 (80.8)	459 (82.1)	457 (81.2)	1370 (81.4)
一般的全身症状												
A	2 (0.7)	1 (0.4)	0	3 (0.4)	3 (1.0)	0	3 (1.0)	6 (0.7)	5 (0.9)	1 (0.2)	3 (0.5)	9 (0.5)
B	36 (13.1)	29 (10.7)	38 (13.9)	103 (12.6)	25 (8.7)	23 (8.0)	23 (7.9)	71 (8.2)	61 (10.9)	52 (9.3)	61 (10.8)	174 (10.3)
C	164 (59.6)	176 (64.9)	162 (59.3)	502 (61.3)	106 (36.9)	99 (34.4)	94 (32.4)	299 (34.6)	270 (48.0)	275 (49.2)	256 (45.5)	801 (47.6)
D	11 (4.0)	7 (2.6)	4 (1.5)	22 (2.7)	11 (3.8)	11 (3.8)	13 (4.5)	35 (4.0)	22 (3.9)	18 (3.2)	17 (3.0)	57 (3.4)
E	62 (22.5)	58 (21.4)	69 (25.3)	189 (23.1)	142 (49.5)	155 (53.8)	157 (54.1)	454 (52.5)	204 (36.3)	213 (38.1)	226 (40.1)	643 (38.2)
血液異常												
A	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.3)	2 (0.7)	3 (1.0)	6 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.4)	4 (0.7)	7 (0.4)
B	35 (12.7)	40 (14.8)	34 (12.5)	109 (13.3)	51 (17.8)	54 (18.8)	50 (17.2)	155 (17.9)	87 (15.5)	94 (16.8)	84 (14.9)	265 (15.7)
C	79 (28.7)	72 (26.6)	84 (30.8)	235 (28.7)	63 (22.0)	67 (23.3)	77 (26.6)	207 (23.9)	142 (25.3)	139 (24.9)	161 (28.6)	442 (26.2)
D	21 (7.6)	17 (6.3)	17 (6.2)	55 (6.7)	12 (4.2)	16 (5.6)	24 (8.3)	52 (6.0)	33 (5.9)	33 (5.9)	41 (7.3)	107 (6.4)
E	140 (50.9)	142 (52.4)	137 (50.2)	419 (51.2)	160 (55.7)	149 (51.7)	136 (46.9)	445 (51.4)	299 (53.2)	291 (52.1)	273 (48.5)	863 (51.2)
粘膜皮膚症状												
A	15 (5.5)	16 (5.9)	12 (4.4)	43 (5.3)	9 (3.1)	12 (4.2)	10 (3.4)	31 (3.6)	24 (4.3)	28 (5.0)	22 (3.9)	74 (4.4)
B	163 (59.3)	143 (52.8)	129 (47.3)	435 (53.1)	163 (56.8)	155 (53.8)	164 (56.6)	482 (55.7)	326 (58.0)	298 (53.3)	293 (52.0)	917 (54.5)
C	67 (24.4)	82 (30.3)	85 (31.1)	234 (28.6)	84 (29.3)	75 (26.0)	81 (27.9)	240 (27.7)	151 (26.9)	157 (28.1)	166 (29.5)	474 (28.1)
D	7 (2.5)	3 (1.1)	7 (2.6)	17 (2.1)	2 (0.7)	4 (1.4)	5 (1.7)	11 (1.3)	9 (1.6)	7 (1.3)	12 (2.1)	28 (1.7)
E	23 (8.4)	27 (10.0)	40 (14.7)	90 (11.0)	29 (10.1)	42 (14.6)	30 (10.3)	101 (11.7)	52 (9.3)	69 (12.3)	70 (12.4)	191 (11.3)
筋骨格系												
A	14 (5.1)	11 (4.1)	10 (3.7)	35 (4.3)	33 (11.5)	33 (11.5)	25 (8.6)	91 (10.5)	47 (8.4)	44 (7.9)	35 (6.2)	126 (7.5)
B	181 (65.8)	166 (61.3)	169 (61.9)	516 (63.0)	114 (39.7)	117 (40.6)	135 (46.6)	366 (42.3)	295 (52.5)	283 (50.6)	304 (54.0)	882 (52.4)
C	50 (18.2)	66 (24.4)	63 (23.1)	179 (21.9)	68 (23.7)	79 (27.4)	65 (22.4)	212 (24.5)	118 (21.0)	145 (25.9)	128 (22.7)	391 (23.2)
D	5 (1.8)	5 (1.8)	7 (2.6)	17 (2.1)	3 (1.0)	3 (1.0)	5 (1.7)	11 (1.3)	8 (1.4)	8 (1.4)	12 (2.1)	28 (1.7)
E	25 (9.1)	23 (8.5)	24 (8.8)	72 (8.8)	69 (24.0)	56 (19.4)	60 (20.7)	185 (21.4)	94 (16.7)	79 (14.1)	84 (14.9)	257 (15.3)

臓器系 BILAG カテゴリー[1]	BEL110751				BEL110752				BEL110751+BEL110752 併合			
	プラセボ iv 群 N=275 n (%)	1 mg/kg-iv 群 N=271 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=273 n (%)	合計 N=819 n (%)	プラセボ iv 群 N=287 n (%)	1 mg/kg-iv 群 N=288 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=290 n (%)	合計 N=865 n (%)	プラセボ iv 群 N=562 n (%)	1 mg/kg-iv 群 N=559 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=563 n (%)	合計 N=1684 n (%)
神経系												
A	0	3 (1.1)	1 (0.4)	4 (0.5)	0	0	0	0	0	3 (0.5)	1 (0.2)	4 (0.2)
B	6 (2.2)	4 (1.5)	6 (2.2)	16 (2.0)	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)	6 (1.1)	5 (0.9)	6 (1.1)	17 (1.0)
C	36 (13.1)	40 (14.8)	55 (20.1)	131 (16.0)	20 (7.0)	26 (9.0)	22 (7.6)	68 (7.9)	56 (10.0)	66 (11.8)	77 (13.7)	199 (11.8)
D	7 (2.5)	5 (1.8)	2 (0.7)	14 (1.7)	5 (1.7)	2 (0.7)	3 (1.0)	10 (1.2)	12 (2.1)	7 (1.3)	5 (0.9)	24 (1.4)
E	226 (82.2)	219 (80.8)	209 (76.6)	654 (79.9)	262 (91.3)	259 (89.9)	265 (91.4)	786 (90.9)	488 (86.8)	478 (85.5)	474 (84.2)	1440 (85.5)
腎症												
A	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.2)	1 (0.3)	5 (1.7)	2 (0.7)	8 (0.9)	1 (0.2)	6 (1.1)	3 (0.5)	10 (0.6)
B	21 (7.6)	13 (4.8)	23 (8.4)	57 (7.0)	37 (12.9)	43 (14.9)	32 (11.0)	112 (12.9)	58 (10.3)	56 (10.0)	55 (9.8)	169 (10.0)
C	67 (24.4)	60 (22.1)	58 (21.2)	185 (22.6)	90 (31.4)	79 (27.4)	87 (30.0)	256 (29.6)	158 (28.1)	139 (24.9)	144 (25.6)	441 (26.2)
D	13 (4.7)	17 (6.3)	15 (5.5)	45 (5.5)	23 (8.0)	20 (6.9)	17 (5.9)	60 (6.9)	36 (6.4)	36 (6.4)	32 (5.7)	104 (6.2)
E	174 (63.3)	180 (66.4)	176 (64.5)	530 (64.7)	136 (47.4)	141 (49.0)	152 (52.4)	429 (49.6)	309 (55.0)	322 (57.6)	329 (58.4)	960 (57.0)
血管炎												
A	7 (2.5)	9 (3.3)	3 (1.1)	19 (2.3)	7 (2.4)	7 (2.4)	16 (5.5)	30 (3.5)	14 (2.5)	16 (2.9)	19 (3.4)	49 (2.9)
B	23 (8.4)	14 (5.2)	15 (5.5)	52 (6.3)	15 (5.2)	18 (6.3)	17 (5.9)	50 (5.8)	38 (6.8)	32 (5.7)	32 (5.7)	102 (6.1)
C	106 (38.5)	113 (41.7)	108 (39.6)	327 (39.9)	102 (35.5)	100 (34.7)	88 (30.3)	290 (33.5)	208 (37.0)	213 (38.1)	196 (34.8)	617 (36.6)
D	4 (1.5)	6 (2.2)	10 (3.7)	20 (2.4)	6 (2.1)	8 (2.8)	5 (1.7)	19 (2.2)	10 (1.8)	14 (2.5)	15 (2.7)	39 (2.3)
E	135 (49.1)	129 (47.6)	137 (50.2)	401 (49.0)	157 (54.7)	155 (53.8)	164 (56.6)	476 (55.0)	292 (52.0)	284 (50.8)	301 (53.5)	877 (52.1)

Data Source: IV-ISE T20, BEL110751 FCSR T12_W76

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. カテゴリーA: 重度（治療変更が必要な症状）、カテゴリーB: 中等度（対症療法で対応可能な可逆的な症状）、カテゴリーC: 軽度（安定した症状）、カテゴリーD: 既往あり、症状なし（過去に認められたが現在はない症状）、カテゴリーE: 既往及び症状なし（過去も現在も認められていない症状）

2.7.3.3.1.2.2.2. BEL113750 試験

ベースラインの SELENA SLEDAI 臓器系病変

ベースラインの SELENA SLEDAI 臓器系病変を、表 2.7.3.3-15 に示す。BEL113750 試験でベースラインにみられた SELENA SLEDAI 臓器系病変は両群間で同様であり、多かったのは「免疫系」（90.4%）、「粘膜皮膚系」（81.7%）であった。

日本人集団で最も多くみられた SELENA SLEDAI 臓器系病変は、全体集団（北東アジア人）及び BEL110751+BEL110752 試験併合集団で認められたパターンと同様に、「粘膜皮膚系」（特に発疹及び脱毛）及び「免疫系」（補体低値、抗 dsDNA 抗体上昇）であった。東アジア系の SLE 患者は欧米人患者に比べて、皮膚粘膜症状を多く認める傾向があると報告されている[Navarra, 2006; Osio-Salido, 2010; Kang, 2010; Chun, 1994; Sung, 2007]。発疹及び脱毛は、3 集団共にいずれの群でも高い割合（45%超）で認められた。「筋骨格系」のうち関節炎が認められた被験者の割合は、全体集団（北東アジア人）（30.8～31.9%）と比べて日本人集団（52.4～59.0%）及び BEL110751+BEL110752 試験併合集団（64.7～66.0%）の方が高かった。血管炎が認められた被験者の割合は 3 集団とも 14.6%を下回っていたが、BEL110751+BEL110752 試験併合集団（6.6～6.7%）と比べて日本人集団（9.5～12.8%）及び全体集団（北東アジア人）（14.0～14.6%）の方が高かった。

尿蛋白は SLE に伴う「腎系」の症状の一つである。3 集団を通じて最もよく認められた「腎系」の所見は尿蛋白であった。東アジア系の SLE 患者は欧州系の患者集団に比べて腎症状のリスクが高く、SLE の重症化傾向がみられることが報告されている[Sung, 2007; Thumboo 2006; Feng 2007; Li, 2013]。日本人集団では尿蛋白が認められた被験者の割合は、プラセボ iv 群 19.0%、10 mg/kg-iv 群 12.8%であった。10 mg/kg-iv 群で尿蛋白が認められた被験者の割合は、全体集団（北東アジア人）（23.9%）と比べて日本人集団（12.8%）の方が低かったが、BEL110751+BEL110752 試験併合集団（11.9%）と同程度であった。いずれの試験も重度の急性腎炎を有する被験者を除外基準に含めていたため、全体集団（北東アジア人）で尿蛋白が認められた被験者の割合が高かった理由は腎損傷の既往又は軽度の腎症の現病歴によるものである可能性が高い（表 2.7.3.3-16）。よって、これらの差は評価対象集団間の臨床的に重要な差を示すものではないと考える。その他の臓器系病変（「中枢神経系」、「心血管系及び呼吸器系」、「血液系」）を示した被験者の割合は、日本人集団、全体集団（北東アジア人）及び BEL110751+BEL110752 試験併合集団のいずれにおいても低かった（11.9%未満）。

表 2.7.3.3-15　ベースラインの SELENA SLEDAI 臓器系病変（BEL113750 試験及び BEL110751+BEL110752 試験併合：MITT 集団）

臓器系 項目（スコア配分）[1]	BEL113750						BEL110751+BEL110752 併合	
	日本人			全体（北東アジア人）				
	プラセボ iv 群 N=21 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=39 n (%)	合計 N=60 n (%)	プラセボ iv 群 N=226 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=451 n (%)	合計 N=677 n (%)	プラセボ iv 群 N=562 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=563 n (%)
中枢神経系	0	0	0	2 (0.9)	1 (0.2)	3 (0.4)	NR	NR
けいれん（8 点）	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)	0	0
精神症状（8 点）	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
器質的脳障害（8 点）	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	3 (0.5)
視覚障害（8 点）	0	0	0	0	0	0	5 (0.9)	1 (0.2)
脳神経障害（8 点）	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	3 (0.5)
ループス頭痛（8 点）	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.3)	5 (0.9)	13 (2.3)
血管系[2]	2 (9.5)	5 (12.8)	7 (11.7)	33 (14.6)	63 (14.0)	96 (14.2)	NR	NR
血管炎（8 点）	2 (9.5)	5 (12.8)	7 (11.7)	33 (14.6)	63 (14.0)	96 (14.2)	37 (6.6)	38 (6.7)
脳血管障害（8 点）	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系	12 (57.1)	23 (59.0)	35 (58.3)	75 (33.2)	139 (30.8)	214 (31.6)	NR	NR
関節炎（4 点）	11 (52.4)	23 (59.0)	34 (56.7)	72 (31.9)	139 (30.8)	211 (31.2)	371 (66.0)	364 (64.7)
筋炎（4 点）	1 (4.8)	0	1 (1.7)	3 (1.3)	2 (0.4)	5 (0.7)	4 (0.7)	6 (1.1)
腎系	5 (23.8)	5 (12.8)	10 (16.7)	78 (34.5)	136 (30.2)	214 (31.6)	NR	NR
尿円柱（4 点）	0	0	0	2 (0.9)	7 (1.6)	9 (1.3)	4 (0.7)	2 (0.4)
血尿（4 点）	1 (4.8)	1 (2.6)	2 (3.3)	25 (11.1)	41 (9.1)	66 (9.7)	20 (3.6)	24 (4.3)
尿蛋白（4 点）[3]	4 (19.0)	5 (12.8)	9 (15.0)	61 (27.0)	108 (23.9)	169 (25.0)	79 (14.1)	67 (11.9)
膿尿（4 点）[3]	1 (4.8)	0	1 (1.7)	12 (5.3)	25 (5.5)	37 (5.5)	5 (0.9)	5 (0.9)
粘膜皮膚系	19 (90.5)	33 (84.6)	52 (86.7)	183 (81.0)	370 (82.0)	553 (81.7)	NR	NR
発疹（2 点）	11 (52.4)	25 (64.1)	36 (60.0)	122 (54.0)	253 (56.1)	375 (55.4)	363 (64.6)	336 (59.7)
脱毛（2 点）	12 (57.1)	20 (51.3)	32 (53.3)	141 (62.4)	268 (59.4)	409 (60.4)	280 (49.8)	274 (48.7)
粘膜潰瘍（2 点）	4 (19.0)	7 (17.9)	11 (18.3)	40 (17.7)	73 (16.2)	113 (16.7)	145 (25.8)	136 (24.2)
心血管系及び呼吸器系	0	0	0	3 (1.3)	2 (0.4)	5 (0.7)	NR	NR
胸膜炎（2 点）	0	0	0	3 (1.3)	1 (0.2)	4 (0.6)	27 (4.8)	30 (5.3)
心膜炎（2 点）	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	8 (1.4)	7 (1.2)
免疫系	21 (100.0)	39 (100.0)	60 (100.0)	202 (89.4)	410 (90.9)	612 (90.4)	NR	NR
補体低値（2 点）[3]	17 (81.0)	33 (84.6)	50 (83.3)	159 (70.4)	332 (73.6)	491 (72.5)	343 (61.0)	357 (63.4)
抗 dsDNA 抗体上昇（2 点）[3]	19 (90.5)	32 (82.1)	51 (85.0)	178 (78.8)	370 (82.0)	548 (80.9)	380 (67.6)	394 (70.0)

臓器系 項目（スコア配分）[1]	BEL113750						BEL110751+BEL110752 併合	
	日本人			全体（北東アジア人）				
	プラセボ iv 群 N=21 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=39 n (%)	合計 N=60 n (%)	プラセボ iv 群 N=226 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=451 n (%)	合計 N=677 n (%)	プラセボ iv 群 N=562 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=563 n (%)
血液系（発熱を含む）	2 (9.5)	3 (7.7)	5 (8.3)	27 (11.9)	39 (8.6)	66 (9.7)	NR	NR
血小板減少（1 点）[3]	0	0	0	11 (4.9)	15 (3.3)	26 (3.8)	10 (1.8)	10 (1.8)
白血球減少（1 点）[3]	2 (9.5)	3 (7.7)	5 (8.3)	15 (6.6)	27 (6.0)	42 (6.2)	34 (6.0)	32 (5.7)
発熱（1 点）[2, 4]	0	0	0	2 (0.9)	4 (0.9)	6 (0.9)	10 (1.8)	12 (2.1)

Data Source: BEL113750 CSR Table 1.16, Table 7.16, IV-ISE T18

NR: 算出せず

1. 個々の被験者で現存する症状の臓器系に配分されたスコアの合計が、SELENA SLEDAI スコアとなる。
2. BEL113750 試験では、SELENA SLEDAI 臓器系改善／悪化の集計のため、脳血管障害を「中枢神経系」から「血管系」に変更し、発熱を「全身症状」から「血液系」に変更した。
3. BEL113750 試験では調整したスコアを使用。
4. BEL110751 及び BEL110752 試験では発熱は「全身症状」として集計した。

ベースラインの臓器系別 BILAG カテゴリー

BILAG でベースライン時に重度又は中等度（カテゴリーA 又は B）の臓器系は両群間で同様であり、多かったのは「粘膜皮膚症状」（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%）であった。

日本人集団でベースラインによくみられた重度又は中等度（カテゴリーA 又は B）の臓器系は「粘膜皮膚症状」（61.7%）、「筋骨格系」（56.7%）、「腎症」（16.7%）及び「血管炎」（16.7%）及び「血液異常」（10.0%）であった。日本人集団では、全体集団（北東アジア人）及び BEL110751+BEL110752 試験併合集団と同様に、被験者の大半（50%超）が「一般的全身症状」、「神経系」、「心血管系及び呼吸器系」、「血管炎」及び「血液異常」の臓器系においてカテゴリーE（既往及び症状なし）～カテゴリーC（軽度）に該当していた。「粘膜皮膚症状」及び「筋骨格系」では、日本人集団、全体集団（北東アジア人）及び BEL110751+BEL110752 試験併合集団とも、被験者の大半（約 50%）はカテゴリーB（中等度）又はカテゴリーC（軽度）であった。「腎症」では、日本人集団、全体集団（北東アジア人）、BEL110751+BEL110752 試験併合集団のいずれも、群間でカテゴリー（グレード）別の被験者の分布に差は認められなかった。しかし 3 集団間でカテゴリー（グレード）別の被験者の分布には差が見られた。日本人集団にみられたばらつきの原因の 1 つは被験者数が少数であったことによる偶発的な変動と考えられる。しかし、東アジア系の SLE 患者は欧州系の患者集団に比べて腎症のリスクが高く、SLE の重症化傾向がみられることが報告されている[Sung, 2007; Thumboo 2006; Feng 2007; Li, 2013]ことを考慮し、BILAG の臓器系「腎症」について詳細に検討をした。

- カテゴリーE（既往及び症状なし）：カテゴリーE の被験者の割合は、日本人集団（52.4～53.8%）及び BEL110751+BEL110752 試験併合集団（55.0～58.4%）では過半数を占めていたが、全体集団（北東アジア人）では 27.0～28.6%であった。
- カテゴリーD（既往あり、症状なし）：カテゴリーD の被験者の割合は、日本人集団では 9.5～10.3%であり、全体集団（北東アジア人）及び BEL110751+BEL110752 試験併合集団ではいずれも 5.3～6.4%であった。
- カテゴリーC（軽度）及びカテゴリーB（中等度）：カテゴリーC 及び B の被験者の割合は、BEL110751+BEL110752 試験併合集団及び日本人集団と比べて全体集団（北東アジア人）で高かった。日本人集団では、BEL110751+BEL110752 試験併合集団と比べてカテゴリーB の被験者の割合が高く、カテゴリーC の被験者の割合は低かった。また、日本人集団では投与群間でカテゴリーC 及び B の被験者の割合は差が認められた。
- カテゴリーA（重度）：カテゴリーA の被験者の割合は、組入れ基準に一致して、3 集団のいずれも低かった（5%未満）。

以上の結果から、BILAG 臓器系の「腎症」において、日本人集団、全体集団（北東アジア人）、BEL110751+BEL110752 試験併合集団間に認められた差異は、主にカテゴリーD（既往あり、症状なし）又はカテゴリーC（軽度）の被験者の割合の差によるものである。よって、これらの差は評価対象集団間の臨床的に重要な差を示すものではないと考える。

注目すべきことに「粘膜皮膚症状」及び「血管炎」でカテゴリーA（重度）に該当した被験者の割合が日本人集団では 10%以上であったが、全体集団（北東アジア人）及び BEL110751+BEL110752 試験併合集団では 10%未満であった。

表 2.7.3.3-16　ベースラインの臓器系別 BILAG カテゴリー（BEL113750 試験及び BEL110751+BEL110752 試験併合：MITT 集団）

臓器系 BILAG カテゴリー[1]	BEL113750						BEL110751+BEL110752 併合	
	日本人			全体（北東アジア人）				
	プラセボ iv 群 N=21 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=39 n (%)	合計 N=60 n (%)	プラセボ iv 群 N=226 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=451 n (%)	合計 N=677 n (%)	プラセボ iv 群 N=562 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=563 n (%)
一般的全身症状								
A	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.4)	4 (0.6)	5 (0.9)	3 (0.5)
B	1 (4.8)	4 (10.3)	5 (8.3)	10 (4.4)	22 (4.9)	32 (4.7)	61 (10.9)	61 (10.8)
C	5 (23.8)	9 (23.1)	14 (23.3)	78 (34.5)	134 (29.7)	212 (31.3)	270 (48.0)	256 (45.5)
D	0	0	0	7 (3.1)	10 (2.2)	17 (2.5)	22 (3.9)	17 (3.0)
E	15 (71.4)	26 (66.7)	41 (68.3)	129 (57.1)	283 (62.7)	412 (60.9)	204 (36.3)	226 (40.1)
粘膜皮膚症状								
A	2 (9.5)	4 (10.3)	6 (10.0)	5 (2.2)	7 (1.6)	12 (1.8)	24 (4.3)	22 (3.9)
B	9 (42.9)	22 (56.4)	31 (51.7)	101 (44.7)	218 (48.3)	319 (47.1)	326 (58.0)	293 (52.0)
C	9 (42.9)	9 (23.1)	18 (30.0)	87 (38.5)	162 (35.9)	249 (36.8)	151 (26.9)	166 (29.5)
D	0	0	0	3 (1.3)	6 (1.3)	9 (1.3)	9 (1.6)	12 (2.1)
E	1 (4.8)	4 (10.3)	5 (8.3)	30 (13.3)	58 (12.9)	88 (13.0)	52 (9.3)	70 (12.4)
神経系								
A	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)
B	0	0	0	0	0	0	6 (1.1)	6 (1.1)
C	2 (9.5)	4 (10.3)	6 (10.0)	8 (3.5)	11 (2.4)	19 (2.8)	56 (10.0)	77 (13.7)
D	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.3)	12 (2.1)	5 (0.9)
E	19 (90.5)	35 (89.7)	54 (90.0)	217 (96.0)	438 (97.1)	655 (96.8)	488 (86.8)	474 (84.2)
筋骨格系								
A	2 (9.5)	2 (5.1)	4 (6.7)	4 (1.8)	2 (0.4)	6 (0.9)	47 (8.4)	35 (6.2)
B	10 (47.6)	20 (51.3)	30 (50.0)	60 (26.5)	117 (25.9)	177 (26.1)	295 (52.5)	304 (54.0)
C	4 (19.0)	3 (7.7)	7 (11.7)	48 (21.2)	85 (18.8)	133 (19.6)	118 (21.0)	128 (22.7)
D	1 (4.8)	0	1 (1.7)	10 (4.4)	20 (4.4)	30 (4.4)	8 (1.4)	12 (2.1)
E	4 (19.0)	14 (35.9)	18 (30.0)	104 (46.0)	227 (50.3)	331 (48.9)	94 (16.7)	84 (14.9)
心血管系及び呼吸器系								
A	0	0	0	0	0	0	4 (0.7)	2 (0.4)
B	0	0	0	2 (0.9)	2 (0.4)	4 (0.6)	17 (3.0)	19 (3.4)
C	0	0	0	11 (4.9)	14 (3.1)	25 (3.7)	74 (13.2)	72 (12.8)
D	0	0	0	9 (4.0)	19 (4.2)	28 (4.1)	13 (2.3)	13 (2.3)
E	21 (100.0)	39 (100.0)	60 (100.0)	204 (90.3)	416 (92.2)	620 (91.6)	454 (80.8)	457 (81.2)
血管炎								
A	1 (4.8)	5 (12.8)	6 (10.0)	7 (3.1)	14 (3.1)	21 (3.1)	14 (2.5)	19 (3.4)
B	1 (4.8)	3 (7.7)	4 (6.7)	22 (9.7)	45 (10.0)	67 (9.9)	38 (6.8)	32(5.7)
C	4 (19.0)	5 (12.8)	9 (15.0)	55 (24.3)	82 (18.2)	137 (20.2)	208 (37.0)	196 (34.8)
D	0	2 (5.1)	2 (3.3)	2 (0.9)	11 (2.4)	13 (1.9)	10 (1.8)	15 (2.7)
E	15 (71.4)	24 (61.5)	39 (65.0)	140 (61.9)	299 (66.3)	439 (64.8)	292 (52.0)	301 (53.5)
腎症								
A	1 (4.8)	0	1 (1.7)	6 (2.7)	12 (2.7)	18 (2.7)	1 (0.2)	3 (0.5)
B	4 (19.0)	5 (12.8)	9 (15.0)	54 (23.9)	97 (21.5)	151 (22.3)	58 (10.3)	55 (9.8)
C	3 (14.3)	9 (23.1)	12 (20.0)	92 (40.7)	189 (41.9)	281 (41.5)	158 (28.1)	144 (25.6)
D	2 (9.5)	4 (10.3)	6 (10.0)	13 (5.8)	24 (5.3)	37 (5.5)	36 (6.4)	32 (5.7)
E	11 (52.4)	21 (53.8)	32 (53.3)	61 (27.0)	129 (28.6)	190 (28.1)	309 (55.0)	329 (58.4)

臓器系 BILAG カテゴリー[1]	BEL113750						BEL110751+BEL110752 併合	
	日本人			全体（北東アジア人）				
	プラセボ iv 群 N=21 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=39 n (%)	合計 N=60 n (%)	プラセボ iv 群 N=226 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=451 n (%)	合計 N=677 n (%)	プラセボ iv 群 N=562 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=563 n (%)
血液異常								
A	0	0	0	1 (0.4)	6 (1.3)	7 (1.0)	1 (0.2)	4 (0.7)
B	4 (19.0)	2 (5.1)	6 (10.0)	49 (21.7)	88 (19.5)	137 (20.2)	87 (15.5)	84 (14.9)
C	11 (52.4)	19 (48.7)	30 (50.0)	55 (24.3)	123 (27.3)	178 (26.3)	142 (25.3)	161 (28.6)
D	2 (9.5)	5 (12.8)	7 (11.7)	33 (14.6)	51 (11.3)	84 (12.4)	33 (5.9)	41 (7.3)
E	4 (19.0)	13 (33.3)	17 (28.3)	88 (38.9)	183 (40.6)	271 (40.0)	299 (53.2)	273 (48.5)

Data Source: BEL113750 CSR Table 1.17, Table 7.17, IV-ISE T20
NA：該当せず
1. カテゴリーA: 重度（治療変更が必要な症状）、カテゴリーB: 中等度（対症療法で対応可能な可逆的な症状）、カテゴリーC: 軽度（安定した症状）、カテゴリーD: 既往あり、症状なし（過去に認められたが現在はない症状）、カテゴリーE: 既往及び症状なし（過去も現在も認められていない症状）

2.7.3.3.1.2.3. SLE の治療

国際的に（日本を含む）SLE の治療に使用されている主な治療薬は、ステロイド、抗マラリア薬（ヒドロキシクロロキノン等）、免疫抑制剤（細胞毒性薬／免疫抑制剤／免疫調節剤）及び NSAID の 4 種類に分類される。SLE の治療薬は、個々の患者の臨床症状に応じて組み合わせや用量は調整される。

2.7.3.3.1.2.3.1. BEL110751 及び BEL110752 試験

ベースラインの SLE 治療を表 2.7.3.3-17 に示す。BEL110751+BEL110752 試験併合集団でステロイドの投与を受けていた被験者の割合は 86.3%であり、Prednisone 換算で 7.5 mg/日を超えていた被験者の割合は 58.0%であった。

試験間で最も大きな差が認められたの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、BEL110752 試験で 96.0%及び BEL110751 試験で 76.1%であった。この差は高用量のステロイド（7.5 mg/日超）の投与を受けていた被験者の割合にも反映されていた。ステロイドの投与量が 7.5 mg/日を超えていた被験者の割合は、BEL110751 試験で 45.9%及び BEL110752 試験で 69.4%であった。一方、ベースラインに免疫抑制薬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。更に、NSAID の投与を受けていた被験者の割合も BEL110752 試験（20.0%）と比べて BEL110751 試験（40.8%）の方が高かった。抗マラリア薬の投与を受けていた被験者の割合は、試験間で同様であった（63.4%～67.2%）。

投与群間の比較では、BEL110751 試験でステロイドの投与を受けていた被験者の割合が他の群（77.1～77.9%）と比べて 10 mg/kg-iv 群（73.3%）で低かった。抗マラリア薬の投与を受けていた被験者の割合は、両試験共にプラセボ iv 群（65.5～70.0%）と比べて 10 mg/kg-iv 群（61.5～63.8%）の方が少なかった。

表 2.7.3.3-17　ベースラインの SLE 治療（BEL110751 及び BEL110752 試験：MITT 集団）

	BEL110751				BEL110752				BEL110751+BEL110752 併合			
	プラセボ iv 群 N=275 n (%)	1 mg/kg-iv 群 N=271 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=273 n (%)	合計 N=819 n (%)	プラセボ iv 群 N=287 n (%)	1 mg/kg-iv 群 N=288 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=290 n (%)	合計 N=865 n (%)	プラセボ iv 群 N=562 n (%)	1 mg/kg-iv 群 N=559 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=563 n (%)	合計 N=1684 n (%)
ステロイド	212 (77.1)	211 (77.9)	200 (73.3)	623 (76.1)	276 (96.2)	276 (95.8)	278 (95.9)	830 (96.0)	488 (86.8)	487 (87.1)	478 (84.9)	1453 (86.3)
7.5 mg/日超 [1]	126 (45.8)	130 (48.0)	120 (44.0)	376 (45.9)	192 (66.9)	204 (70.8)	204 (70.3)	600 (69.4)	318 (56.6)	334 (59.7)	324 (57.5)	976 (58.0)
抗マラリア薬	180 (65.5)	171 (63.1)	168 (61.5)	519 (63.4)	201 (70.0)	195 (67.7)	185 (63.8)	581 (67.2)	381 (67.8)	366 (65.5)	353 (62.7)	1100 (65.3)
その他の免疫抑制剤	154 (56.0)	153 (56.5)	148 (54.2)	455 (55.6)	122 (42.5)	120 (41.7)	123 (42.4)	365 (42.2)	276 (49.1)	273 (48.8)	271 (48.1)	820 (48.7)
アザチオプリン [2]	57 (20.7)	52 (19.2)	58 (21.2)	167 (20.4)	67 (23.3)	71 (24.7)	84 (29.0)	222 (25.7)	124 (22.1)	123 (22.0)	142 (25.2)	389 (23.1)
シクロスポリン	5 (1.8)	4 (1.5)	5 (1.8)	14 (1.7)	6 (2.1)	5 (1.7)	2 (0.7)	13 (1.5)	11 (2.0)	9 (1.6)	7 (1.2)	27 (1.6)
シクロホスファミド	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)	6 (0.7)	2 (0.7)	3 (1.0)	1 (0.3)	6 (0.7)	4 (0.7)	5 (0.9)	3 (0.5)	12 (0.7)
レフルノミド	3 (1.1)	7 (2.6)	1 (0.4)	11 (1.3)	2 (0.7)	0	3 (1.0)	5 (0.6)	5 (0.9)	7 (1.3)	4 (0.7)	16 (1.0)
メトトレキサート [3]	60 (21.8)	53 (19.6)	39 (14.3)	152 (18.6)	35 (12.2)	24 (8.3)	20 (6.9)	79 (9.1)	95 (16.9)	77 (13.8)	59 (10.5)	231 (13.7)
ミコフェノール酸 [4]	42 (15.3)	45 (16.6)	50 (18.3)	137 (16.7)	19 (6.6)	16 (5.6)	17 (5.9)	52 (6.0)	61 (10.9)	61 (10.9)	67 (11.9)	189 (11.2)
NSAID	119 (43.3)	114 (42.1)	101 (37.0)	334 (40.8)	59 (20.6)	56 (19.4)	58 (20.0)	173 (20.0)	178 (31.7)	170 (30.4)	159 (28.2)	507 (30.1)

Data Source: IV-ISE T22, BEL110751 FCSR T20_W76

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. ステロイドの投与量は Prednisone で換算した。
2. アザチオプリン及びアザチオプリンナトリウムの合算
3. メトトレキサート及びメトトレキサートナトリウムの合算
4. ミコフェノール酸モフェチル、ミコフェノール酸及びミコフェノール酸ナトリウムの合算

2.7.3.3.1.2.3.2. BEL113750 試験

ベースラインの SLE 治療を表 2.7.3.3-18 に示す。BEL113750 試験で SLE 標準治療薬のベースラインの使用状況は、両群間で同様であった。ステロイドの平均投与量はプラセボ iv 群 17.15 mg/日及び 10 mg/kg-iv 群 16.03 mg/日であり、ステロイド平均投与量が 7.5 mg/日超であった被験者の割合はプラセボ iv 群 81.4%及び 10 mg/kg-iv 群 78.0%であった。

日本人集団、全体集団（北東アジア人）及び BEL110751+BEL110752 試験併合集団のいずれにおいても被験者の大半は SLE の治療としてステロイドの投与を受けており、そのうち日本人集団におけるステロイド使用率は 100%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。10 mg/kg-iv 群においてステロイドが低用量（0 mg/日超～7.5 mg/日以下）であった被験者の割合は、全体集団（北東アジア人）（20.2%）及び BEL110751+BEL110752 試験併合集団（27.4%）と比べて日本人集団（41.0%）で高かった。

免疫抑制剤による治療を受けていた被験者の割合（プラセボ iv 群及び 10 mg/kg-iv 群）は、BEL110751+BEL110752 試験併合集団（49.1%及び 48.1%）と比べて日本人集団（90.5%及び 69.2%）及び全体集団（北東アジア人）（64.6%及び 64.7%）で高かった。なお、免疫調節薬のミゾリビンは BEL113750 試験では使用が認められていたが、米国や欧州では承認されていないため BEL110751 及び BEL110752 試験では使用した被験者はいなかった[ACR, 1999; Hahn, 2012; Bertsias, 2008; Bertsias, 2012b]。

抗マラリア薬はアジア及び欧州の多数の国で SLE に対する標準治療に含まれており、第 III 相のいずれの試験でも使用可能であった。しかし、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、日本人集団では、抗マラリア薬による治療を標準治療として受けていた被験者はいなかった。全体集団（北東アジア人）及び BEL110751+BEL110752 試験併合集団の被験者は大半が抗マラリア薬による治療を受けており、大きく異なる点であった。

なお、日本人集団で漢方薬（Glycosides of Paeony/Tripterygium）を使用していた被験者はいなかった。一方、全体集団（北東アジア人）での漢方薬（Glycosides of Paeony/Tripterygium）を使用していた被験者の割合はプラセボ iv 群 13.7%及び 10 mg/kg-iv 群 13.1%であった。

以上のベースラインの SLE の治療の相違は、有効性の主要評価項目（複合エンドポイント）の結果に影響を及ぼすことはないと予測されるが、理論的には一部の副次評価項目で影響を及ぼす可能性も考えられる。

表 2.7.3.3-18　ベースラインの SLE 治療（BEL113750 試験及び 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	合計 N=60	プラセボ iv 群 N=226	10 mg/kg-iv 群 N=451	合計 N=677	プラセボ iv 群 N=562	10 mg/kg-iv 群 N=563
ステロイドの平均投与量の内訳 [1], n (%)								
0 mg/日	0	0	0	3 (1.3)	8 (1.8)	11 (1.6)	74 (13.2)	85 (15.1)
0 mg/日超～7.5 mg/日以下	7 (33.3)	16 (41.0)	23 (38.3)	39 (17.3)	91 (20.2)	130 (19.2)	170 (30.2)	154 (27.4)
7.5 mg/日超	14 (66.7)	23 (59.0)	37 (61.7)	184 (81.4)	352 (78.0)	536 (79.2)	318 (56.6)	324 (57.5)
ステロイドの平均投与量(mg/日)[1], n								
平均値(SD)	11.49 (6.577)	9.83 (5.229)	10.41 (5.737)	17.15 (10.816)	16.03 (10.656)	16.41 (10.715)	10.7 (8.5)	10.9 (9.1)
ステロイド, n (%)	21 (100.0)	39 (100.0)	60 (100.0)	223 (98.7)	443 (98.2)	666 (98.4)	488 (86.8)	478 (84.9)
抗マラリア薬, n (%)	0	0	0	157 (69.5)	320 (71.0)	477 (70.5)	381 (67.8)	353 (62.7)
免疫抑制剤, n (%)	19 (90.5)	27 (69.2)	46 (76.7)	146 (64.6)	292 (64.7)	438 (64.7)	276 (49.1)	271 (48.1)

Data Source: BEL113750 CSR Table 1.23, Table 7.23, IV-ISE T22

1. ステロイドの 1 日投与量は Prednisone 換算した。

2.7.3.3.1.3. 被験者の内訳及び曝露状況

2.7.3.3.1.3.1. 被験者の内訳

2.7.3.3.1.3.1.1. BEL110751 及び BEL110752 試験

被験者の内訳を表 2.7.3.3-19 に示す。BEL110751 試験（治験薬投与 819 例）及び BEL110752 試験（治験薬投与 865 例）において、52 週間の治療を終了した被験者の割合は各群 74.5～83.3%であり、プラセボ iv 群と比べてベリムマブの各用量群の方がやや高かった。52 週間の治療を終了した被験者は、2 試験合計でプラセボ iv 群 431 例及びベリムマブ群 906 例であった。

被験者の希望により治験薬の投与中止に至った割合は、BEL110751 試験（4.8～8.7%）と比べて BEL110752 試験（1.0～2.4%）の方が少なかった。両試験において 52 週以前に有害事象により試験を中止した被験者の割合は各群 4.8%～7.0%であり、群間で大きな差は認められなかった。

BEL110751 試験で 76 週間の治療を終了した被験者の割合は、プラセボ iv 群（67.6%）と比べてベリムマブの各用量群（1 mg/kg-iv 群 73.4%、10 mg/kg-iv 群 70.0%）の方がやや高かった。有害事象により試験を中止した被験者の割合は、各群 6.6%～8.4%であった（2.7.6. BEL110751 試験）。

表 2.7.3.3-19　被験者の内訳：52 週（BEL110751 及び BEL110752 試験：MITT 集団）

	BEL110751			BEL110752			BEL110751+BEL110752 併合		
	プラセボ iv 群 N=275 n (%)	1 mg/kg-iv 群 N=271 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=273 n (%)	プラセボ iv 群 N=287 n (%)	1 mg/kg-iv 群 N=288 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=290 n (%)	プラセボ iv 群 N=562 n (%)	1 mg/kg-iv 群 N=559 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=563 n (%)
完了[1]	205 (74.5)	216 (79.7)	209 (76.6)	226 (78.7)	240 (83.3)	241 (83.1)	431 (76.7)	456 (81.6)	450 (79.9)
完了せず[2]	70 (25.5)	55 (20.3)	64 (23.4)	61 (21.3)	48 (16.7)	49 (16.9)	131 (23.3)	103 (18.4)	113 (20.1)
被験者の希望	24 (8.7)	14 (5.2)	13 (4.8)	7 (2.4)	6 (2.1)	3 (1.0)	31 (5.5)	20 (3.6)	16 (2.8)
有害事象	16 (5.8)	13 (4.8)	19 (7.0)	19 (6.6)	16 (5.6)	15 (5.2)	35 (6.2)	29 (5.2)	34 (6.0)
有効性欠如	15 (5.5)	12 (4.4)	14 (5.1)	16 (5.6)	12 (4.2)	12 (4.1)	31 (5.5)	24 (4.3)	26 (4.6)
服薬不遵守	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.5)	2 (0.4)	3 (0.5)
追跡不能	3 (1.1)	4 (1.5)	6 (2.2)	4 (1.4)	6 (2.1)	3 (1.0)	7 (1.2)	10 (1.8)	9 (1.6)
治験実施計画書からの逸脱	5 (1.8)	2 (0.7)	5 (1.8)	7 (2.4)	2 (0.7)	3 (1.0)	12 (2.1)	4 (0.7)	8 (1.4)
医師の判断	2 (0.7)	3 (1.1)	3 (1.1)	3 (1.0)	2 (0.7)	3 (1.0)	5 (0.9)	5 (0.9)	6 (1.1)
その他	3 (1.1)	6 (2.2)	2 (0.7)	4 (1.4)	3 (1.0)	9 (3.1)	7 (1.2)	9 (1.6)	11 (2.0)
妊娠[3]	0	2 (0.7)	1 (0.4)	4 (1.4)	3 (1.0)	8 (2.8)	4 (0.7)	5 (0.9)	9 (1.6)

Data Source: IV-ISE TA30.3, BEL110751 FCSR T4.1_W76, L1-5_W76, BEL110752 CSR T4, L1-5

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. BEL110751 試験は 52 週間の治療を完了した被験者、BEL110752 試験は試験を完了した被験者を含めた。

2. BEL110751 試験は 52 週時以前に試験を中止した被験者、BEL110752 試験は試験を中止した被験者を含めた。

3. この他に、BEL110751 試験では 1 mg/kg-iv 群の 1 例が 52～76 週の間に妊娠により試験を中止し、10 mg/kg-iv 群の 1 例が妊娠して追跡不能となった。この他に、BEL110752 試験ではプラセボ iv 群の 1 例が有害事象（自然流産）、10 mg/kg-iv 群の 1 例が治験責任医師の判断（妊娠及び人工中絶）で試験を中止した。

2.7.3.3.1.3.1.2. BEL113750 試験

被験者の内訳を表 2.7.3.3-20 に示す。BEL113750 試験の被験者の多く（80.1%）は 52 週間の二重盲検期を完了した。中止例は 10 mg/kg-iv 群（17.5%）に比べてプラセボ iv 群（24.8%）で多かった。両群ともに最も多かった中止理由は有害事象であった。52 週間の二重盲検期を完了した被験者の割合は、Safety 集団でも同様であった（プラセボ iv 群 76.2%、10 mg/kg-iv 群 82.6%、合計 80.4%）。

日本人集団は、全体集団（北東アジア人、MITT 集団 677 例）の 8.9%を占める 60 例の被験者で構成された。BEL110751 及び BEL110752 試験では合計 1693 例が無作為化された。日本人集団及び全体集団（北東アジア人）では、52 週間の二重盲検期を完了した被験者の割合がプラセボ iv 群より 10 mg/kg-iv 群で高かった。BEL110751+BEL110752 試験併合集団で 52 週間を完了した被験者の割合は各群で同様であった。3 集団においてよく見られた試験中止の理由は、有害事象、有効性欠如、被験者の希望であった。

表 2.7.3.3-20　被験者の内訳（BEL113750 試験及び 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 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=39 n (%)	合計 N=60 n (%)	プラセボ iv 群 N=226 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=451 n (%)	合計 N=677 n (%)	プラセボ iv 群 N=562 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=563 n (%)
完了又は実施中（52 週時まで）[1]	14 (66.7)	34 (87.2)	48 (80.0)	170 (75.2)	372 (82.5)	542 (80.1)	431 (76.7)	450 (79.9)
中止（52 週まで）	7 (33.3)	5 (12.8)	12 (20.0)	56 (24.8)	79 (17.5)	135 (19.9)	131 (23.3)	113 (20.1)
有害事象	2 (9.5)	2 (5.1)	4 (6.7)	22 (9.7)	27 (6.0)	49 (7.2)	35 (6.2)	34 (6.0)
有効性欠如	2 (9.5)	1 (2.6)	3 (5.0)	11 (4.9)	7 (1.6)	18 (2.7)	31 (5.5)	26 (4.6)
服薬不遵守	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3 (0.5)	3 (0.5)
治験実施計画書からの逸脱	0	0	0	1 (0.4)	5 (1.1)	6 (0.9)	12 (2.1)	8 (1.4)
その他	NA	NA	NA	NA	NA	NA	7 (1.2)	11 (2.0)
治験実施計画書の中止基準に該当	0	0	0	6 (2.7)	1 (0.2)	7 (1.0)	NA	NA
追跡不能	0	0	0	3 (1.3)	8 (1.8)	11 (1.6)	7 (1.2)	9 (1.6)
治験責任医師による判断	1 (4.8)	0	1 (1.7)	4 (1.8)	12 (2.7)	16 (2.4)	5 (0.9)	6 (1.1)
被験者の希望	2 (9.5)	2 (5.1)	4 (6.7)	9 (4.0)	19 (4.2)	28 (4.1)	31 (5.5)	16 (2.8)

Data Source: BEL113750 CSR Table 1.04, Table 7.04, IV-ISE TA30.3

NA: 該当なし

1. BEL110751 試験は 52 週間の治療を完了した被験者、BEL110752 試験は試験を完了した被験者を含めた。

2.7.3.3.1.3.2. 治験薬の曝露

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、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（バイオマーカーの評価にも利用）には含めた。

2.7.3.3.1.3.2.1. BEL110751 及び BEL110752 試験

52 週の治験薬の曝露状況を表 2.7.3.3-21 に示す。BEL110751 及び BEL110752 試験で 1122 例がベリムマブ、562 例がプラセボの投与を受けた。ベリムマブの投与を受けた 1122 例のうち、投与期間が 6 ヵ月以上の被験者は 1021 例（91.0%）、9 ヵ月以上の被験者は 951 例（84.8%）であった。ベリムマブの投与を 12 ヵ月（52 週間）以上受けた被験者の割合は、76 週間の試験である BEL110751 試験（52 週の中間解析のためのカットオフデータ）では 77.2%（420/544 例）であった。52 週間の試験である BEL110752 試験の 60.2%（348/578 例）とは差が認められたが、予想されたものであった。

表 2.7.3.3-21　治験薬の曝露状況：52 週（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	合計 N=819	プラセボ iv 群 N=287	1 mg/kg-iv 群 N=288	10 mg/kg-iv 群 N=290	合計 N=865	プラセボ iv 群 N=562	1 mg/kg-iv 群 N=559	10 mg/kg-iv 群 N=563	合計 N=1684
曝露期間（日）[1]												
平均値（SD）	377.77 (144.74)	400.41 (139.51)	384.42 (140.88)	387.48 (141.88)	326.77 (83.45)	333.30 (80.68)	336.72 (77.48)	332.28 (80.58)	351.73 (120.14)	365.83 (117.87)	359.85 (115.16)	359.13 (117.81)
中央値	394.0	394.0	393.0	394.0	364.0	364.0	364.0	364.0	365.0	368.0	367.0	367.0
曝露期間, n (%)[1]												
3 ヵ月以上	253 (92.0)	254 (93.7)	255 (93.4)	762 (93.0)	276 (96.2)	279 (96.9)	277 (95.5)	832 (96.2)	529 (94.1)	533 (95.3)	532 (94.5)	1594 (94.7)
6 ヵ月以上	242 (88.0)	244 (90.0)	241 (88.3)	727 (88.8)	255 (88.9)	265 (92.0)	271 (93.4)	791 (91.4)	497 (88.4)	509 (91.1)	512 (90.9)	1518 (90.1)
9 ヵ月以上	212 (77.1)	228 (84.1)	220 (80.6)	660 (80.6)	235 (81.9)	248 (86.1)	255 (87.9)	738 (85.3)	447 (79.5)	476 (85.2)	475 (84.4)	1398 (83.0)
12 ヵ月以上	198 (72.0)	212 (78.2)	208 (76.2)	618 (75.5)	167 (58.2)	174 (60.4)	174 (60.0)	515 (59.5)	365 (64.9)	386 (69.1)	382 (67.9)	1133 (67.3)

Data Source: IV-ISE TA6.1

注: BEL110751 試験の個々の試験結果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。なお、BEL110751 試験の最終解析結果は 2.7.6.（BEL110751 試験）に提示した。

注: BEL110751 試験の中間解析結果として 52 週カットオフデータを提示する（BEL110752 試験は、試験期間 52 週間のため 48 週時の最終投与までの投与が含まれている。BEL110751 試験の被験者は 52 週時も投与を受けている）。

1. 曝露期間は、最終投与日から初回投与日を引いた期間に 28 日を加えて算出した。13 週間を 3 ヵ月とした。

BEL110751 試験の 76 週の治験薬の曝露状況を 2.7.6.（BEL110751 試験）の表 19 に示す。76 週の治験薬の投与回数（規定回数は 20 回、最終投与 72 週時）の平均値は、プラセボ iv 群で 16 回、1 mg/kg-iv 群で 17 回、10 mg/kg-iv 群で 16 回であった。治験薬の投与を 16～21 回受けた被験者の割合は、プラセボ iv 群で 68.7%、1 mg/kg-iv 群で 76.4%、10 mg/kg-iv 群で 72.2%であった。

2.7.3.3.1.3.2.2. BEL113750 試験

52 週の治験薬の曝露状況を表 2.7.3.3-22 に示す。BEL113750 試験では、52 週間の二重盲検期における治験薬への曝露期間は各群で同様であった。曝露期間（中央値）は、プラセボ iv 群 364.0 日（範囲 28～371 日）及び 10 mg/kg-iv 群 364.0 日（範囲 28～372 日）であった。投与回数は、11～14 回（82.6%）の被験者が多かった。Safety 集団の二重盲検期における治験薬の曝露期間も両群間で同様であった。

日本人集団、全体集団（北東アジア人）及び BEL110751+BEL110752 試験併合集団のいずれにおいても、曝露期間（中央値）は同様であった（364.0～367.0 日）。日本人集団ではプラセボ iv 群で試験を中止した被験者の割合が高かったことを反映して、曝露期間（平均値）は 10 mg/kg-iv 群と比べてプラセボ iv 群の方が短かった。同様の傾向が全体集団（北東アジア人）でも認められた。BEL110751+BEL110752 試験併合集団では曝露期間（平均値）は各群で同様であった。

表 2.7.3.3-22　治験薬の曝露状況：52 週（BEL113750 試験及び 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	合計 N=60	プラセボ iv 群 N=226	10 mg/kg-iv 群 N=451	合計 N =677	プラセボ iv 群 N=562	10 mg/kg-iv 群 N=563
曝露期間（日）[1, 2]								
n	21	39	60	226	451	677	562	563
平均値 (SD)	297.0 (105.47)	338.1 (72.01)	323.7 (86.62)	316.3 (94.58)	330.1 (85.53)	325.5 (88.82)	351.73 (120.14)	359.85 (115.16)
中央値 (範囲)	364.0 (90, 371)	364.0 (112, 371)	364.0 (90, 371)	364.0 (28, 371)	364.0 (28, 372)	364.0 (28, 372)	365.0 (28.0, 553.0)	367.0 (28.0, 541.0)

Data Source: BEL113750 CSR Table 1.28, Table 7.28, IV-ISE TA6.1

1. BEL113750 試験の曝露期間は、最終投与日から初回投与日を引いた期間に 28 日を加えて算出した。曝露期間の算出には投与を完了できた日のみを使用した。初回投与日及び最終投与日は、注入の断続的な失敗は考慮せずに利用した。

2. BEL110751+BEL110752 併合の曝露期間は、最終投与日から初回投与日を引いた期間に 28 日を加えて算出した。

2.7.3.3.2. 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1. 第 II 相試験

2.7.3.3.2.1.1. 主要及び副次評価項目

LBSL02 試験で事前に設定した 2 つの有効性の主要評価項目（24 週時の SELENA SLEDAI スコアのベースラインからの変化率及び 52 週間において最初に SFI flare が発現するまでの時間）は達成されなかった。同様に、事前に設定した重要な副次評価項目に対するベリムマブの効果も認められなかった。しかし、有効性の主要評価項目のうち 24 週時の SELENA SLEDAI スコアのベースラインからの変化率（表 2.7.3.3-23）では、プラセボ iv 群と比べて 1 及び 10 mg/kg-iv 群の方が数値的な改善が認められた（ただし 4 mg/kg-iv 群では認められなかった）。もう 1 つの主要評価項目である最初に SFI flare が発現するまでの時間においても、プラセボ iv 群を超えるベリムマブの有効性は認められなかった（表 2.7.3.3-24）。

表 2.7.3.3-23 24 週時の SELENA SLEDAI スコアのベースラインからの変化率（LBSL02 試験：MITT 集団）

	プラセボ iv 群 N=113	1 mg/kg-iv 群 N=114	4 mg/kg-iv 群 N=111	10 mg/kg-iv 群 N=111	ベリムマブ iv 併合群 N=336
平均値（SE）、%	-17.2 (5.10)	-23.3 (4.43)	-11.3 (5.40)	-23.7 (4.22)	-19.5 (2.73)
プラセボ iv 群との差	-	-6.10	5.94	-6.48	-2.25
t 検定 p 値 [1]	-	0.3677	0.4244	0.3296	0.6863[2]

Data Source: LBSL02 CSR T1001 (p363)
注: LOCF 解析
1. ベリムマブの各用量群とプラセボ iv 群との対比較
2. 用量依存性が認められなかったため、Post-hoc 解析としてベリムマブ iv 併合群とプラセボ iv 群との比較を行った。

表 2.7.3.3-24 52 週間において最初に SFI flare が発現するまでの時間（LBSL02 試験：MITT 集団）

	プラセボ iv 群 N=113	1 mg/kg-iv 群 N=114	4 mg/kg-iv 群 N=111	10 mg/kg-iv 群 N=111	ベリムマブ iv 併合群 N=336	p 値 [1]
n (%)[2]	100 (88.50)	101 (88.60)	94 (84.68)	96 (86.49)	291 (86.61)	0.9683
中央値（25%点 75%点）、日	83.0 (42.0, 140.0)	68.0 (39.0, 146.0)	61.0 (29.0, 147.0)	70.0 (29.0, 154.0)	67.0 (32.0, 147.0)	-
p 値 [3]	-	0.6423	0.8536	0.9705	0.7882[4]	-

Data Source: LBSL02 CSR T1010 (p370)
1. 全 4 群の比較（Log-rank 検定）
2. 52 週間の治療期に SFI flare がみられた被験者。
3. ベリムマブの各用量群とプラセボ iv 群の比較（Log-rank 検定）
4. 用量依存性が認められなかったため、Post-hoc 解析としてベリムマブ iv 併合群とプラセボ iv 群との比較を行った。

SELENA SLEDAI に関連する重要な副次評価項目（SELENA SLEDAI スコアの 52 週時における変化率及び 52 週間の AUC）では、ベリムマブのいずれの用量（1、4 又は 10 mg/kg）においても有効性は認められなかった。同様に、事前に規定したその他の重要な副次評価項目［52 週時の BILAG スコア及び 52 週間の AUC、52 週間において最初に BILAG flare（カテゴリーA 又は B の悪化）が発現するまでの時間、ベースライン時のステ

ロイド投与量が 7.5 mg/日超であった被験者のうち、40～52 週時を通してステロイド 1 日平均投与量を 50%以上及び／又は 7.5 mg/日以下に減量できた被験者の割合］においても、ベリムマブは、プラセボを上回る効果を示さなかった。ただし、40～52 週時を通してステロイド 1 日平均投与量を 50%以上及び／又は 7.5 mg/日以下に減量できた被験者の割合は 10 mg/kg-iv 群で 44.74%であり、プラセボ iv 群（27.08%）と比べて良好な傾向が認められた（p=0.0882）。

事前に規定した重要な副次評価項目ではないが、52 週時の PGA スコアの変化率において、プラセボ iv 群と比べて 1、4 及び 10 mg/kg-iv 群で有意な改善が認められた。

2.7.3.3.2.1.2. バイオマーカー

52 週時の各バイオマーカーの変化率（中央値）を表 2.7.3.3-25 に示す。

測定したすべての免疫グロブリン（IgG、IgA、IgM 及び IgE）は、8 週時という早期にプラセボ iv 群と比べてベリムマブ iv 併合群（3 用量の併合データ）で大きな減少が認められた（図 2.7.3.3-1 及び図 2.7.3.3-2）。52 週時のベリムマブ iv 併合群のベースラインからの減少率（中央値）は、IgG 9.9%、IgA 13.9%、IgM 29.4%及び IgE 34.0%に達し、プラセボ iv 群と比べて統計学的に有意な減少が認められた。一方、プラセボ iv 群のベースラインからの免疫グロブリンの変化率は 5%未満だった。

ベースライン時に抗 dsDNA 抗体陽性であった被験者では、ベリムマブ投与による抗 dsDNA 抗体価の減少が早期（4 週時）から認められた。この減少は 52 週時まで持続し、52 週時における減少率（中央値）は、ベリムマブ iv 併合群 29.4%に対してプラセボ iv 群で 8.6%であった（p=0.0017）。重要なこととして、ベースライン時に抗 dsDNA 抗体陽性であった被験者が 52 週時に陰性に転じた割合はプラセボ iv 群と比べてベリムマブの投与を受けた被験者で多く、1 mg/kg-iv 群で 59 例中 4 例（6.8%）、4 mg/kg-iv 群で 53 例中 11 例（21.0%）、10 mg/kg-iv 群 53 例中 9 例（17.0%）、ベリムマブ iv 併合群で 165 例中 24 例（14.6%）、プラセボ iv 群で 58 例中 2 例（3.5%）だった。

ベリムマブの投与により、プラセボ iv 群と比べて C4 の大幅な増加が 52 週時に認められた。C4 の増加率（中央値）は、ベリムマブ iv 併合群 22.7%、プラセボ iv 群で 7.7%だった（p<0.0001）。LBSL02 試験において、C3 の増加は見られなかった。

B 細胞数（CD19+、CD20+、活性化及びナイーブ B 細胞）は、プラセボ iv 群と比べてベリムマブ投与により大きく減少した。減少効果は 8 週という早期に認められ、試験期間に渡って持続した（図 2.7.3.3-3 及び図 2.7.3.3-4）。52 週時の減少率（中央値）はベリムマブ iv 併合群で 49.3～70.8%であり、プラセボ iv 群と比べて統計学的に有意に減少した（p<0.0001）。ベリムマブ iv 併合群ではプラセボ iv 群と比べて形質細胞様細胞及び SLE サブセットの統計学的に有意な減少が、それぞれ 8 及び 32 週の時点で認められた。その他の形質細胞（CD20−/CD138+、CD20−/CD27BRIGHT）に対するベリムマブの効果は認められなかった。ベリムマブ iv 併合群で、4 週時にメモリーB 細胞の増加（中央値：87.5%、p<0.0001）が認められた後徐々に減少し、52 週間の治療期の間にほぼベースライン値に戻った。

表 2.7.3.3-25　52 週時のバイオマーカーのベースラインからの変化率（中央値）
（LBSL02 試験：MITT 集団）

	プラセボ iv 群	1 mg/kg-iv 群	4 mg/kg-iv 群	10 mg/kg-iv 群	ベリムマブ iv 併合群	p 値 [1]
免疫グロブリン, %						
IgG	2.7	-10.4	-8.4	-10.1	-9.9	<0.0001
IgM	-4.9	-28.2	-30.0	-30.5	-29.4	<0.0001
IgA	-2.6	-11.8	-14.4	-15.3	-13.9	<0.0001
IgE	0.0	-28.9	-42.9	-33.3	-34.0	<0.0001
抗 dsDNA 抗体 [2], %	-8.6	-28.0	-31.6	-29.8	-29.4	0.0017
補体, %						
C3	-6.5	-3.1	0.4	-2.8	-2.1	0.0362
C4	7.7	25.5	22.6	20.0	22.7	<0.0001
B 細胞, %						
CD19+B 細胞	7.0	-51.7	-39.0	-53.0	-49.3	<0.0001
CD20+B 細胞	3.9	-57.0	-45.5	-56.0	-54.1	<0.0001
ナイーブ B 細胞	5.9	-71.9	-66.9	-74.5	-70.8	<0.0001
活性化 B 細胞	-16.7	-72.1	-68.3	-67.9	-70.4	<0.0001
メモリーB 細胞	-14.4	-14.4	7.9	1.9	0.0	NS
形質細胞様細胞	-33.3	-66.7	-50.0	-66.7	-62.5	<0.0001
SLE サブセット	28.6	-11.3	-25.9	-18.2	-18.2	0.0027
形質細胞(CD20-/CD138+)	25.6	24.6	4.5	6.5	12.5	NS
形質細胞(CD20-/CD27BRIGHT)	96.1	102.9	89.7	65.5	90.8	NS

Data Source: LBSL02 CSR T1239 (p566), T1240 (p569), T1241 (p572), T1242 (p575), T1245 (p586), T1246 (p590), T1247 (p594), T1252 (p610), T1254 (p614), T1256 (p618), T1258 (p622), T1260 (p626), T1268 (p630), T1 (p754), T2 (p760), T3 (p766)
NS：統計学的有意差なし
1. プラセボ iv 群とベリムマブ iv 併合群を比較した Wilcoxon 検定
2. ベースライン時に陽性の被験者対象

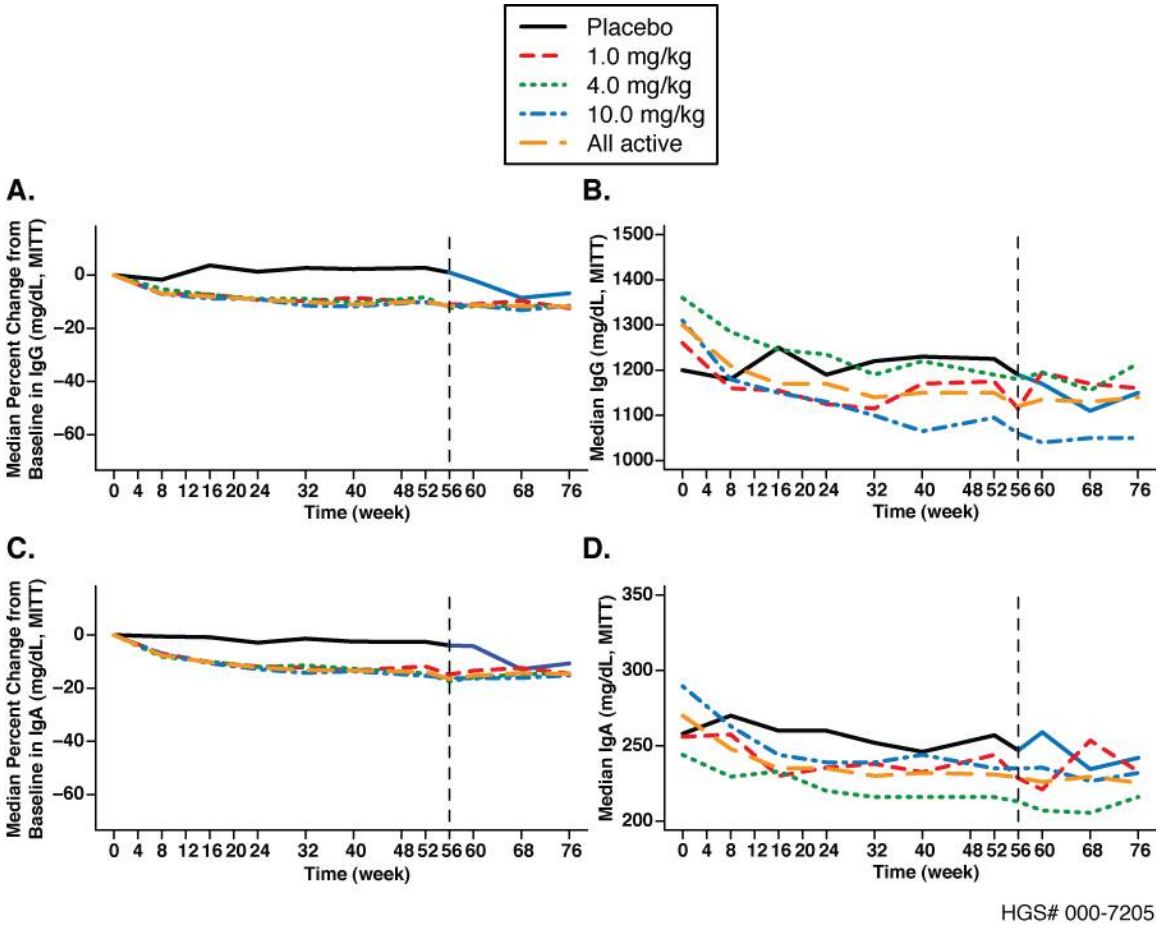


図 2.7.3.3-1　　76 週間の IgG 及び IgA の推移（LBSL02 試験：MITT 集団）

Data Source: LBSL02 CSR Figure 7-16
注: 垂直の点線は 56 週時（継続投与期の初回投与）を示す。継続投与期は全例がベリムマブの投与を受けており、プラセボ iv 群は 10 mg/kg の投与を受けた（青色の実線部分）。

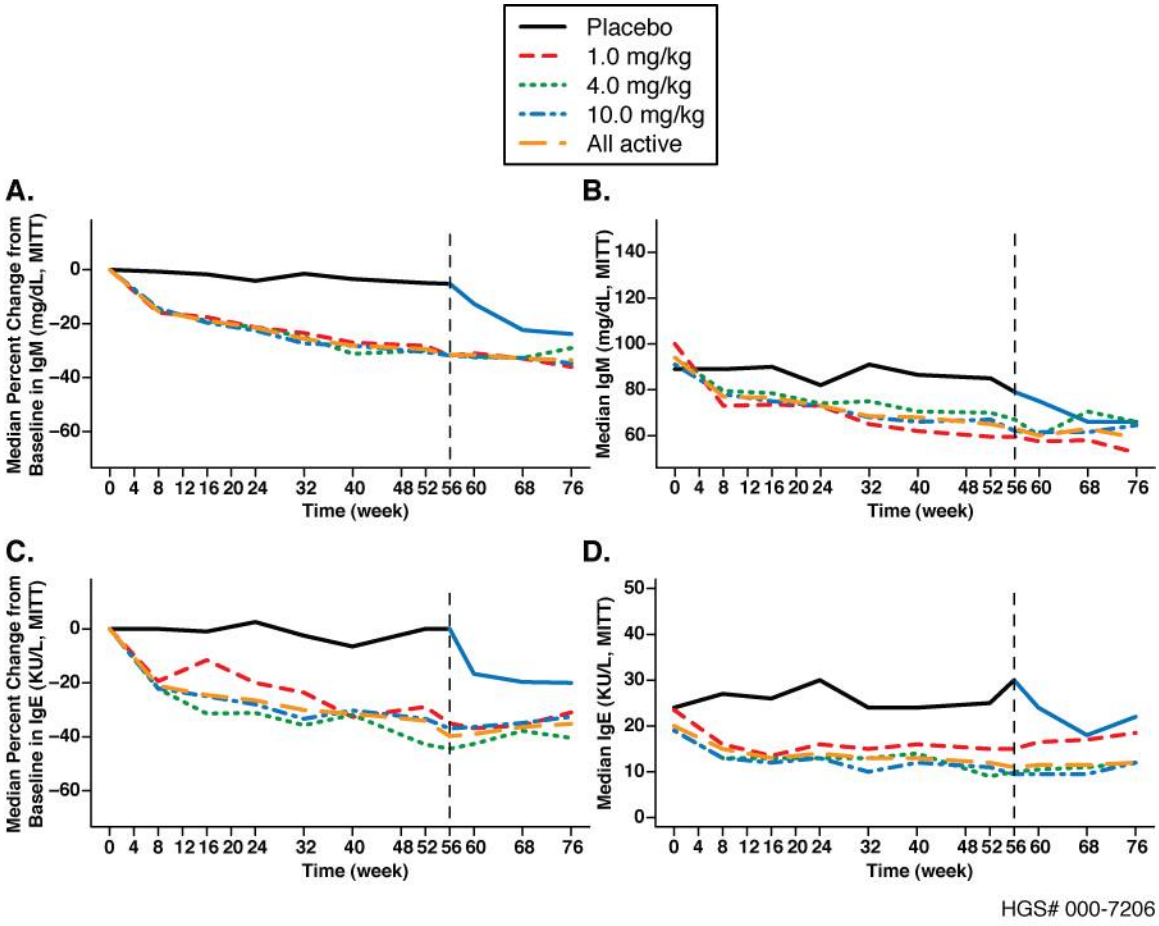


図 2.7.3.3-2　　76 週間の IgM 及び IgE の推移（LBSL02 試験：MITT 集団）

Data Source: LBSL02 CSR Figure 7-17
注: 垂直の点線は 56 週時（継続投与期の初回投与）を示す。継続投与期は全例がベリムマブの投与を受けており、プラセボ iv 群は 10 mg/kg の投与を受けた（青色の実線部分）。

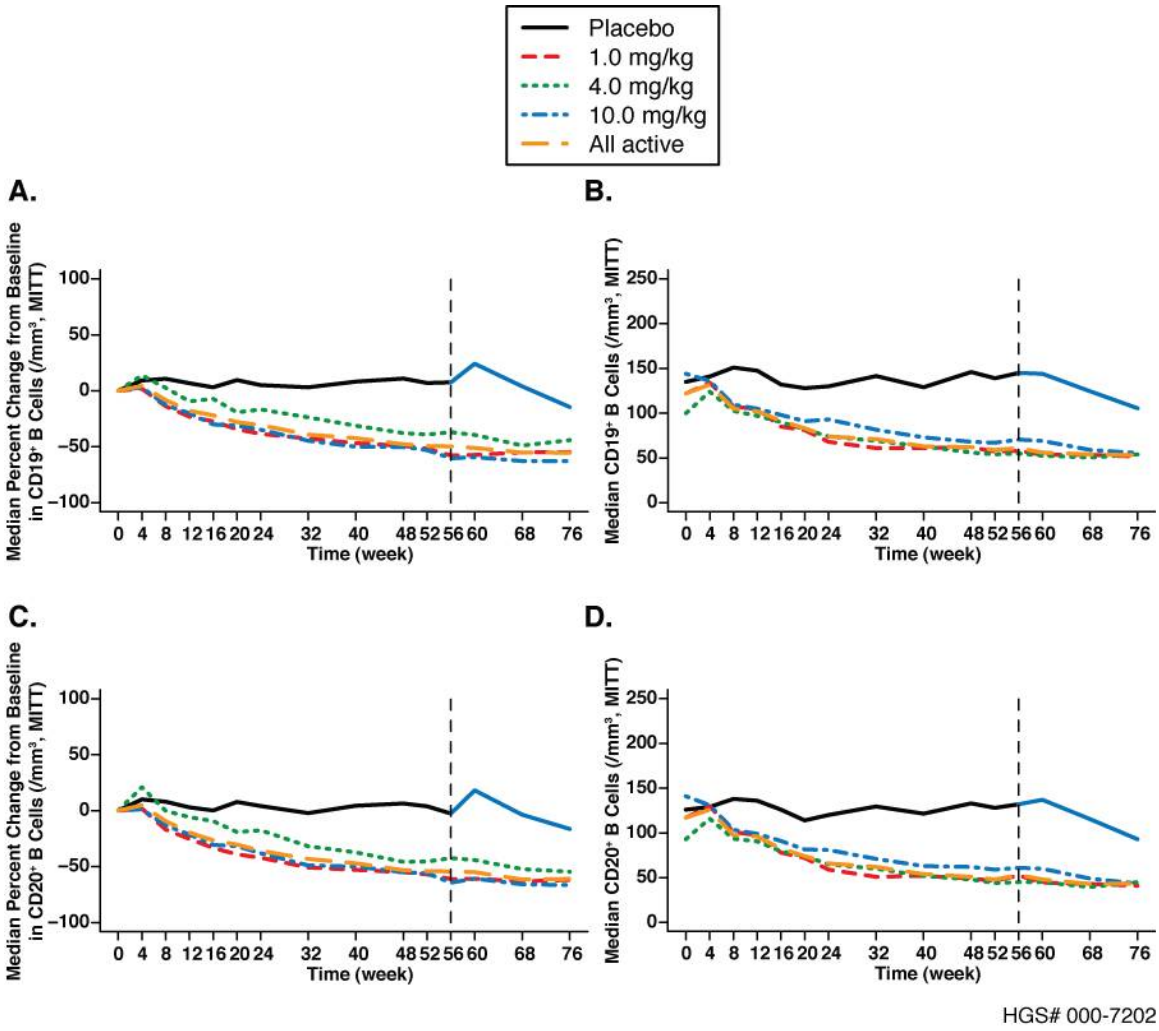


図 2.7.3.3-3　　76 週間の CD19+及び CD20+B 細胞の推移（LBSL02 試験：MITT 集団）

Data Source: LBSL02 CSR Figure 7-12
注: 垂直の点線は 56 週時（継続投与期の初回投与）を示す。継続投与期は全例がベリムマブの投与を受けており、プラセボ iv 群は 10 mg/kg の投与を受けた（青色の実線部分）。

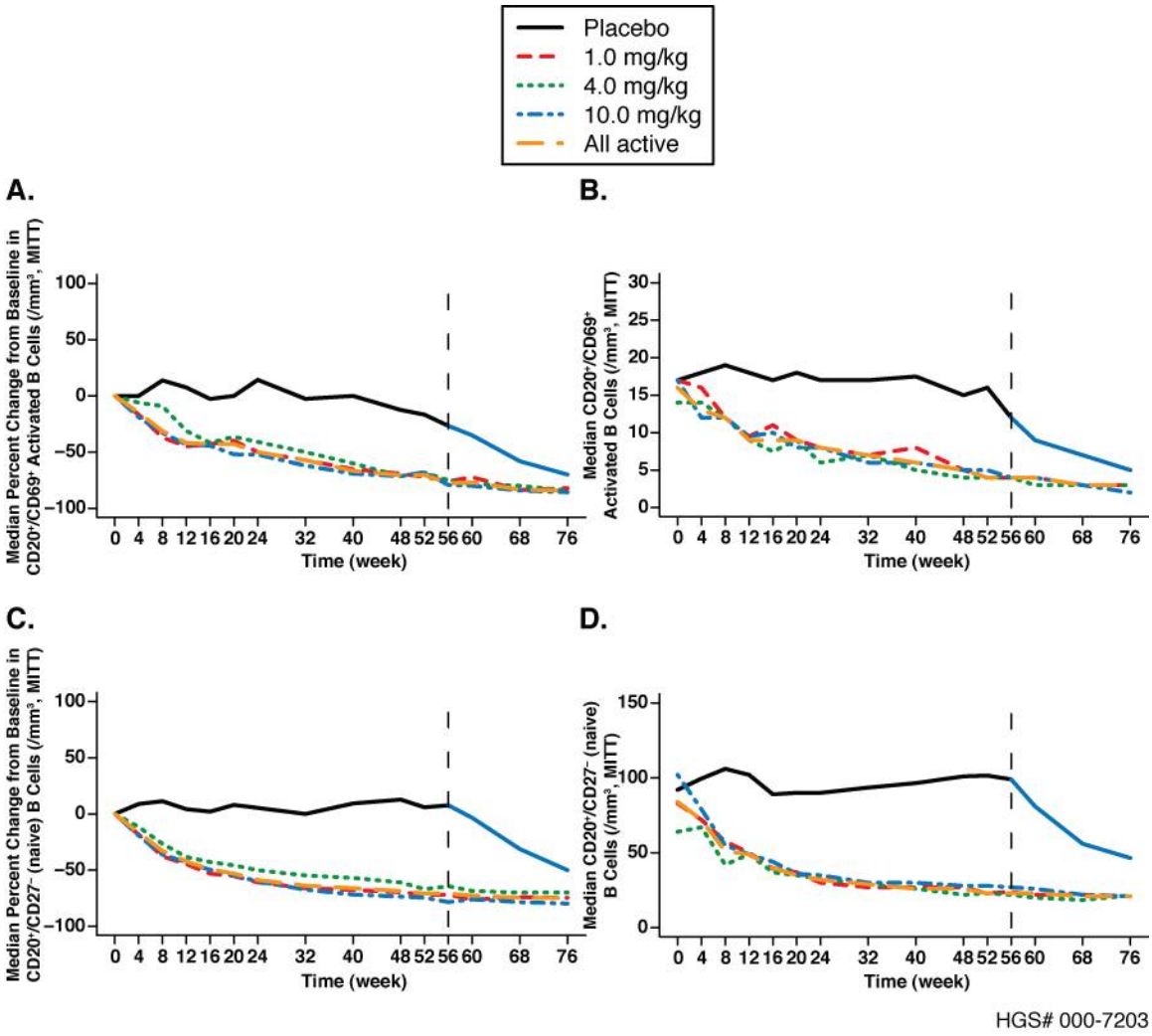


図 2.7.3.3-4　　76 週間の活性化及びナイーブ B 細胞の推移（LBSL02 試験：MITT 集団）

Data Source: LBSL02 CSR Figure 7-13
注: 垂直の点線は 56 週時（継続投与期の初回投与）を示す。継続投与期は全例がベリムマブの投与を受けており、プラセボ iv 群は 10 mg/kg の投与を受けた（青色の実線部分）。

2.7.3.3.2.1.3.　　Post-hoc 解析

本項では、LBSL02 試験で得られた成績のうち第 III 相試験のデザイン設定の根拠となった自己抗体陽性のサブグループ解析の結果をまとめる。

実施当時 LBSL02 試験は SLE 患者を対象とした最大規模のプラセボ対照試験であり、SLE 疾患活動性及び有効性の評価基準に関する大量のデータを検討するため広範で探索的な Post-hoc 解析を実施した。データは、試験開始後 24 週までは 4 週間毎、それ以降は 32、40、48 及び 52 週時に収集し、評価基準には SELENA SLEDAI、SFI、PGA 及び BILAG を含めた。探索的解析は、これら疾患活動性に関連した評価基準を含む有効性の評価項目を対象に実施した。バイオマーカー、有効性及び安全性の評価項目全般で、ベリムマブの用量依存性が認められなかったため、3 用量を併合してプラセボと比較することとした。

Post-hoc 解析の結果、SELENA SLEDAI スコア 8 点以上、抗 dsDNA 抗体陽性、C3 低値、C4 低値、ベースラインのステロイド 7.5 mg/日超、及び自己抗体陽性（スクリーニング時と

Day 0 の両時点で ANA の抗体価 80 倍以上又は抗 dsDNA 抗体価 30 IU/mL 以上）の特性を示す被験者で、52 週時の SELENA SLEDAI スコアのベースラインからの改善においてベリムマブの効果が認められた。これらの結果を基に、ベースラインに自己抗体陽性の被験者（全試験対象集団全体の 71.5%、ANA 力価 80 倍以上及び／又は抗 dsDNA 抗体 30 IU/mL 以上。スクリーニングと Day 0 両時点で陽性を確認）を対象に更に詳細な検討を行った。

その結果、自己抗体陽性の被験者は、自己抗体陰性の被験者と比較して年齢が若く、低体重であったほか、黒人ーアフリカ系アメリカ人の比率が高く、かつ女性の比率が高かった。SLE の症状にも両集団で差がみられ、自己抗体陰性の被験者では光線過敏症及び口腔潰瘍がみられた被験者の割合が高かった一方、自己抗体陽性の被験者では腎、血液及び免疫障害がみられた被験者の割合が高かった。自己抗体陽性の被験者はベースライン時の疾患活動性が高い傾向にあり、ベースライン時に臨床的に重要な用量（7.5 mg/日超）のステロイドを投与していた被験者の割合が高かった。自己抗体陽性の被験者ではベースライン時に BLyS が検出可能であった被験者の割合が高く、形質細胞数が高値で、補体が低値であった。自己抗体陰性の被験者では B 細胞数（CD19+、CD20+、ナイーブ、活性化及びメモリー）の平均値が高かった。IgG、IgE 及び IgA 値は、自己抗体陽性の被験者の方が高値であった一方、IgM 値は自己抗体陰性の被験者の方がわずかに高値であった。

自己抗体陽性の被験者では、ベリムマブ投与により 52 週時に SLE の疾患活動性（SELENA SLEDAI スコアのベースラインからの減少率により評価）が改善した［ベリムマブ iv 併合群の減少率 28.8% vs. プラセボ iv 群 14.2%（p=0.0435）、表 2.7.3.3-26］。52 週時には用量依存性は認められなかったが、10 mg/kg-iv 群では他の用量群より効果が速やかに現れた。また、自己抗体陽性の被験者を対象とした PGA の解析でも、ベリムマブ iv 併合群とプラセボ iv 群間で有意差が認められた（表 2.7.3.3-27）。更に、10 mg/kg-iv 群のステロイドの減量効果も示された（2.7.6. LBSL02 試験）。

表 2.7.3.3-26　24 及び 52 週時の SELENA SLEDAI スコア（LBSL02 試験：MITT 集団のうちベースラインに自己抗体陽性の被験者））

SELENA SLEDAI スコア 平均値（SE）	自己抗体陽性		自己抗体陰性	
	プラセボ iv 群 N=86	ベリムマブ iv 併合群 N=235	プラセボ iv 群 N=27	ベリムマブ iv 併合群 N=101
ベースライン時	9.7 (0.61)	9.9 (0.30)	9.0 (0.85)	8.9 (0.44)
24 週時	7.6 (0.58)	7.3 (0.29)	6.4 (0.86)	7.0 (0.52)
変化量, 点	-2.1 (0.55)	-2.6 (0.28)	-2.6 (1.04)	-1.9 (0.49)
変化率, %	-15.6 (5.87)	-20.7 (3.16)	-22.5 (10.42)	-16.6 (5.32)
52 週時	7.6 (0.67)	6.7 (0.31)	5.1 (0.67)	6.0 (0.44)
変化量, 点	-2.1 (0.62)	-3.2 (0.30)	-3.9 (0.82)	-2.9 (0.49)
変化率, %	-14.2 (6.14)	-28.8 (3.73)[1]	-40.8 (8.38)	-23.4 (6.99)

Data Source: LBSL02 CSR T1006 (p2795), T1007 (p2796), T7222 (p2806), T7223 (p2808), T3201 (p2835), T3900b (p2875)
注: LOCF 解析
1. t 検定（ベリムマブ iv 併合群とプラセボ iv 群との対比較）p=0.0435

表 2.7.3.3-27　52 週時の PGA スコアの変化率
（LBSL02 試験：MITT 集団のうちベースラインに自己抗体陽性の被験者）

	プラセボ iv 群 N=86	1 mg/kg-iv 群 N=78	4 mg/kg-iv 群 N=79	10 mg/kg-iv 群 N=78	ベリムマブ iv 併合群 N=235	p 値 [1]
ベースライン時						0.0677
n	86	78	79	78	235	
平均値（SE）	1.35 (0.05)	1.56 (0.06)	1.47 (0.05)	1.46 (0.06)	1.50 (0.03)	
p 値 [2]	-	0.0101	0.1055	0.1575	0.0215	
52 週時における変化率, %						0.0121
平均値（SE）	-10.73 (7.65)	-30.09 (5.21)	-34.21 (5.19)	-33.73 (4.70)	-32.69 (2.90)	
p 値 [2]	-	0.0420	0.0135	0.0134	0.0011	

Data Source: LBSL02 CSR T4100, T3000c
注: LOCF 解析
1. 全般的な比較
2. ベリムマブの各用量群とプラセボ iv 群との対比較（t 検定）

プラセボ iv 群及びベリムマブ iv 併合群間の効果の差を明らかにするため、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での評価を検討した。これらのデータに基づく探索的な解析により、3 つの構成要素を特定して SRI レスポンダー率を設定した。SRI は、全般的な疾患活動性の低下（SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 4 点以上減少）、全般的な悪化がないこと（PGA がベースラインから 0.3 点以上増加していない）及び特定の臓器系の悪化がないこと（BILAG による評価でカテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ない）を効果判定の要素としている。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 併合群 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 群とベリムマブ iv 併合群間に有意な差が示された（表 2.7.3.3-28）。52 週時の SRI レスポンダー率は、ベリムマブ iv 併合群の 46.0%に対し、プラセボ iv 群では 29.1%であった（p=0.0058）。なお、ベースラインの自己抗体陽性／陰性を問わない全例（449 例）を対象に 52 週時の SRI レスポンダー率を解析した結果でも、プラセボ iv 群（35.4%）と比べてベリムマブ iv 併合群（45.9%）で有意な改善が示された（p=0.045）[Furie, 2009]。これらのベリムマブ iv 併合群のデータに基づく検討から、SRI レスポンダー率は悪化又は新たな Flare を伴わない SLE の疾患活動性の改善及び安定化を評価する有用なエンドポイントとなることが示された。

表 2.7.3.3-28　52 週時の SRI レスポンダー率（複合エンドポイント）
（LBSL02 試験：MITT 集団のうちベースラインに自己抗体陽性の被験者）

	プラセボ iv 群 N=86	1 mg/kg-iv 群 N=78	4 mg/kg-iv 群 N=79	10 mg/kg-iv 群 N=78	ベリムマブ iv 併合群 N=235	p 値 [1]
52 週時の SRI レスポンダー, n (%)	25 (29.1)	38 (48.7)	34 (43.0)	36 (46.2)	108 (46.0)	0.0058

Data Source: LBSL02 CSR T8500
1. ベリムマブ iv 併合群とプラセボ iv 群の比較（尤度比検定）。

LBSL02 試験結果から、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った有用な情報が得られた。明らかなベリムマブの用量依存性は第 II 相の LBSL02 試験では確

認されなかったが、10 mg/kg で良好な改善傾向が認められた。ステロイドの減量効果は 10 mg/kg-iv 群の方が 1 及び 4 mg/kg-iv 群よりも大きく、より早期から作用が発現する傾向が認められた（2.7.6. LBSL02 試験）。このため、第 III 相試験でのベリムマブの投与用量は 1 mg/kg 及び 10 mg/kg に設定した。

2.7.3.3.2.2. 第 III 相試験（52 週）

第 III 相の 3 試験の有効性の結果を示す。なお、BEL113750 試験の日本人集団を対象とした解析では、独立変数は投与群のみとしその他の因子を用いた調整は行っていない。

2.7.3.3.2.2.1. 主要評価項目：52 週時の SRI レスポンダー率

第 III 相の 3 試験の主要評価項目は、いずれも 52 週時の SRI レスポンダー率（2.7.3.1.3.6.1.）と設定した。

2.7.3.3.2.2.1.1. 主要解析

2.7.3.3.2.2.1.1.1. BEL110751 及び BEL110752 試験

BEL110751 及び BEL110752 試験の主要評価項目の結果を表 2.7.3.3-29 に示す。52 週時の SRI レスポンダー率において、SLE の標準治療にプラセボを追加投与した時に比べてベリムマブ 10 mg/kg を追加投与した時の優越性が検証された（BEL110751 試験では p=0.0167、BEL110752 試験では p=0.0006）。1 mg/kg-iv 群でもプラセボ iv 群よりも高い SRI レスポンダー率が示され、BEL110752 試験では統計学的に有意な群間差（p=0.0129）が、BEL110751 試験では数値的な改善（p=0.0889）が示された。プラセボ iv 群の SRI レスポンダー率との差は、1 mg/kg-iv 群で 7.14～7.83%、10 mg/kg-iv 群で 9.77～14.03%であった。

BEL110751+BEL110752 試験併合では、SLE の標準治療にプラセボを追加投与した時に対して 1 mg/kg を追加投与した時（p=0.0060）及び 10 mg/kg を追加投与した時（p<0.0001）のいずれも統計学的に有意に高い 52 週時の SRI レスポンダー率が示され、1 mg/kg-iv 群より 10 mg/kg-iv 群の方が SRI レスポンダー率は高かった。BEL110751+BEL110752 試験併合での 52 週時の SRI レスポンダー率は、プラセボ iv 群の 38.8%に対し、1 mg/kg-iv 群で 46.2%及び 10 mg/kg-iv 群で 50.6%であった。プラセボ iv 群の SRI レスポンダー率との差は、1 mg/kg-iv 群で 7.36%、10 mg/kg-iv 群で 11.83%であった。

表 2.7.3.3-29　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

注: 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。

2.7.3.3.2.2.1.1.2. BEL113750 試験

52 週時の SRI レスポンダー率を表 2.7.3.3-30 に示す。BEL113750 試験において、52 週時の SRI レスポンダー率はプラセボ iv 群（40.1%）と比べてベリムマブ 10 mg/kg-iv 群（53.8%）で高く、10 mg/kg-iv 群のオッズはプラセボ iv 群と比べて統計学的に有意に高かった（調整済みオッズ比 1.99、95%信頼区間：1.40～2.82、p=0.0001）。

日本人集団におけるプラセボ iv 群の 52 週時の SRI レスポンダー率は 25.0%であり、全体集団（北東アジア人）（40.1%）に比べて低かった。全体集団（北東アジア人）のプラセボ iv 群の 52 週時の SRI レスポンダー率は BEL110751 及び BEL110752 試験併合集団（38.8%）と同程度であった。日本人集団における 10 mg/kg-iv 群の 52 週時の SRI レスポンダー率は 46.2%であり、BEL110751 及び BEL110752 試験併合集団（50.6%）と全体集団（北東アジア人）（53.8%）よりも低かった。日本人集団の 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）との一貫性がみられた。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 試験併合集団（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。

表 2.7.3.3-30 52 週時の SRI レスポンダー率（BEL113750 試験及び 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、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。

2.7.3.3.2.2.1.2. 感度分析

2.7.3.3.2.2.1.2.1. BEL110751 及び BEL110752 試験

主要評価項目の結果の頑健性を確認するため、事前に計画した感度分析（2.7.3.1.3.6.1.2.）を行った。その結果、両試験の全ての感度分析で、プラセボ iv 群に対する 10 mg/kg-iv 群の優越性が確認された（表 2.7.3.3-31）。1 mg/kg-iv 群では、BEL110752 試験の Per-Protocol 解析及び LOCF 解析でプラセボ iv 群に対する優越性が示され、その他の感度分析でも傾向として良好な結果が示された。BEL110751 試験においては、すべての感度分析でプラセボ iv 群と比べて 1 mg/kg-iv 群は数値的に優れていたが、統計学的な有意差には達しなかった。完了例を対象とした解析では、試験を中止した被験者及び Treatment failure の被験者を除外しているため、レスポンダー率はいずれの群でも高かった。

表 2.7.3.3-31　52 週時の SRI レスポンダー率の感度分析（BEL110751 及び BEL110752 試験）

	BEL110751			BEL110752		
	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
SRI レスポンダー（共変量で未調整の解析：MITT 集団）, n (%)	92 (33.5)	110 (40.6)	118 (43.2)	125 (43.6)	148 (51.4)	167 (57.6)
プラセボ iv 群との差, %	-	7.14	9.77	-	7.83	14.03
プラセボ iv 群とのオッズ比（95% CI）[1]	-	1.36 (0.96, 1.93)	1.51 (1.07,2.14)	-	1.37 (0.99, 1.90)	1.76 (1.27, 2.45)
p 値 [1]	-	0.0846	0.0189	-	0.0602	0.0008
SRI レスポンダー（LOCF 解析、調整済み：MITT 集団）, n (%)	100 (36.4)	118 (43.5)	132 (48.4)	137 (47.7)	155 (53.8)	182 (62.8)
プラセボ iv 群との差, %	-	7.18	11.99	-	6.08	15.02
プラセボ iv 群とのオッズ比（95% CI）[2]	-	1.35 (0.95, 1.92)	1.69 (1.19, 2.40)	-	1.44 (1.02, 2.03)	1.94 (1.37, 2.76)
p 値 [2]	-	0.0945	0.0034	-	0.0402	0.0002
SRI レスポンダー（完了例を対象とした解析、調整済み）, n/n (%)	89/193 (46.1)	104/205 (50.7)	113/200 (56.5)	125/225 (55.6)	144/236 (61.0)	165/240 (68.8)
プラセボ iv 群との差, %	-	4.62	10.39	-	5.46	13.19
プラセボ iv 群とのオッズ比（95% CI）[2]	-	1.21 (0.80, 1.83)	1.62 (1.06, 2.46)	-	1.46 (0.98, 2.18)	1.87 (1.24, 2.81)
p 値 [2]	-	0.3658	0.0247	-	0.0639	0.0027
SRI レスポンダー（Per-protocol 解析、調整済み）, n/n (%)	88/261 (33.7)	104/258 (40.3)	113/264 (42.8)	122/278 (43.9)	145/278 (52.2)	164/281 (58.4)
プラセボ iv 群との差, %	-	6.59	9.09	-	8.27	14.48
プラセボ iv 群とのオッズ比（95% CI）[2]	-	1.34 (0.93, 1.93)	1.51 (1.05, 2.16)	-	1.56 (1.10, 2.22)	1.86 (1.31, 2.65)
p 値 [2]	-	0.1120	0.0256	-	0.0123	0.0005

Data Source: BEL110751 FCSR TE1.5_W76, TE1.6_W76, TE1.7_W76, TE1.8_W76, BEL110752 CSR TE1.5, TE1.6, TE1.7, TE1.8

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（共変量で未調整）。

2.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）を共変量として、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

Post-hoc 感度分析

事前に規定した SRI レスポンスの定義では、SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 4 点以上減少（改善）することを条件の一つに設定した。SELENA SLEDAI スコアの 4 点以上の改善は、特に PGA 及び BILAG の悪化が同時に認められない場合、臨床的に意義のある改善と考えられる[Furie, 2009]。一方で、症例報告のレビューに基づき SELENA SLEDAI スコアの更に大きな改善（例えば、7 点以上の減少）を臨床的に意義のある疾患活動性の改善とする報告もある[ACR, 2004]。これらの報告を受けて主要評価項目に設定した SRI レスポンスの特性を理解するため、SELENA SLEDAI スコアの改善基準をより高く設定（ベースラインから 5、6、7、8、9、10 点以上の改善に設定。ただし PGA 及び BILAG の規定は同様）した SRI レスポンダー率の Post-hoc 感度分析（SRI5、SRI6、SRI7、SRI8、SRI9、SRI10）を行った。この Post-hoc 感度分析は、MITT 集団に加えベースライン時の SELENA SLEDAI スコアが各基準値（5、6、7、8、9、10 点）以上の部分集団でも実施した。

BEL110751 及び BEL110752 試験の組入れ基準では、スクリーニング時の SELENA SLEDAI スコア 6 点以上と設定していた。そのため、SELENA SLEDAI スコアの基準を 7 点以上とした解析（MITT 集団対象）の結果の解釈には留意が必要である。ベースラインに 7 点以上の SELENA SLEDAI スコアを示していない被験者（7 点以上の改善の測定は不可能）も多く、これらの被験者は単純にノンレスポンダーに分類される。ベースラインの SELENA SLEDAI スコアが 6 点以上の被験者の割合は全体集団のほぼ 94%を占めるが、7 点以上では 79%に減少し、SELENA SLEDAI スコアの基準値を高くするほど評価可能な被験者数も減少する。

52 週時の SRI レスポンダー率の Post-hoc 感度分析を表 2.7.3.3-32（SRI5～7）、2.7.3.6.4 TA261_W76、TA263_W76、TA265_W76、TA267_W76、TA269_W76、TA271_W76（SRI8～10：BEL110751 試験）、2.7.3.6.4 TA25.14、TA25.15、TA25.16、TA25.21、TA25.22、TA25.23（SRI8～10：BEL110752 試験及び併合）に示す。両試験共に、Post-hoc 感度分析のうち SRI5～8 解析の全ての解析対象集団（MITT 集団及びベースライン時の SELENA SLEDAI スコアが各基準値以上の部分集団）で、プラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群のレスポンダー率は統計学的に有意に高かった。なお、SRI9～10 解析では、BEL110752 試験及び BEL110751+BEL110752 試験併合では統計学的有意差が認められた。1 mg/kg-iv 群でもプラセボ iv 群よりも高いレスポンダー率が示されたが、10 mg/kg-iv 群と比べて一貫性は低かった。

なお、52 週時の SRI レスポンダー率については、ベースライン時の SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上の被験者（すなわち、レスポンダーになる可能性のある被験者）を対象としたサブグループ解析も Post-hoc 感度分析として実施した。その結果、各試験及び各群で、プラセボ iv 群と比べたベリムマブの各用量群のレスポンダー率の差はやや大きくなった（2.7.3.6.4 TA273_W76、TA25.17）。

SELENA SLEDAI スコアの基準をより高く設定した解析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疾患活動性の改善を示すことが確認された。これら SRI レスポンダーに関する感度分析の結果から、52 週時（主要評価項目）及び 76 週時（副次評価項目）の結果の頑健性が確認さ

れた。これらの解析結果は、SELENA SLEDAI 単独での結果とも一貫している（表 2.7.3.3-35）。

表 2.7.3.3-32　52 週時の SRI レスポンダー率の Post-hoc 感度分析（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
SRI5（SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 5 点以上改善）									
MITT 集団	N=275	N=271	N=273	N=287	N=288	N=290	N=562	N=559	N=563
SRI5 レスポンダー[1], n (%)	56 (20.4)	84 (31.0)	89 (32.6)	84 (29.3)	108 (37.5)	130 (44.8)	140 (24.9)	192 (34.3)	219 (38.9)
p 値 [2]	-	0.0046	0.0009	-	0.0027	<0.0001	-	<0.0001	<0.0001
ベースラインのスコア 5 点以上の部分集団 [3]	n=260	n=260	n=255	n=268	n=268	n=278	n=528	n=528	n=533
SRI5 レスポンダー[1], n (%)	56 (21.5)	84 (32.3)	89 (34.9)	84 (31.3)	108 (40.3)	130 (46.8)	140 (26.5)	192 (36.4)	219 (41.1)
p 値 [2]	-	0.0054	0.0007	-	0.0026	<0.0001	-	<0.0001	<0.0001
SRI6（SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 6 点以上改善）									
MITT 集団	N=275	N=271	N=273	N=287	N=288	N=290	N=562	N=559	N=563
SRI6 レスポンダー[1], n (%)	52 (18.9)	78 (28.8)	84 (30.8)	81 (28.2)	106 (36.8)	127 (43.8)	133 (23.7)	184 (32.9)	211 (37.5)
p 値 [2]	-	0.0069	0.0010	-	0.0020	<0.0001	-	<0.0001	<0.0001
ベースラインのスコア 6 点以上の部分集団 [3]	n=259	n=260	n=254	n=267	n=266	n=275	n=526	n=526	n=529
SRI6 レスポンダー[1], n (%)	52 (20.1)	78 (30.0)	84 (33.1)	81 (30.3)	106 (39.8)	127 (46.2)	133 (25.3)	184 (35.0)	211 (39.9)
p 値 [2]	-	0.0084	0.0008	-	0.0019	<0.0001	-	<0.0001	<0.0001
SRI7（SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 7 点以上改善）									
MITT 集団	N=275	N=271	N=273	N=287	N=288	N=290	N=562	N=559	N=563
SRI7 レスポンダー[1], n (%)	29 (10.5)	42 (15.5)	46 (16.8)	49 (17.1)	64 (22.2)	77 (26.6)	78 (13.9)	106 (19.0)	123 (21.8)
p 値 [2]	-	0.0888	0.0260	-	0.0127	0.0028	-	0.0047	0.0002
ベースラインのスコア 7 点以上の部分集団 [3]	n=216	n=217	n=216	n=222	n=219	n=231	n=438	n=436	n=448
SRI7 レスポンダー[1], n (%)	29 (13.4)	42 (19.4)	46 (21.3)	49 (22.1)	64 (29.2)	77 (33.3)	78 (17.8)	106 (24.3)	123 (27.5)
p 値 [2]	-	0.0889	0.0278	-	0.0135	0.0034	-	0.0052	0.0002

Data Source: IV-ISE TA25.11, TA25.12, TA25.13, TA25.18, TA25.19, TA25.20, BEL110751 FCSR TA247_W76, TA249_W76, TA251_W76, TA253_W76, TA255.1_W76, TA255_W76

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. 試験 364 日目±28 日以内に収集したデータを示している。

2. 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）を共変量として、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. ベースライン時の SELENA SLEDAI スコア 5 点以上、6 点以上及び 7 点以上（それぞれ、SRI5、SRI6 及び SRI7）の被験者からなるサブグループのデータを示している。

2.7.3.3.2.2.1.2.2. BEL113750 試験

52 週時の SRI レスポンダー率の感度分析を表 2.7.3.3-33 に示す。BEL113750 試験において、事前に計画したすべての感度分析の結果は主要解析の結果と一貫しており、10 mg/kg-iv 群のレスポンダー率はプラセボ iv 群と比べて統計学的に有意に高かった（共変量で未調整の解析 p=0.0010、調整済みの LOCF 解析 p<0.0001、完了例を対象とした解析 p=0.0008、Per-protocol 解析 p=0.0001、Medications 集団を対象とした解析 p=0.0006）。

SLEDAI 2K の尿蛋白の定義［いずれの時点でも尿蛋白値が 0.5 g/24 hr を超えた場合は「尿蛋白」の項目（配点 4 点）に該当とする］を用いた SRI レスポンダーの感度分析を行った。その結果、主要解析と一貫した結果が示された（調整済みオッズ比 2.12、95%信頼区間：1.50～3.00、p<0.0001）。また、主要評価項目に設定した SRI レスポンスの特性を理解するため、SELENA SLEDAI スコアの基準をより高く設定（ベースラインから 5、6、8 点以上の改善に設定）した SRI レスポンダー率の感度分析（SRI5、SRI6、SRI8）を行った（表 2.7.3.3-34）。なお、SRI7 は、BEL113750 試験では主要な副次評価項目として 2.7.3.3.2.2.1.6.2.で評価している。52 週時の SRI5、SRI6、SRI8 レスポンダー率の結果においても、主要解析と一貫した結果が示された（SRI5：p<0.0001、SRI6：p=0.0001、SRI8：p=0.0170）。

日本人集団を対象に、表 2.7.3.3-33 に含まれる感度分析を実施した。日本人集団のプラセボ iv 群では試験を中止した被験者の割合が比較的高かったが、LOCF 解析を含む感度分析でプラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群で数値的に高い SRI レスポンダー率が一貫して認められた。これらの結果は、結果の頑健性を検討するために事前に規定した全体集団（北東アジア人）及び BEL110751 及び BEL110752 試験併合集団での感度分析の結果と一貫性が認められた。全体集団（北東アジア人）、BEL110751 及び BEL110752 試験併合集団を対象とした感度分析では、プラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群で統計学的に有意に高い SRI レスポンダー率が一貫して認められた。

表 2.7.3.3-33　52 週時の SRI レスポンダー率の感度分析（BEL113750 試験）

	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
SRI レスポンダー（共変量で未調整の解析：MITT 集団）, n/n (%)	5/20 (25.0)	18/39 (46.2)	87/217 (40.1)	240/446 (53.8)
プラセボ iv 群との差（%）	-	21.15	-	13.72
プラセボ iv 群とのオッズ比（95%CI）[1]	-	2.57 (0.78, 8.47)	-	1.74 (1.25, 2.42)
p 値 [1]	-	0.1204	-	0.0010
SRI レスポンダー（LOCF 解析、調整済み：MITT 集団）, n/n (%)	5/20 (25.0)	21/39 (53.8)	97/217 (44.7)	267/446 (59.9)
プラセボ iv 群との差（%）	-	28.85	-	15.17
プラセボ iv 群とのオッズ比（95%CI）[2]	-	3.50 (1.06, 11.53)	-	2.20 (1.54, 3.15)
p 値 [2]	-	0.0394	-	<0.0001
SRI レスポンダー（完了例を対象とした解析、調整済み）, n/n (%)	5/13 (38.5)	18/34 (52.9)	86/161 (53.4)	238/367 (64.9)
プラセボ iv 群との差（%）	-	14.48	-	11.43
プラセボ iv 群とのオッズ比（95%CI）[2]	-	1.80 (0.49, 6.64)	-	2.09 (1.36, 3.22)
p 値 [2]	-	0.3772	-	0.0008
SRI レスポンダー（Per-protocol 解析、調整済み）, n/n (%)	5/20 (25.0)	18/38 (47.4)	84/208 (40.4)	229/420 (54.5)
プラセボ iv 群との差（%）	-	22.37	-	14.14
プラセボ iv 群とのオッズ比（95%CI）[2]	-	2.70 (0.82, 8.93)	-	2.01 (1.40, 2.88)
p 値 [2]	-	0.1035	-	0.0001
SRI レスポンダー（Medications 集団を対象とした解析）[3], n/n (%)	-	-	86/212 (40.6)	226/426 (53.1)
プラセボ iv 群との差（%）	-	-	-	12.49
プラセボ iv 群とのオッズ比（95%CI）[2]	-	-	-	1.87 (1.31, 2.67)
p 値 [2]	-	-	-	0.0006

Data Source: BEL113750 CSR Table 2.05, Table 2.06, Table 2.07, Table 2.56, Table 8.05, Table 8.06, Table 8.07

1. 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。共変量による調整は行っていない。
2. 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。共変量に投与群、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、国、ベースラインの補体値（C3 及び／又は C4 の低値 vs. その他）を用いた。日本人集団では、投与群のみを独立変数とした。
3. 日本人集団で漢方薬（Glycosides of Paeony/Tripterygium）を使用していた被験者はいなかったため、Medications 集団を対象とした感度分析は実施していない。

表 2.7.3.3-34　52 週時の SRI5、SRI6、SRI8 レスポンダー率
（BEL113750 試験：MITT 集団）

	プラセボ iv 群 N=226	10 mg/kg-iv 群 N=451
SRI5（SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 5 点以上改善）		
SRI5 レスポンダー, n/n (%)	62/209 (29.7)	185/412 (44.9)
プラセボ iv 群との差, %	-	15.24
プラセボ iv 群とのオッズ比 (95%CI)[1]	-	2.28 (1.54, 3.36)
p 値 [1]	-	<0.0001
SRI6（SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 6 点以上改善）		
SRI6 レスポンダー, n/n (%)	62/207 (30.0)	180/410 (43.9)
プラセボ iv 群との差, %	-	13.95
プラセボ iv 群とのオッズ比 (95%CI) [1]	-	2.14 (1.45, 3.17)
p 値 [1]	-	0.0001
SRI8（SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 8 点以上改善）		
SRI8 レスポンダー, n/n (%)	41/181 (22.7)	112/363 (30.9)
プラセボ iv 群との差, %	-	8.20
プラセボ iv 群とのオッズ比 (95%CI) [1]	-	1.72 (1.10, 2.70)
p 値 [1]	-	0.0170

Data Source: BEL113750 CSR Table 2.17, Table 2.18, Table 2.19
1. 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。共変量に投与群、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、国、ベースラインの補体値（C3 及び／又は C4 低値 vs. その他）を用いた。

2.7.3.3.2.2.1.3.　SRI レスポンダーの構成要素

SRI レスポンダーの構成要素として、SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 4 点以上改善（減少）した被験者の割合、PGA のベースラインからの悪化がない（スコアの増加が 0.3 点未満）被験者の割合、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を評価した。

2.7.3.3.2.2.1.3.1.　BEL110751 及び BEL110752 試験

52 週時の SRI レスポンダーの構成要素を表 2.7.3.3-35 に示す。両試験を通じて、52 週時に SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 4 点以上改善した被験者の割合は、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。1 mg/kg-iv 群ではプラセボ iv 群と比べて改善傾向が示され、BEL110751 試験では統計学的な有意差に達しなかったが、BEL110752 試験では統計学的有意差が確認された。

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）は、プラセボ iv 群と比べてベリムマブの各用量群の被験者の方が多かった。BEL110751 試験の 10 mg/kg-iv 群を除き、統計学的な有意差が示された。

52 週時に 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、プラセボ iv 群と比べてベリムマブの各用量群の方が全般的に高かったが、試験間で異なる結果が示された。統計学的な有意差は BEL110752 試験の 10 mg/kg-iv 群で示された一方で、BEL110751 試験では 1 mg/kg-iv 群で示された。併合解析では、ベリムマブのいずれの用量でもプラセボ iv 群と比べて統計学的有意差が示された。

表 2.7.3.3-35 に示される通り、併合解析では 3 つの構成要素のいずれ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は統計学的に有意に優れていた。

SRI ノンレスポンダーの内訳

両試験のいずれの群でも、SRI レスポンスが得られなかった原因で最も多かったのは SELENA SLEDAI スコアの改善が 4 点未満であり、次いで試験中止及び Treatment failure であった（表 2.7.3.3-36）。そこで、52 週時までの Treatment failure の理由となった SLE 治療薬の内訳を検討した（表 2.7.3.3-37）。その結果、併合解析ではステロイド使用による Treatment failure の割合がプラセボ iv 群（9.3%）と比べてベリムマブの各用量群（1 mg/kg-iv 群 5.5%、10 mg/kg-iv 群 6.0%）の方が低く、免疫抑制剤の開始又は増量による Treatment failure の割合もプラセボ iv 群（3.6%）と比べてベリムマブの各用量群（1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群のいずれも 0.9%）の方が低かったことが確認された。

表 2.7.3.3-35　52 週時の SRI レスポンダーの構成要素（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
SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善, n (%)	97 (35.3)	116 (42.8)	127 (46.5)	132 (46.0)	153 (53.1)	169 (58.3)	230 (40.9)	269 (48.1)	297 (52.8)
プラセボ iv 群とのオッズ比（95% CI）[1]	-	1.38 (0.97, 1.96)	1.63 (1.15, 2.32)	-	1.51 (1.07, 2.14)	1.71 (1.21, 2.41)	-	1.40 (1.10, 1.79)	1.68 (1.32, 2.15)
p 値 [1]	-	0.0740	0.0063	-	0.0189	0.0024	-	0.0069	<0.0001
PGA の悪化なし（スコアの増加が 0.3 点未満）, n (%)	173 (62.9)	197 (72.7)	190 (69.6)	199 (69.3)	227 (78.8)	231 (79.7)	372 (66.2)	424 (75.8)	420 (74.6)
プラセボ iv 群とのオッズ比（95% CI）[1, 2]	-	1.60 (1.11, 2.31)	1.35 (0.94, 1.93)	-	1.68 (1.15, 2.47)	1.74 (1.18, 2.55)	-	1.62 (1.24, 2.11)	1.52 (1.17, 1.97)
p 値 [1,2]	-	0.0116	0.1019	-	0.0078	0.0048	-	0.0003	0.0017
BILAG で 1A/2B の悪化なし [3], n (%)	180 (65.5)	203 (74.9)	189 (69.2)	210 (73.2)	226 (78.5)	236 (81.4)	389 (69.2)	429 (76.7)	425 (75.5)
プラセボ iv 群とのオッズ比（95% CI）[1, 4]	-	1.61 (1.10, 2.34)	1.19 (0.83, 1.71)	-	1.38 (0.93, 2.04)	1.62 (1.09, 2.42)	-	1.48 (1.13, 1.94)	1.38 (1.05, 1.80)
p 値 [1,4]	-	0.0132	0.3518	-	0.1064	0.0181	-	0.0043	0.0190

Data Source: IV-ISE T27, T28, T29, BEL110751 FCSR TE1.3_W76

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）を共変量として、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。併合解析では、共変量に試験を追加した。
2. 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。脚注 1 の共変量にベースラインの PGA スコアを加えた。
3. 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。
4. 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。脚注 1 の共変量にベースラインの BILAG（カテゴリーA の臓器系が 1 つ以上、及び／又はカテゴリーB の臓器系が 2 つ以上 vs. カテゴリーB の臓器系が 1 つ以下）を加えた。

表 2.7.3.3-36　52 週時の SRI ノンレスポンダーの内訳（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)
SRI ノンレスポンダー, n (%)	183 (66.5)	161 (59.4)	155 (56.8)	162 (56.4)	140 (48.6)	123 (42.4)	344 (61.2)	301 (53.8)	278 (49.4)
試験中止 [1]	43 (15.6)	40 (14.8)	46 (16.8)	38 (13.2)	34 (11.8)	31 (10.7)	81 (14.4)	74 (13.2)	76 (13.5)
Treatment failure[2]	46 (16.7)	24 (8.9)	26 (9.5)	30 (10.5)	21 (7.3)	18 (6.2)	77 (13.7)	45 (8.1)	45 (8.0)
SELENA SLEDAI スコアの改善が 4 点未満 [3,4], n (%)	89 (32.4)	91 (33.6)	74 (27.1)	87 (30.3)	80 (27.8)	72 (24.8)	174 (31.0)	171 (30.6)	145 (25.8)
SELENA SLEDAI スコアの改善が 4 点以上 [3], n (%)	5 (1.8)	6 (2.2)	9 (3.3)	7 (2.4)	5 (1.7)	2 (0.7)	12 (2.1)	11 (2.0)	12 (2.1)
PGA の悪化あり [3]	4 (1.5)	4 (1.5)	3 (1.1)	5 (1.7)	2 (0.7)	1 (0.3)	9 (1.6)	6 (1.1)	5 (0.9)
BILAG で 1A/2B の悪化あり [3,5]	1 (0.4)	2 (0.7)	6 (2.2)	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.3)	3 (0.5)	4 (0.7)	7 (1.2)
PGA の悪化あり、かつ BILAG で 1A/2B の悪化あり [3,5]	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)	0

Data Source: IV-ISE TA24.1, BEL110751 FCSR TE1.4_W76

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. 52 週来院前に試験を中止した被験者、52 週時（Day 364±28 日）にデータのない被験者
2. 52 週来院前に試験を中止した被験者、52 週時にレスポンダーの 3 つの構成要素を満たしていたが併用禁止薬の使用／SLE 治療薬の規定を超えた変更をした被験者
3. 併用禁止薬の使用／SLE 治療薬の規定を超えた変更はなく、試験も中止していない被験者
4. BEL110751 試験の 10 mg/kg-iv 群の 1 例（試験を中止していないが、データ欠測の被験者）を「SELENA SLEDAI スコアの改善が 4 点未満」に含めた。
5. 1A/2B の悪化あり: 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

表 2.7.3.3-37　52 週時までの Treatment failure の理由となった SLE 治療薬の内訳（BEL110751 及び BEL110752 試験：MITT 集団）

	BEL110751			BEL110752			BEL110751+BEL110752 併合		
	プラセボ iv 群 N=275 n (%)	1 mg/kg-iv 群 N=271 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=273 n (%)	プラセボ iv 群 N=287 n (%)	1 mg/kg-iv 群 N=288 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=290 n (%)	プラセボ iv 群 N=562 n (%)	1 mg/kg-iv 群 N=559 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=563 n (%)
SLE 治療薬									
ステロイド	34 (12.4)	15 (5.5)	17 (6.2)	18 (6.3)	16 (5.6)	16 (5.5)	52 (9.3)	31 (5.5)	34 (6.0)
その他の免疫抑制剤	11 (4.0)	1 (0.4)	3 (1.1)	9 (3.1)	4 (1.4)	1 (0.3)	20 (3.6)	5 (0.9)	5 (0.9)
抗マラリア薬	1 (0.4)	2 (0.7)	-	1 (0.3)	-	-	2 (0.4)	2 (0.4)	-
併用禁止薬 [1]	5 (1.8)	5 (1.8)	2 (0.7)	-	1 (0.3)	2 (0.7)	5 (0.9)	6 (1.1)	4 (0.7)
NSAID	-	-	-	1 (0.3)	-	-	1 (0.2)	-	-
アンジオテンシン系降圧薬	4 (1.5)	3 (1.1)	4 (1.5)	3 (1.0)	2 (0.7)	-	8 (1.4)	5 (0.9)	3 (0.5)
HMG-CoA 還元酵素阻害薬	1 (0.4)	-	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	-	2 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.4)

Data Source: IV-ISE TA5.1, BEL110751 FCSR TE5.1_W76

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. シクロホスファミド静脈内投与、免疫グロブリン静脈内投与、リツキシマブ等

2.7.3.3.2.2.1.3.2. BEL113750 試験

52 週時の SRI レスポンダーの構成要素を表 2.7.3.3-38 に示す。BEL113750 試験において、SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善した被験者の割合はプラセボ 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（p<0.0001）。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、プラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群の被験者の方が統計学的に有意に高かった（p=0.0149）。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、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（p=0.0007）。

日本人集団では、SRI の構成要素のいずれにおいてもプラセボ 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。日本人集団における SRI の 3 つの構成要素の結果は、全体集団（北東アジア人）での統計学的有意性を示した結果との一貫性がみられた。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 試験併合データとの一貫性も確認された。

SRI ノンレスポンダーの内訳

52 週時の SRI ノンレスポンダーの内訳を表 2.7.3.3-39 に示す。SRI レスポンスが得られなかった原因で最も多かったのは SELENA SLEDAI スコアの改善が 4 点未満であり、次いで試験中止、Treatment failure であった。52 週時までの Treatment failure の理由となった SLE 治療薬の内訳を検討した結果（表 2.7.3.3-40）、ステロイド使用による Treatment failure の割合がプラセボ iv 群（10.2%）と比べて 10 mg/kg-iv 群（2.9%）の方が低く、免疫抑制剤の開始又は増量による Treatment failure の割合もプラセボ iv 群（5.3%）と比べて 10 mg/kg-iv 群（2.0%）の方が低かった。

日本人集団において SRI レスポンスが得られなかった原因で最も多かったのは、いずれの群でも SELENA SLEDAI スコアの改善が 4 点未満であり、全体集団（北東アジア人）及び BEL110751+BEL110752 試験併合集団の結果と一貫していた。日本人集団では Treatment failure が原因で SRI ノンレスポンダーとなった被験者の割合が、10 mg/kg-iv 群よりプラセボ iv 群で高かった。この結果は全体集団（北東アジア人）及び BEL110751+BEL110752 試験併合集団の結果と一貫していた。日本人集団とその他の集団間で認められた最も大きな差異は、日本人集団のプラセボ iv 群でノンレスポンダー率が高かった点である。この理由は主に 52 週時より前の試験中止によるものであった。このように日本人集団のプラセボ iv 群では試験を中止した被験者の割合が比較的高かったが、LOCF 解析を含む感度分析でプラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群で数値的に高い SRI レスポンダー率が一貫して認められている（表 2.7.3.3-33）。

表 2.7.3.3-38　52 週時の SRI レスポンダーの構成要素（BEL113750 試験及び 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, n	20	39	217	446	-	-
SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善, n (%)	5 (25.0)	19 (48.7)	91 (41.9)	249 (55.8)	230 (40.9)	297 (52.8)
プラセボ iv 群とのオッズ比(95%CI)[1,2]	-	2.85 (0.87, 9.38)	-	2.01 (1.42, 2.86)	-	1.68 (1.32, 2.15)
p 値 [1,2]	-	0.0848	-	<0.0001	-	<0.0001
PGA の悪化なし（スコアの増加が 0.3 点未満）, n (%)	12 (60.0)	33 (84.6)	149 (68.7)	345 (77.4)	372 (66.2)	420 (74.6)
プラセボ iv 群とのオッズ比(95%CI) [1,2,3]	-	3.67 (1.05, 12.77)	-	1.57 (1.09, 2.27)	-	1.52 (1.17, 1.97)
p 値 [1,2,3]	-	0.0413	-	0.0149	-	0.0017
BILAG で 1A/2B の悪化なし [4], n (%)	12 (60.0)	33 (84.6)	148 (68.2)	358 (80.3)	389 (69.2)	425 (75.5)
プラセボ iv 群とのオッズ比(95%CI)[1,2,5]	-	3.67 (1.05, 12.77)	-	1.91 (1.32, 2.77)	-	1.38 (1.05, 1.80)
p 値 [1,2,5]	-	0.0413	-	0.0007	-	0.0190

Data Source: BEL113750 CSR Table 2.03, Table 8.03, IV-ISE T27, T28, T29

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。共変量に投与群、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、国、ベースラインの補体値（C3 及び／又は C4 の低値 vs. その他）を用いた。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 群を比較したロジスティック回帰分析。共変量にベースラインの 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）、試験を用いた。
3. 脚注 1,2 のモデルの共変量にベースラインの PGA を加えた。
4. 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。
5. 脚注 1,2 のモデルの共変量にベースラインの BILAG（カテゴリーA の臓器系が 1 つ以上、及び／又はカテゴリーB の臓器系が 2 つ以上 vs. カテゴリーB の臓器系が 1 つ以下）を加えた。

表 2.7.3.3-39　52 週時の SRI ノンレスポンダーの内訳（BEL113750 試験及び 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, 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)
SRI ノンレスポンダー, n (%)	15 (75.0)	21 (53.8)	130 (59.9)	206 (46.2)	344 (61.2)	278 (49.4)
試験中止 [1]	6 (30.0)	4 (10.3)	30 (13.8)	58 (13.0)	81 (14.4)	76 (13.5)
Treatment failure（試験中止を除く）[2]	2 (10.0)	1 (2.6)	31 (14.3)	23 (5.2)	77 (13.7)	45 (8.0)
SELENA SLEDAI スコアの改善が 4 点未満 [3]	7 (35.0)	15 (38.5)	65 (30.0)	116 (26.0)	174 (31.0)	145 (25.8)
SELENA SLEDAI スコアの改善が 4 点以上 [3]	0	1 (2.6)	4 (1.8)	9 (2.0)	12 (2.1)	12 (2.1)
PGA の悪化あり [3]	0	0	2 (0.9)	5 (1.1)	9 (1.6)	5 (0.9)
BILAG で 1A/2B の悪化あり [3,4]	0	1 (2.6)	2 (0.9)	3 (0.7)	3 (0.5)	7 (1.2)
PGA の悪化あり、かつ BILAG で 1A/2B の悪化あり [3,4]	0	0	0	1 (0.2)	0	0

Data Source: BEL113750 CSR Table 2.04, Table 8.04, IV-ISE TA24.1

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. 52 週来院前に試験を中止した被験者、52 週時（Day 364±28 日）にデータのない被験者
2. 52 週時にレスポンダーの 3 つの構成要素を満たしていたが併用禁止薬の使用／SLE 治療薬の規定を超えた変更をした被験者
3. 併用禁止薬の使用／SLE 治療薬の規定を超えた変更はなく、試験も中止していない被験者
4. 1A/2B の悪化あり: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

表 2.7.3.3-40　52 週時までの Treatment failure の理由となった SLE 治療薬の内訳
（BEL113750 試験、BEL110751 及び BEL110752 試験併合：MITT 集団）

	BEL113750 全体（北東アジア人）		BEL110751+BEL110752 併合	
	プラセボ iv 群 N=226 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=451 n (%)	プラセボ iv 群 N=562 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=563 n (%)
SLE 治療薬				
ステロイド	23 (10.2)	13 (2.9)	52 (9.3)	34 (6.0)
その他の免疫抑制剤	12 (5.3)	9 (2.0)	20 (3.6)	5 (0.9)
抗マラリア薬	1 (0.4)	0	2 (0.4)	-
併用禁止薬 [1]	6 (2.7)	6 (1.3)	5 (0.9)	4 (0.7)
NSAID	0	0	1 (0.2)	-
アンジオテンシン系降圧薬	-	-	8 (1.4)	3 (0.5)
HMG-CoA 還元酵素阻害薬	-	-	2 (0.4)	2 (0.4)

Data Source: BEL113750 CSR Table 1.27, IV-ISE TA5.1
1. シクロホスファミド、免疫グロブリン、リツキシマブ等

2.7.3.3.2.2.1.4. SRI レスポンダー率の経時的変化

2.7.3.3.2.2.1.4.1. BEL110751 及び BEL110752 試験

SRI レスポンダー率の推移を図 2.7.3.3-5 に示す。BEL110752 試験の 10 mg/kg-iv 群では、SRI レスポンダー率は早期（8 週時）からプラセボ iv 群より高くなり 52 週時まで維持された。また、24～52 週時にはプラセボ iv 群と比べて統計学的に有意な差が示された。BEL110751 試験の 10 mg/kg-iv 群でも、同様の傾向が認められ、52 週時にプラセボ iv 群と比べて統計学的に有意に高いレスポンダー率が示された。併合解析では、10 mg/kg-iv 群のレスポンダー率は 8 週時よりプラセボ iv 群より高くなり始め、24～52 週時には統計学的に有意な差が示された。1 mg/kg-iv 群においてもプラセボ iv 群と比べて良好な効果を示す傾向が認められ、36～52 週時には統計学的に有意な差が示された。

プラセボ iv 群では 24 週時以降にレスポンダー率の低下が認められたが、これは SLE の標準治療薬の変更規制が厳しくなるためと考えられる。特に、16 週時以降は免疫抑制剤及び抗マラリア薬両方の増量が禁止されること、及び SLE の疾患活動性を評価するため 24 週時以降はステロイドの増量が制限されることが影響した可能性が高い（2.7.3.1.3.4.）。

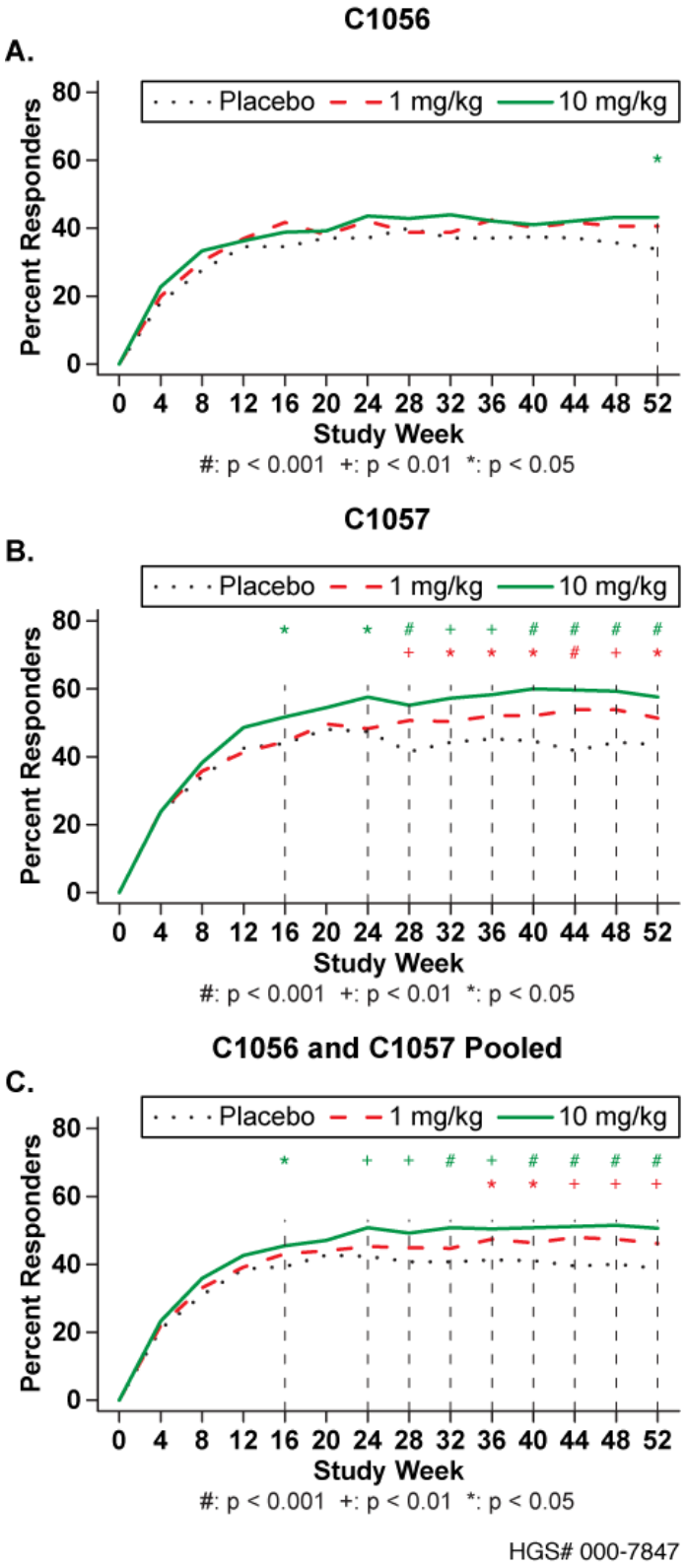


図 2.7.3.3-5　　SRI レスポンダー率の推移
（BEL110751 及び BEL110752 試験：MITT 集団）

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

SRI レスポンダーの構成要素別の推移

SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善した被験者の割合及びベースラインからのスコアの変化率の推移を図 2.7.3.3-6 に示す。SELENA SLEDAI スコアの 4 点以上の改善は、複合エンドポイントの構成要素の中で最も重要な評価基準であり重要な副次評価項目の 1 つであった。SELENA SLEDAI スコアの 4 点以上の改善に対する治療効果は両試験及び併合解析で同程度であり、10 mg/kg-iv 群では 12 週時までにプラセボ iv 群との差が認められた。BEL110752 試験ではより顕著な治療効果が示され、24～52 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確認された。BEL110751 試験の 10 mg/kg-iv 群では 52 週時にプラセボ iv 群と比べて統計学的に有意な改善が示された。併合解析では、SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善した被験者の割合は 10 mg/kg-iv 群では 24～52 週時、1 mg/kg-iv 群では 44～52 週時にプラセボ iv 群と比べて統計学的に有意に高くなった。SELENA SLEDAI スコアのその他の解析結果は 2.7.3.3.2.2.4.1.に示す。

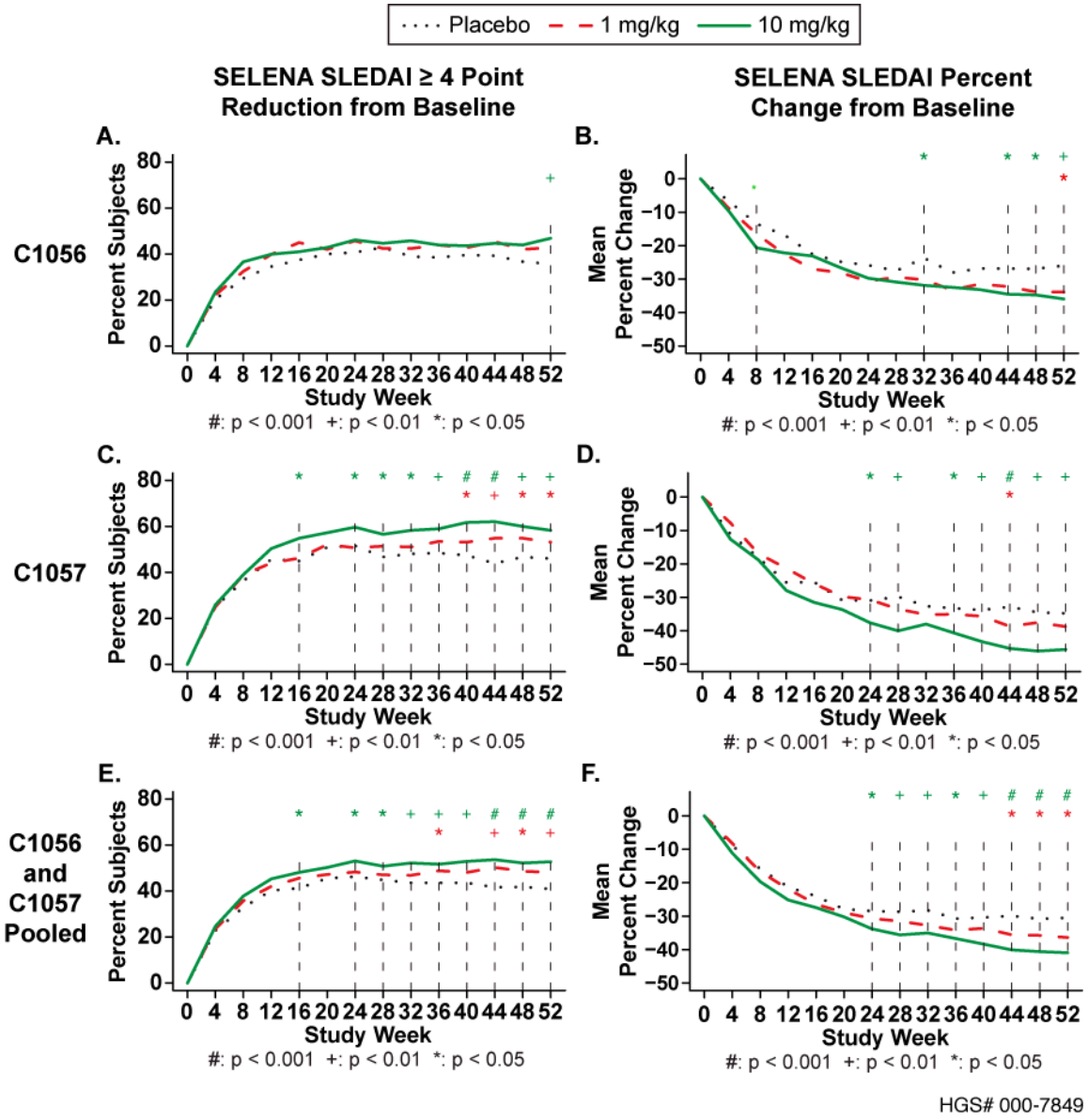


図 2.7.3.3-6　SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善した被験者の割合及びベースラインからのスコアの変化率（BEL110751 及び BEL110752 試験：MITT 集団）

Data Source: IV-SCE Figure 7
C1056: BEL110751 試験(中間解析結果), C1057: BEL110752 試験

PGA が悪化していない被験者の割合の推移を図 2.7.3.3-7 に示す。BEL110752 試験のベリムマブの各用量群では、試験期間を通してベースラインから PGA が悪化していない（スコアの増加が 0.3 点未満）被験者の割合が、プラセボ iv 群と比べて高かった。このプラセボ iv 群との差は 4 週時までに認められ、プラセボ iv 群との統計学的に有意な差はベリムマブの各用量群で 28～52 週時に示された。BEL110751 試験で認められた PGA に対する効果は、BEL110752 試験と比べてわずかであり、プラセボ iv 群との統計学的に有意な差は 1 mg/kg-iv 群で 48 及び 52 週時のみ認められた。併合解析では、PGA が悪化していない被験者の割合は、28 週時よりベリムマブの各用量群でプラセボ iv 群と比べて統計学的に有意に高くなり、

52 週時まで持続した。この 24 週時以降の期間は、SLE の治療薬を制限した期間であった。PGA のその他の解析結果は 2.7.3.3.2.2.5.1.に示す。

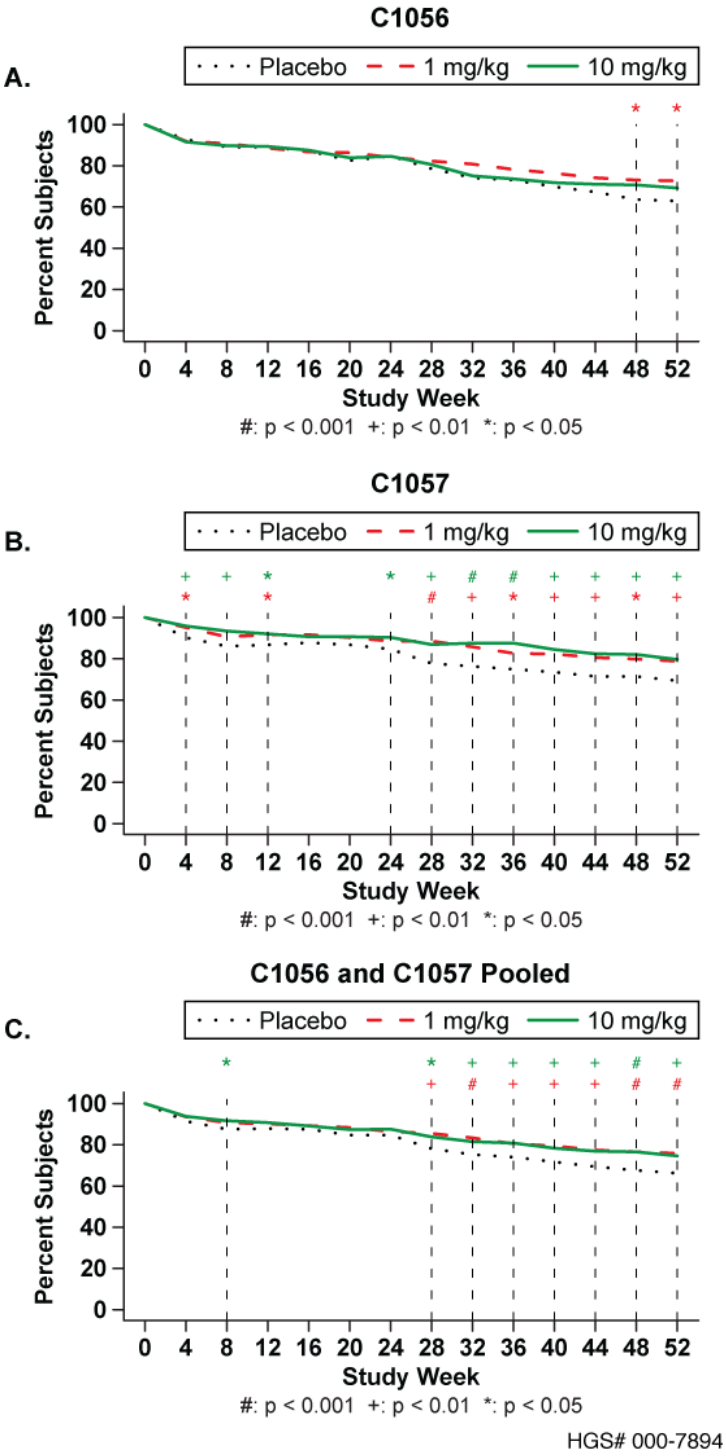


図 2.7.3.3-7　　PGA が悪化していない被験者の割合
（BEL110751 及び BEL110752 試験：MITT 集団）

Data Source: IV-SCE Figure 8
C1056: BEL110751 試験(中間解析結果), C1057: BEL110752 試験
Dropout=failure 解析

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の推移を図 2.7.3.3-8 に示す。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、BEL110752 試験では 28 週時よりベリムマブの各用量群でプラセボ iv 群より高くなり、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差が 28～52 週時に示された。BEL110751 試験では、48 及び 52 週時に 1 mg/kg-iv 群でプラセボ iv 群と比べて統計学的に有意に高くなった。併合解析では、28 週時よりベリムマブの各用量群でプラセボ iv 群と比べて統計学的に有意に高くなり、この差は 52 週時までほぼ持続した。BILAG のその他の解析結果は 2.7.3.3.2.2.6.1.に示す。

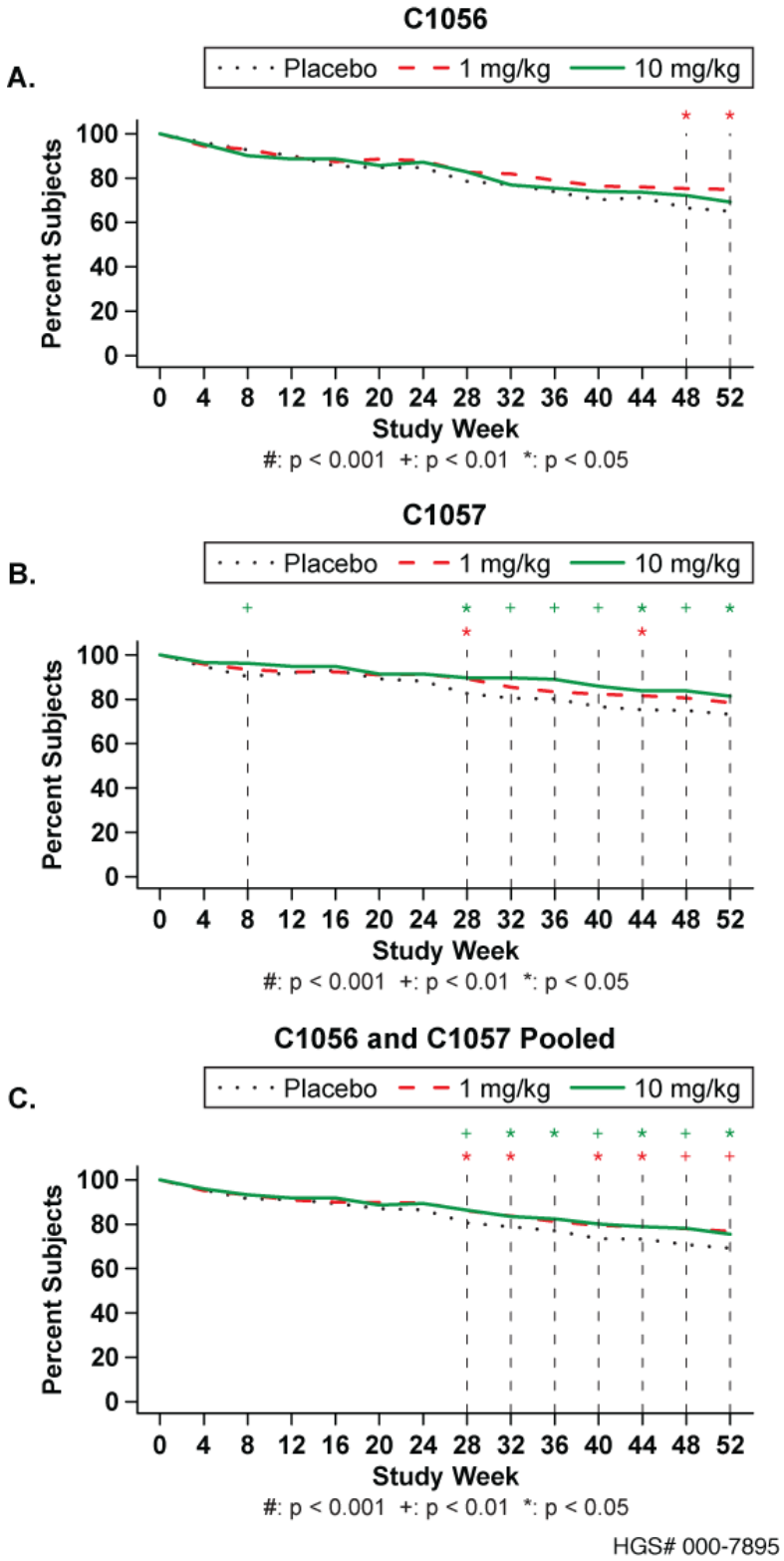


図 2.7.3.3-8　BILAG で 1A/2B の悪化がない被験者の割合の推移（BEL110751 及び BEL110752 試験：MITT 集団）

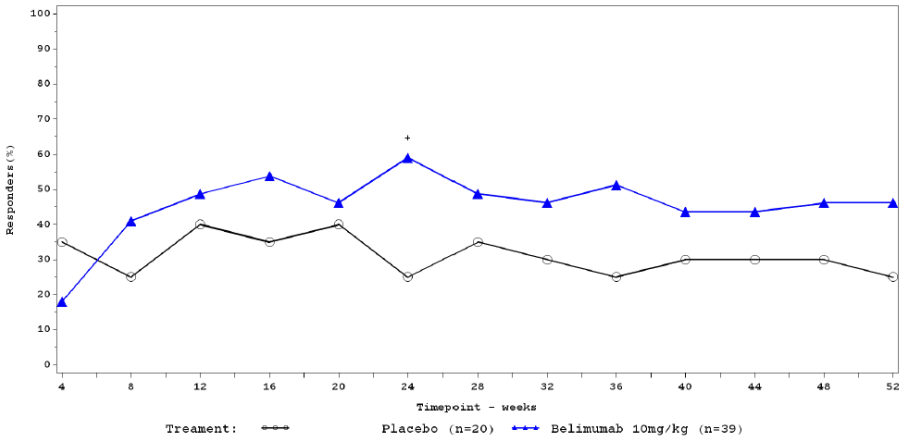
Data Source: IV-SCE Figure 9
C1056: BEL110751 試験（中間解析結果）, C1057: BEL110752 試験
1A/2B の悪化がない被験者の割合: ベースラインからカテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ない被験者の割合

2.7.3.3.2.2.1.4.2. BEL113750 試験

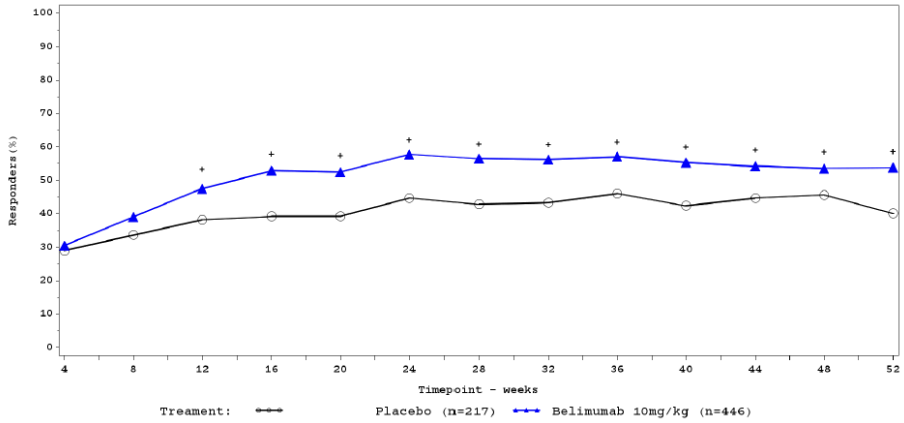
52 週間における SRI レスポンダー率の推移を図 2.7.3.3-9 に示す。BEL113750 試験において、プラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群の SRI レスポンダー率は 12 週時（p=0.0068）より統計学的に有意に高くなり、52 週時（p=0.0001）まで一貫した効果の持続が示された。

日本人集団では 8～52 週時の間、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た。この日本人集団での結果は、全体集団（北東アジア人）での 12～52 週時の間に示された統計学的有意性を示した結果との一貫性がみられた。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 試験併合集団での結果との一貫性も確認された。BEL110751+BEL110752 試験併合では、16 週時及び 24～52 週時の間にプラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群で統計学的に有意に高い SRI レスポンダー率が示された。

BEL113750 試験：日本人



BEL113750 試験：全体（北東アジア人）



BEL110751+BEL110752 試験併合

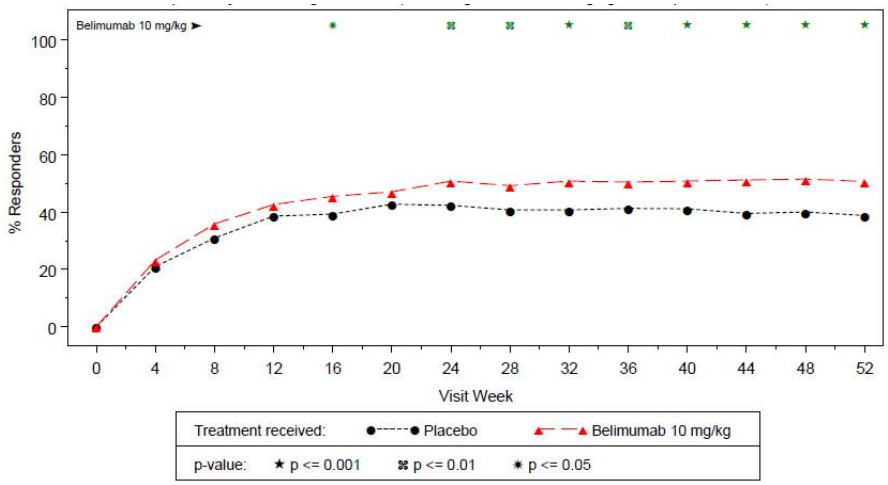


図 2.7.3.3-9　SRI レスポンダー率の推移（BEL113750 試験及び BEL110751+BEL110752 試験併合：MITT 集団）

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。

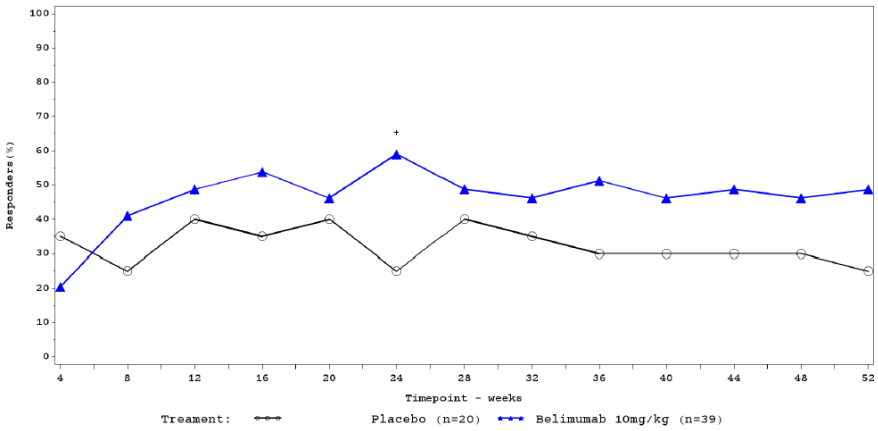
BEL110751+BEL110752 試験併合の p 値は、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、ベースラインの尿蛋白（2 g/24 hr 未満 vs. 2 g/24 hr 以上）及び人種（AIA vs. その他）、試験を共変量として、ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群を比較したロジスティック回帰分析を用いて算出した。

SRI レスポンダーの構成要素別の推移

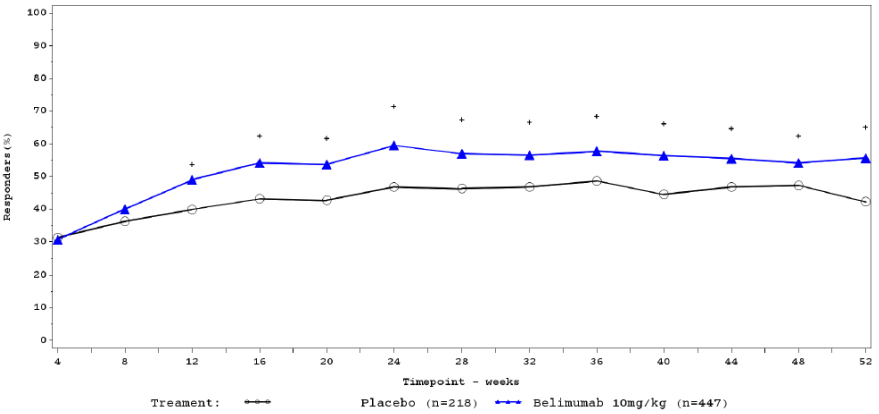
SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善した被験者の割合は、10 mg/kg-iv 群で 12 週時（p=0.0061）よりプラセボ iv 群と比べて統計学的に有意に高くなり、52 週時（p=0.0001）まで持続した（図 2.7.3.3-10）。PGA が悪化していない被験者の割合は、10 mg/kg-iv 群で 28 週時（p=0.0002）よりプラセボ iv 群と比べて統計学的に有意に高くなり、52 週時（p=0.0344）まで持続した（図 2.7.3.3-11）。BILAG でベースラインからカテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ない被験者の割合は、10 mg/kg-iv 群で 28 週時（p=0.0002）よりプラセボ iv 群と比べて統計学的に有意に高くなり、52 週時（p=0.0012）まで持続した（図 2.7.3.3-12）。

日本人集団では、SRI の 3 つの構成要素のいずれにおいても早期にベリムマブの効果が示され 52 週間の投与期間を通じて持続した。この日本人集団における結果は、全体集団（北東アジア人）での結果と一貫性がみられた。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 試験併合集団での結果との一貫性も確認された。

BEL113750 試験（日本人）



BEL113750 試験：全体（北東アジア人）



BEL110751+BEL110752 試験併合

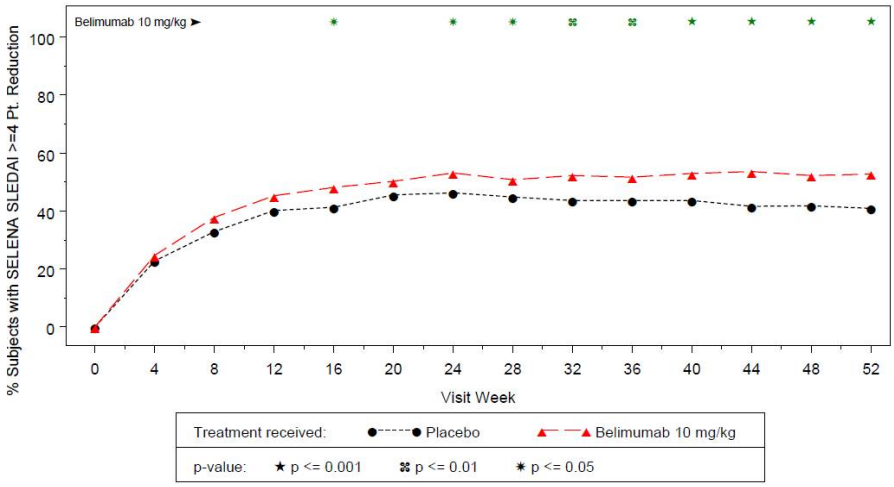
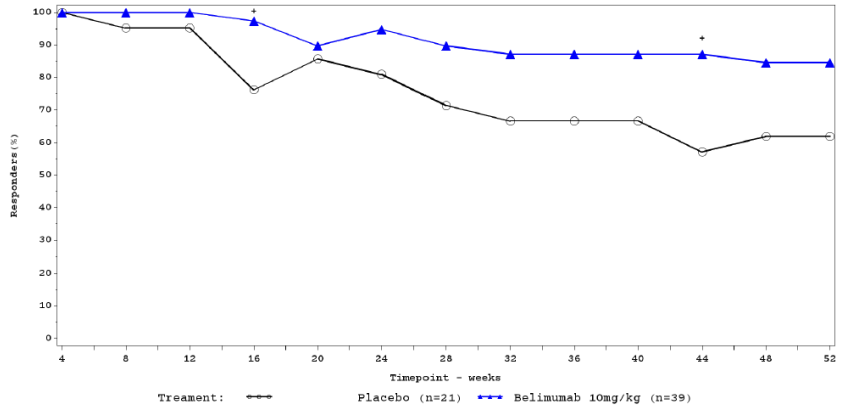


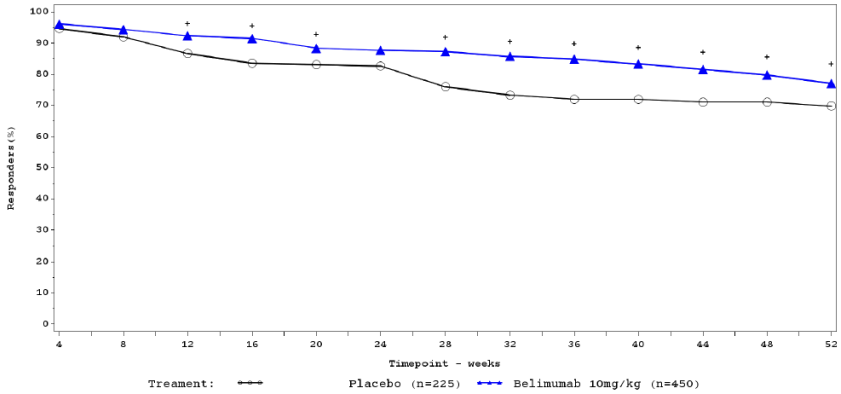
図 2.7.3.3-10　SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善した被験者の割合の推移（BEL113750 試験及び BEL110751+BEL110752 試験併合：MITT 集団）

Data Source: BEL113750 CSR Figure 2.08, Figure 8.08, IV-ESA Figure 3
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。

BEL113750 試験：日本人



BEL113750 試験：全体（北東アジア人）



BEL110751+BEL110752 試験併合

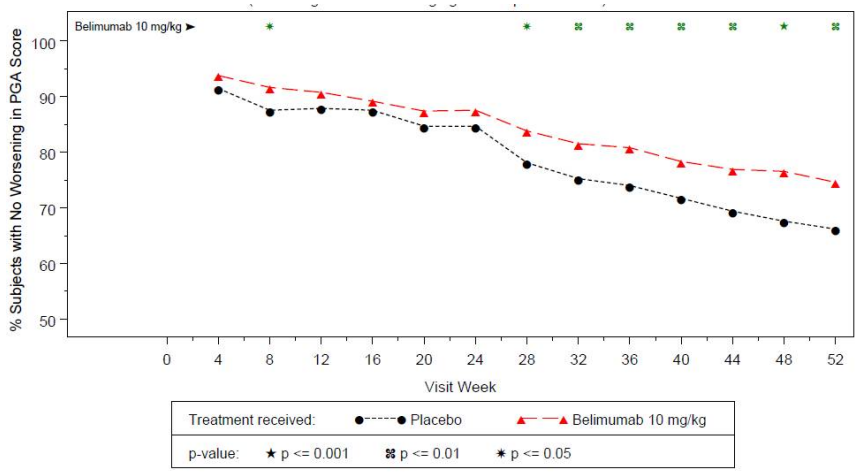
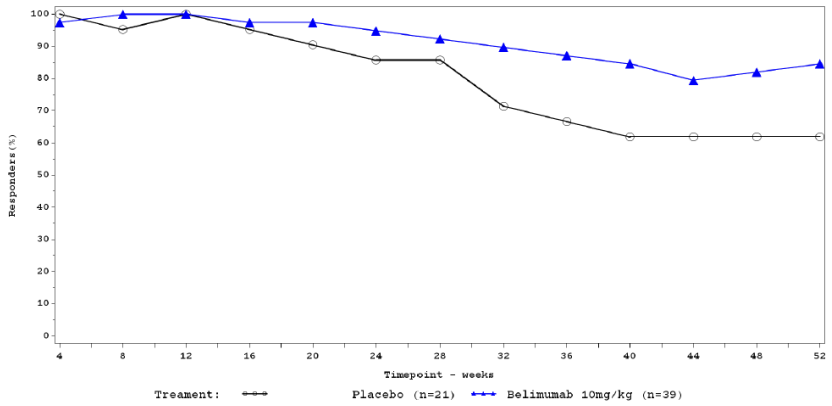


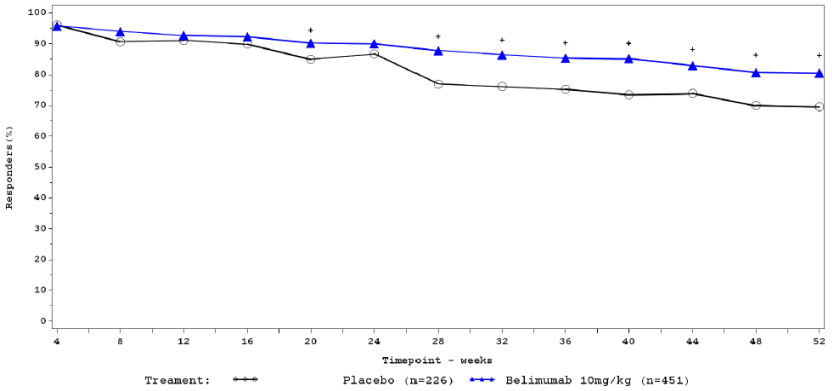
図 2.7.3.3-11　PGA が悪化していない被験者の割合（BEL113750 試験及び BEL110751+BEL110752 試験併合：MITT 集団）

Data Source: BEL113750 CSR Figure 2.09, Figure 8.09, IV-ESA Figure 4
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）、ベースラインの PGA スコアを共変量として、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。

BEL113750 試験：日本人



BEL113750 試験：全体（北東アジア人）



BEL110751+BEL110752 試験併合

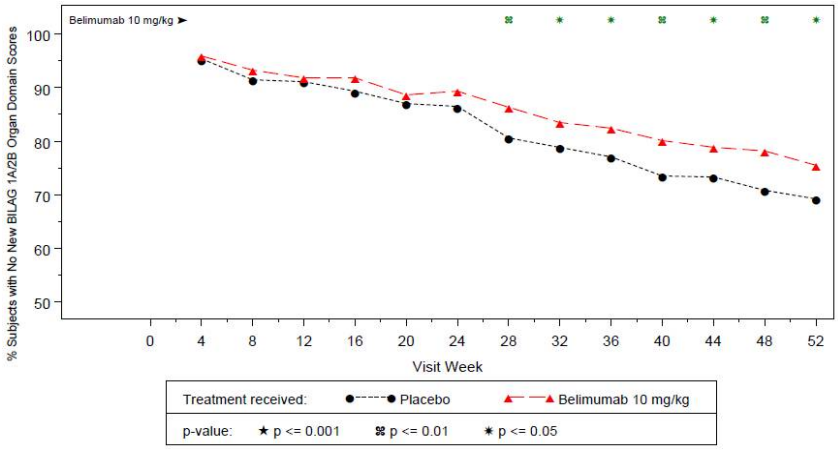


図 2.7.3.3-12　BILAG で 1A/2B の悪化がない被験者の割合の推移（BEL113750 試験及び BEL110751+BEL110752 試験併合：MITT 集団）

Data Source: BEL113750 CSR Figure 2.10, Figure 8.10, IV-ESA Figure 5
1A/2B の悪化がない被験者の割合: 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
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）、ベースラインの BILAG（カテゴリーA の臓器系が 1 つ以上、及び／又はカテゴリーB の臓器系が 2 つ以上 vs. カテゴリーB の臓器系が 1 つ以下）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。

2.7.3.3.2.2.1.5. SRI レスポンスが初めに発現するまでの時間及び SRI レスポンスの持続期間

2.7.3.3.2.2.1.5.1. BEL110751 及び BEL110752 試験

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

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 2.7.3.3-13 に示す。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 BEL110751 及び BEL110752 試験のいずれにおいても、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［調整済みハザード比：BEL110751 試験 1.51（p=0.0031）及び BEL110752 試験 1.67（p=0.0001）］。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（調整済みハザード比 1.48、p=0.0013）、BEL110751 試験では示されなかった（調整済みハザード比 1.24、p=0.1207）。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［調整済みハザード比：1 mg/kg-iv 群 1.37（p=0.0007）及び 10 mg/kg-iv 群 1.61（p<0.0001）］（2.7.3.6.4. T31）。

BEL110751 試験では、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 Post-hoc 解析の結果から、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）はプラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群で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 群で示されたベースラインの疾患活動性別のサブグループ解析における SRI レスポンダー率の推移からも確認されている。52 週間における SRI レスポンダー率の推移を、ベースラインの SLENA SLEDAI スコア別に図 2.7.3.3-60、抗 dsDNA 抗体別に図 2.7.3.3-61、ステロイドの使用別に図 2.7.3.3-62、補体値別（C3 及び C4）に図 2.7.3.3-63 及び図 2.7.3.3-64 に示す。BEL110751 試験では、ベースラインに SELENA SLEDAI スコアが高値（10 点以上）の被験者又はステロイドを使用していた被験者は、24 週時にはプラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群で統計学的に有意に高い SRI レスポンダー率が認められ、52 週時まで持続を示した。更に BEL110751 試験では、抗 dsDNA 抗体陽性の被験者は、32 週時よりプラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群で SRI レスポンダー率の改善傾向が示されたが、ベリムマブの効果に抗 dsDNA 抗体別で大きな違いはないと考えられた。BEL110752 試験のプラセボ iv 群と 10 mg/kg-iv 群の比較においても、これらのサブグループでより早期かつ確実にベリムマブの効果が認められた。ベースラインに補体低値であった被験者においても、BEL110752 試験では SRI レスポンスが早期にあらわれたが、BEL110751 試験では同様の効果は認められなかった（2.7.3.3.3.4.1.）。

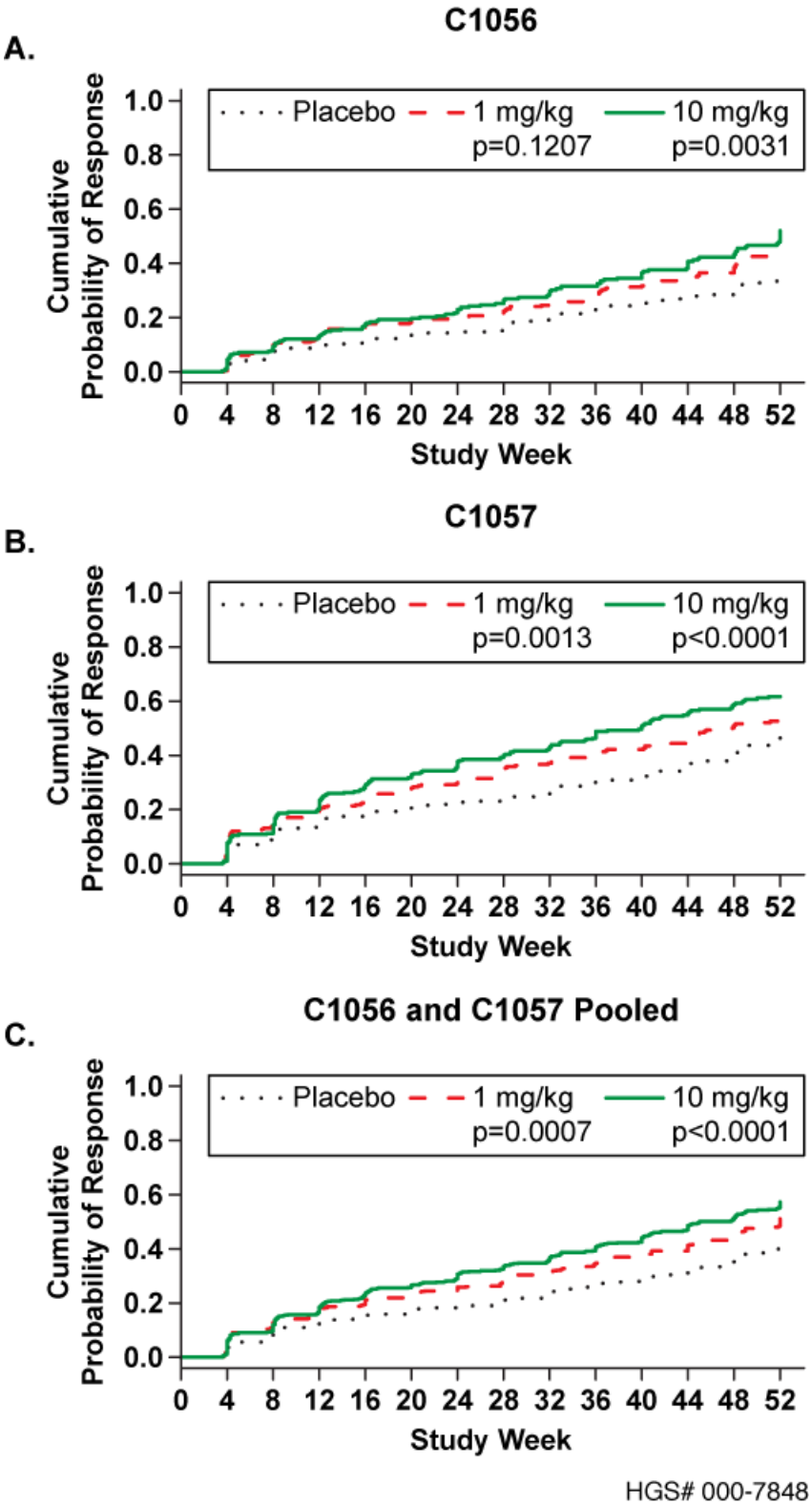


図 2.7.3.3-13　　52 週時まで持続する SRI レスポンスが初めに発現するまでの時間
（BEL110751 及び BEL110752 試験：MITT 集団）

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

52 週時の SRI レスポンスの持続期間

52 週時の SRI レスポンスの持続期間を表 2.7.3.3-41 に示す。この解析では、最初の SRI レスポンス（52 週時以前に発現）の持続期間（最長 52 週時まで）と定義した。また 52 週時にノンレスポンダーと判定された被験者の持続期間は 0 日とした。SRI レスポンスの持続期間はプラセボ iv 群と比べてベリムマブの各用量群で延長し、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（p=0.0021）、BEL110751 試験でも数値的にプラセボ iv 群より長かった（p=0.0614）。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 試験でそれぞれ 55 日間、73 日間及び 81 日間、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。

更に、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 週間を通してのレスポンスの持続期間も評価した（ノンレスポンダーを除外した解析）。BEL110752 試験の結果、ベリムマブの各用量群で持続期間はプラセボ iv 群より延長し、10 mg/kg-iv 群では有意に延長し（p=0.0194）、1 mg/kg-iv 群でも延長傾向が示された（p=0.0730）。BEL110751 試験では、ベリムマブの各用量群の持続期間はプラセボ iv 群よりやや長かったが、統計学的に有意な差には達しなかった。併合解析では、平均持続期間はプラセボ iv 群 173 日間、1 mg/kg-iv 群 196 日間（p=0.0465）、10 mg/kg-iv 群 204 日間（p=0.0060）であった。

上記の BEL110751 及び BEL110752 試験で認められた持続期間の差を考慮し、52 週時の SRI レスポンスの持続期間を 1 ヵ月単位で評価した（表 2.7.3.3-42）。その結果、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かった。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。6 ヵ月以上の持続を示した被験者は、24 週時より前に効果が発現した被験者となる。

表 2.7.3.3-42 に示す通り、1 ヵ月単位での 52 週時の SRI レスポンスの持続期間の評価においてベリムマブの各用量群はプラセボ iv 群と比べて併合解析で統計学的に有意な持続期間の延長を示した。このことから、ベリムマブの各用量群で SRI レスポンスの持続期間の延長作用が確認された。

表 2.7.3.3-41　52 週時の SRI レスポンスの持続期間（BEL110751 及び BEL110752 試験：MITT 集団）

SRI レスポンスの持続期間 [1]	BEL110751			BEL110752			BEL110751+BEL110752 併合		
	プラセボ iv 群	1 mg/kg-iv 群	10 mg/kg-iv 群	プラセボ iv 群	1 mg/kg-iv 群	10 mg/kg-iv 群	プラセボ iv 群	1 mg/kg-iv 群	10 mg/kg-iv 群
MITT 集団	N=275	N=271	N=273	N=287	N=288	N=290	N=562	N=559	N=563
平均値（SE）,日	54.76 (6.37)	73.39 (7.12)	81.12 (7.31)	79.11 (7.23)	106.16 (7.84)	124.13 (7.89)	67.19 (4.85)	90.28 (5.35)	103.28 (5.46)
p 値 [2]	-	0.0614	0.0055	-	0.0021	<0.0001	-	0.0007	<0.0001
52 週時の SRI レスポンダー	n=93	n=110	n=118	n=125	n=148	n=167	n=218	n=258	n=285
平均値（SE）,日	161.91 (12.98)	180.82 (11.44)	187.69 (10.78)	181.63 (11.25)	206.59 (9.62)	215.56 (8.32)	173.22 (8.51)	195.60 (7.40)	204.02 (6.65)
p 値 [2]	-	0.3106	0.1240	-	0.0730	0.0194	-	0.0465	0.0060

Data Source: IV-ISE T32, T32.1

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. SRI レスポンスの持続期間は、最初の SRI レスポンス（52 週時以前に発現）の持続期間（最長 52 週時まで）と定義した。

2. プラセボ iv 群とベリムマブの各用量群の比較は共変量で調整した ANCOVA モデルを用いた。個々の試験では、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）を共変量とした。併合解析では、共変量に試験を追加した。

表 2.7.3.3-42　52 週時の SRI レスポンスの持続期間：1 ヵ月単位（BEL110751 及び BEL110752 試験：MITT 集団）

SRI レスポンスの持続期間 [1]	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
2 ヵ月以上, n (%)	62 (22.5)	82 (30.3)	92 (33.7)	93 (32.4)	118 (41.0)	147 (50.7)	155 (27.6)	200 (35.8)	239 (42.5)
p 値 [2]	-	0.0406	0.0036	-	0.0329	<0.0001	-	0.0031	<0.0001
3 ヵ月以上, n (%)	60 (21.8)	77 (28.4)	86 (31.5)	83 (28.9)	115 (39.9)	135 (46.6)	143 (25.4)	192 (34.3)	221 (39.3)
p 値 [2]	-	0.0753	0.0102	-	0.0054	<0.0001	-	0.0011	<0.0001
4 ヵ月以上, n (%)	54 (19.6)	69 (25.5)	78 (28.6)	76 (26.5)	107 (37.2)	125 (43.1)	130 (23.1)	176 (31.5)	203 (36.1)
p 値 [2]	-	0.1030	0.0143	-	0.0059	<0.0001	-	0.0017	<0.0001
5 ヵ月以上, n (%)	47 (17.1)	59 (21.8)	70 (25.6)	68 (23.7)	99 (34.4)	115 (39.7)	115 (20.5)	158 (28.3)	185 (32.9)
p 値 [2]	-	0.1665	0.0143	-	0.0047	<0.0001	-	0.0023	<0.0001
6 ヵ月以上, n (%)	40 (14.5)	53 (19.6)	61 (22.3)	64 (22.3)	87 (30.2)	107 (36.9)	104 (18.5)	140 (25.0)	168 (29.8)
p 値 [2]	-	0.1189	0.0182	-	0.0309	0.0001	-	0.0079	<0.0001
7 ヵ月以上, n (%)	37 (13.5)	50 (18.5)	52 (19.0)	61 (21.3)	81 (28.1)	96 (33.1)	98 (17.4)	131 (23.4)	148 (26.3)
p 値 [2]	-	0.1103	0.0753	-	0.0558	0.0013	-	0.0127	0.0003
8 ヵ月以上, n (%)	32 (11.6)	46 (17.0)	50 (18.3)	53 (18.5)	72 (25.0)	87 (30.0)	85 (15.1)	118 (21.1)	137 (24.3)
p 値 [2]	-	0.0741	0.0279	-	0.0572	0.0012	-	0.0092	<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

52 週間で最も長い SRI レスポンスの持続期間の Cox 回帰分析を図 2.7.3.3-14 に示す。SRI レスポンスを示した被験者のみを対象に 52 週間のいずれかの時点で認められた最も長い SRI レスポンスの持続効果を評価した結果、両試験の 10 mg/kg-iv 群で統計学的に有意な延長効果が示された。申請用量である 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。

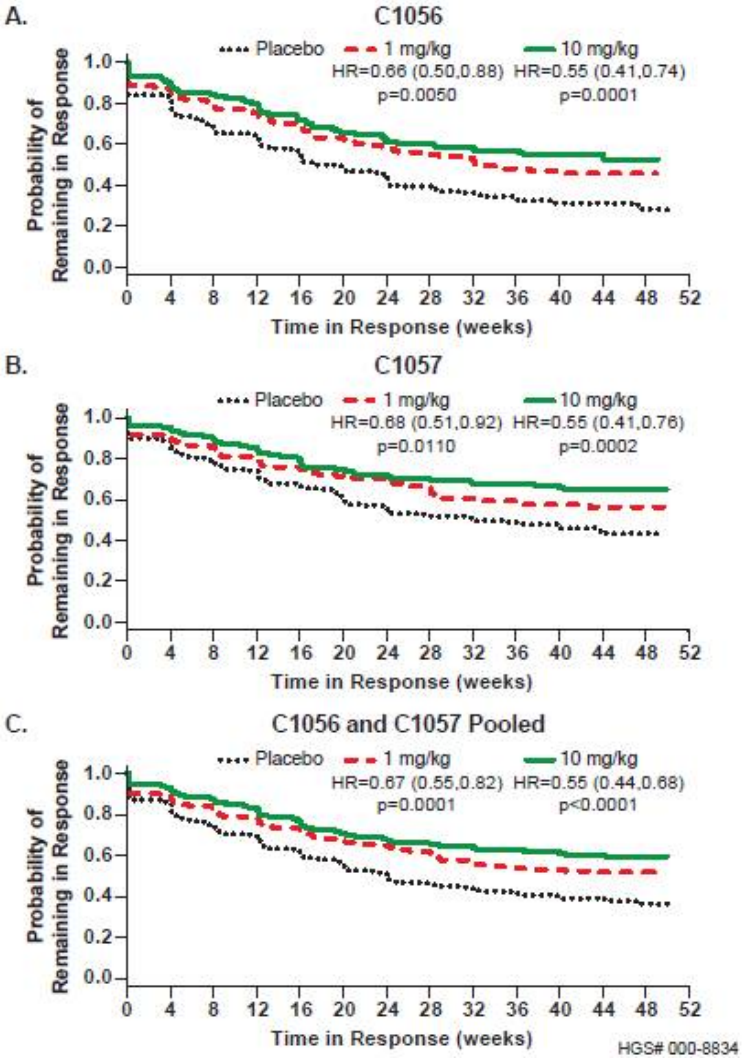


図 2.7.3.3-14　52 週間で最も長かった SRI レスポンスの持続期間の Cox 回帰分析（BEL110751 及び BEL110752 試験：MITT 集団のうち SRI レスポンダー）

Data Source: IV-SCE Figure 11
C1056: BEL110751 試験(中間解析結果), C1057: BEL110752 試験

更に、この SRI レスポンスの持続期間の延長効果は BEL110751 試験の 76 週時までのデータからも確認された（2.7.3.3.2.3.1.1.）。

SRI レスポンスを示した被験者を対象とした評価から、レスポンスの認められた時期にかかわらず、ベリムマブ 10 mg/kg 投与による持続期間の延長効果が一貫して示された。また、持続期間の延長効果は 1 mg/kg-iv 群においても認められた。

2.7.3.3.2.2.1.5.2. BEL113750 試験

BEL113750 試験では、SRI レスポンスが現れるまでの時間は評価していない。

SRI レスポンスの持続期間

SRI レスポンスの持続期間を表 2.7.3.3-43 に示す。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かった。また、日本人集団においても同様の結果が示された。

表 2.7.3.3-43 SRI レスポンスの持続期間：1 ヵ月単位（BEL113750 試験：MITT 集団）

SRI レスポンスの持続期間	日本人			全体（北東アジア人）		
	プラセボ iv 群 N=21 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=39 n (%)	p 値 [1]	プラセボ iv 群 N=226 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=451 n (%)	p 値 [1]
n	20	39	-	217	446	-
1 ヵ月以上	4 (20.0)	16 (41.0)	0.1490	74 (34.1)	206 (46.2)	0.0034
2 ヵ月以上	4 (20.0)	15 (38.5)	0.2392	68 (31.3)	195 (43.7)	0.0023
3 ヵ月以上	3 (15.0)	15 (38.5)	0.0793	66 (30.4)	183 (41.0)	0.0082
4 ヵ月以上	3 (15.0)	13 (33.3)	0.2161	60 (27.6)	172 (38.6)	0.0056
5 ヵ月以上	3 (15.0)	12 (30.8)	0.2240	56 (25.8)	156 (35.0)	0.0209
6 ヵ月以上	3 (15.0)	12 (30.8)	0.2240	50 (23.0)	142 (31.8)	0.0224
7 ヵ月以上	3 (15.0)	10 (25.6)	0.5106	45 (20.7)	131 (29.4)	0.0192
8 ヵ月以上	3 (15.0)	9 (23.1)	0.7337	38 (17.5)	120 (26.9)	0.0086
9 ヵ月以上	3 (15.0)	8 (20.5)	0.7337	36 (16.6)	102 (22.9)	0.0668
10 ヵ月以上	2 (10.0)	6 (15.4)	0.7040	29 (13.4)	78 (17.5)	0.2157
11 ヵ月以上	2 (10.0)	4 (10.3)	>0.9999	22 (10.1)	58 (13.0)	0.3118

Data source: BEL113750 CSR Table 2.22, Table 8.22
注: 被験者は複数のカテゴリーに含まれている。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

2.7.3.3.2.2.1.6. SRI5～10 解析の経時変化

2.7.3.3.2.2.1.6.1. BEL110751 及び BEL110752 試験

主要評価項目の Post-hoc 感度分析として、SELENA SLEDAI スコアの基準をより高く設定した 52 週時の SRI5～10 レスポンダー率を 2.7.3.3.2.2.1.2.1.で評価している。本項では、52 週間をわたっての SRI5～10 レスポンダー率の推移を検討した。なお、これらの評価にあたり、BEL110751 試験は個々の試験結果として中間解析結果を用いた。

52 週間をわたっての SRI5～10 レスポンダー率の推移の結果から、ベリムマブによる一貫した効果が示された。MITT 集団を対象とした SRI5（2.7.3.6.4. TA25.11）及び SRI6（2.7.3.6.4. TA25.12）の推移の検討から、併合解析の 10 mg/kg-iv 群でプラセボ iv 群と比べて統計学的に有意に高いレスポンダー率が 24～52 週時に示された。一方、1 mg/kg-iv 群で統計学的有意差が示された時点は 10 mg/kg-iv 群より遅く、結果の一貫性もやや劣っていた。個々の試験結果では、プラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群で統計学的に有意に高い SRI5 及び SRI6 のレスポンダー率が BEL110751 試験では 8、48 及び 52 週時に、BEL110752 試験では 16、28～52 週時に示された。

SELENA SLEDAI スコアの基準を更に引き上げた結果（SRI7～10）では、全体的に SRI レスポンダー率は低下するが、ベリムマブの各用量群のレスポンダー率はプラセボ iv 群より概ね高く、複数の評価時点で統計学的に有意な差が両試験のベリムマブの各用量群において示された（2.7.3.6.4. TA25.13、TA25.14、TA25.15、TA25.16）。

なお、この Post-hoc 感度分析は MITT 集団に加えベースライン時の SELENA SLEDAI スコアが各基準値（5～10 点）以上の部分集団でも実施している（2.7.3.6.4. TA25.18、TA25.19、TA25.20、TA25.21、TA25.22、TA25.23）。

2.7.3.3.2.2.1.6.2. BEL113750 試験

BEL113750 試験では、52 週時の SRI7 レスポンダー率を重要な副次評価項目として設定した。SRI7 レスポンダーの評価では、SRI レスポンダーの 3 つの構成要素のうち SELENA SLEDAI スコアの基準をベースラインから 7 点以上の改善に設定した。52 週時の SRI7 レスポンダー率を表 2.7.3.3-44 に、SRI7 レスポンダー率の推移を図 2.7.3.3-15 に示す。
BEL113750 試験において、52 週時の SRI7 レスポンダー率は、プラセボ iv 群（23.5%）と比べて 10 mg/kg-iv 群（32.4%）で高く、10 mg/kg-iv 群のオッズはプラセボ iv 群と比べて統計学的に有意に高かった（調整済みオッズ比 1.76、95%信頼区間：1.13～2.74、p=0.0116）。この結果は主要評価項目の結果と同様であった。

日本人集団では、52 週時の SRI7 レスポンダー率はいずれの群でも全体集団（北東アジア人）及び BEL110751 及び BEL110752 試験併合集団より低かった。しかし、日本人集団の 10 mg/kg-iv 群の SRI7 レスポンダー率はプラセボ iv 群より数値的に高く、この結果は全体集団（北東アジア人）での統計学的に有意な SRI7 の結果と同様であった。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 試験併合集団での結果との一貫性も確認された。

表 2.7.3.3-44　　52 週時の SRI7 レスポンダー率（BEL113750 試験及び 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	36	183	367	-	-
SRI7 レスポンダー, n (%)	2 (10.0)	5 (13.9)	43 (23.5)	119 (32.4)	78 (13.9)	123 (21.8)
プラセボ iv 群との差, %	-	3.89	-	8.93	-	7.97
プラセボ iv 群とのオッズ比 (95%CI)[2, 3]	-	1.45 (0.25, 8.26)	-	1.76 (1.13, 2.74)	-	1.90 (1.36, 2.65)
p 値 [2, 3]	-	0.6747	-	0.0116	-	0.0002

Data Source: BEL113750 CSR Table 2.15, Table 8.15, IV-ISE TA25.13
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. SELENA SLEDAI スコアがベースラインに 7 点未満の被験者は SRI7 レスポンダーとなる可能性がないため評価対象とはしなかった。
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。
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、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。

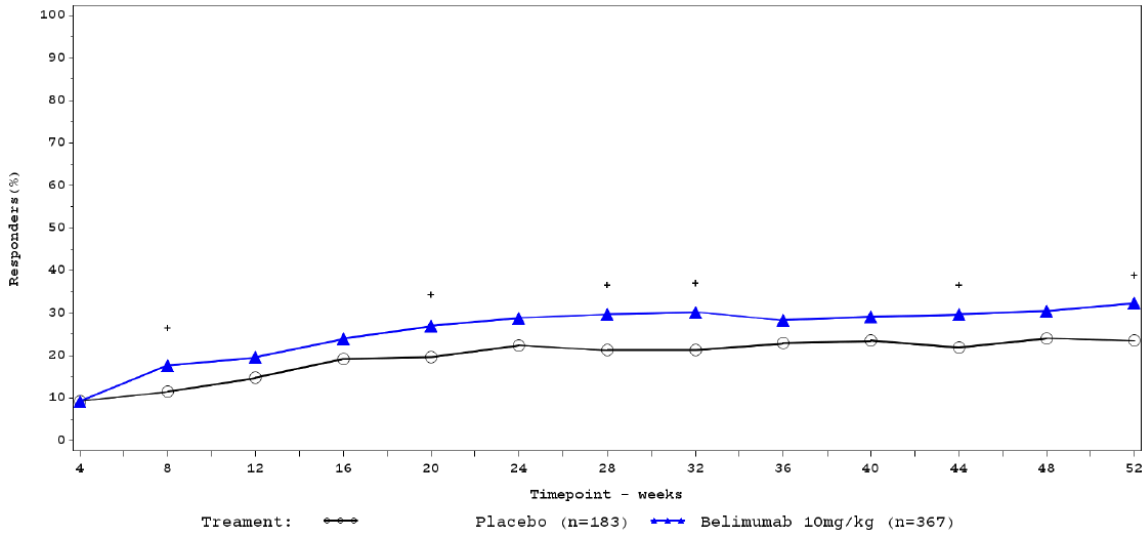


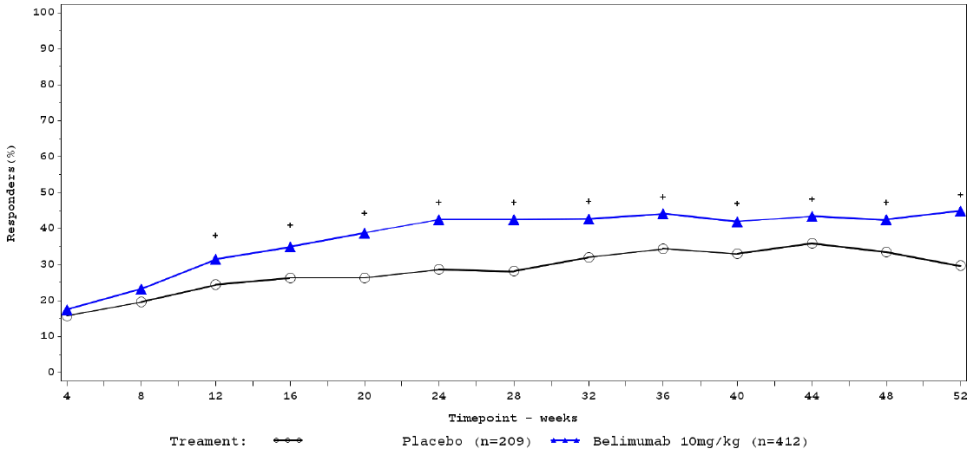
図 2.7.3.3-15　　SRI7 レスポンダー率の推移（BEL113750 試験：MITT 集団）

Data Source: BEL113750 CSR Figure 2.13
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（+: p<0.05）。共変量に投与群、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 の低値 vs. その他）を用いた。

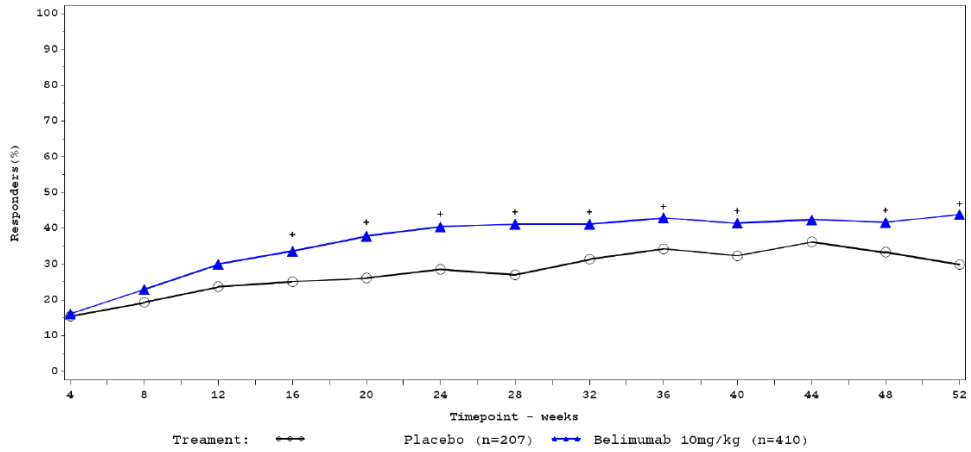
主要評価項目の感度分析（2.7.3.3.2.2.1.2.2.）に記載した通り、SRI レスポンスの特性を理解するため、SELENA SLEDAI スコアの基準をより高く設定（ベースラインから 5、6、8 点以上の改善に設定）した感度分析を行った。なお、この感度分析はベースライン時の SELENA SLEDAI スコアが各基準値（5、6、8 点）以上の部分集団を対象に実施した。

SRI5、SRI6、SRI8 レスポンダー率の推移を図 2.7.3.3-16 に示す。10 mg/kg-iv 群でプラセボ iv 群と比べて統計学的に有意に高いレスポンダー率が、12～52 週時（SRI5）、44 週時を除く 16～52 週時（SRI6）、32 週時及び 44～52 週時（SRI8）に示された。

<SRI5>



<SRI6>



<SRI8>

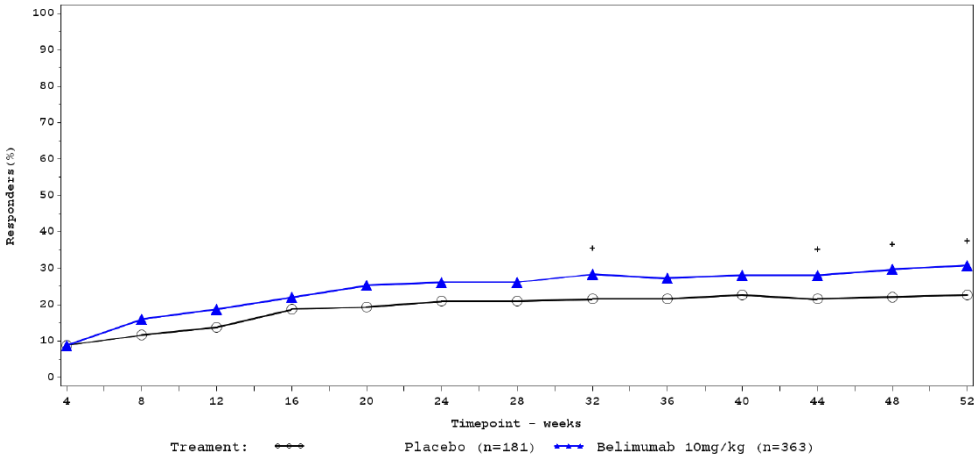


図 2.7.3.3-16　　SRI5、SRI6、SRI8 レスポンダー率の推移
（BEL113750 試験：MITT 集団）

Data Source: BEL113750 CSR Figure 2.14, Figure 2.15, Figure 2.16
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（+: p<0.05）。共変量に投与群、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 の低値 vs. その他）を用いた。

2.7.3.3.2.2.2. 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。SLE flare の発現割合は疾患活動性の亢進に伴い上昇する。SLE flare の発現抑制は、SLE 治療の目標となっている。SLE flare は、2.7.3.1.3.6.2.2.（その他の副次評価項目）に記載した 2 通りの定義［SFI で定義した Flare（SFI flare）及び BILAG で定義した Flare（BILAG flare）］を用いて評価した。更に腎炎 Flare（2.7.3.1.3.6.2.2.、その他の副次評価項目）についても評価した。

2.7.3.3.2.2.2.1. BEL110751 及び BEL110752 試験

SFI で定義した Flare

【最初に SFI flare（全ての SFI flare 及び重度の SFI flare）が発現するまでの時間】

52 週間において、最初に SFI flare（全ての SFI flare 及び重度の SFI flare）が発現するまでの時間を図 2.7.3.3-17 に示す。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。52 週間に重度の SFI flare が発現するリスクは、BEL110751 試験ではプラセボ iv 群と比べて 1 mg/kg-iv 群の方が統計学的に有意な低下を示し（調整済みハザード比 0.65、95%信頼区間：0.44～0.96、p=0.0282）、10 mg/kg-iv 群でもその傾向が認められた（調整済みハザード比 0.72、95%信頼区間：0.49～1.04、p=0.0807）[1]。BEL110752 試験では 10 mg/kg-iv 群でプラセボ iv 群と比べて統計学的に有意に発現リスクを低下させた（調整済みハザード比 0.57、95%信頼区間：0.39～0.85、p=0.0055）。併合解析では、52 週間における重度の SFI flare 発現のリスクはプラセボ iv 群と比べてベリムマブの各用量群で統計学的に有意に低下した［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］（2.7.3.6.4. T57.1、TE7.3_W76）。

BEL110751 試験では最初に SFI flare が発現するまでの時間（中央値）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が、BEL110752 試験及び併合解析ではベリムマブの各用量群でプラセボ iv 群と比べて統計学的に有意に発現リスクを低下させた［調整済みハザード比（95%信頼区間）：BEL110752 試験 1 mg/kg-iv 群 0.75（0.62～0.90）（p=0.0026）及び 10 mg/kg-iv 群 0.76（0.63～0.91）（p=0.0036）、併合解析 1 mg/kg-iv 群 0.82（0.72～0.94）（p=0.0034）及び 10 mg/kg-iv 群 0.84（0.74～0.96）（p=0.0120）］（2.7.3.6.4. T57、TE7.2.1_W76）。

【人年当たりの SFI flare 率】

人年当たりの SFI flare 率は、被験者間での比較を可能にするため、各被験者が発現した SFI flare の回数を曝露期間で調整して同一単位（人年）に変換した評価である。52 週間における人年当たりの SFI flare 率においても、同様の結果が示された（表 2.7.3.3-45）。BEL110751 試験では、人年当たりの SFI flare 率はプラセボ iv 群及びベリムマブの各用量群間で統計学的に有意な差は認められなかったが、ベリムマブの各用量群の方が数値的に良好

[1] 最終解析データ。なお、図 2.7.3.3-17 は中間解析データを用いて作成している。

であった。BEL110752 試験では、人年当たりの SFI flare 率はプラセボ iv 群（3.22）と比べて 1 mg/kg-iv 群（2.50）及び 10 mg/kg-iv 群（2.37）で統計学的に有意に少なかった（1 mg/kg-iv 群 p=0.0012、10 mg/kg-iv 群 p=0.0002）。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。BEL110752 試験では、10 mg/kg-iv 群の人年当たりの重度の SFI flare 率（0.59）においても、プラセボ iv 群（0.92）と比べて統計学的に有意に減少した（p=0.0381）。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。

【24～52 週時の期間の評価】

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 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（BEL110751 試験 p=0.0172、BEL110752 試験 p=0.0027）。1 mg/kg-iv 群についても BEL110752 試験では統計学的に有意な低下が示された（p<0.0001）。24～52 週時の重度の SFI flare の発現リスクは、ベリムマブの各用量群でプラセボ iv 群と比べて良好な結果が示され、統計学的有意差又はその傾向が示された（2.7.6. BEL110751 試験及び 2.7.3.6.4. TE7.4、TE7.5）。

更に人年当たりの SFI flare 率においても、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（表 2.7.3.3-45）。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。

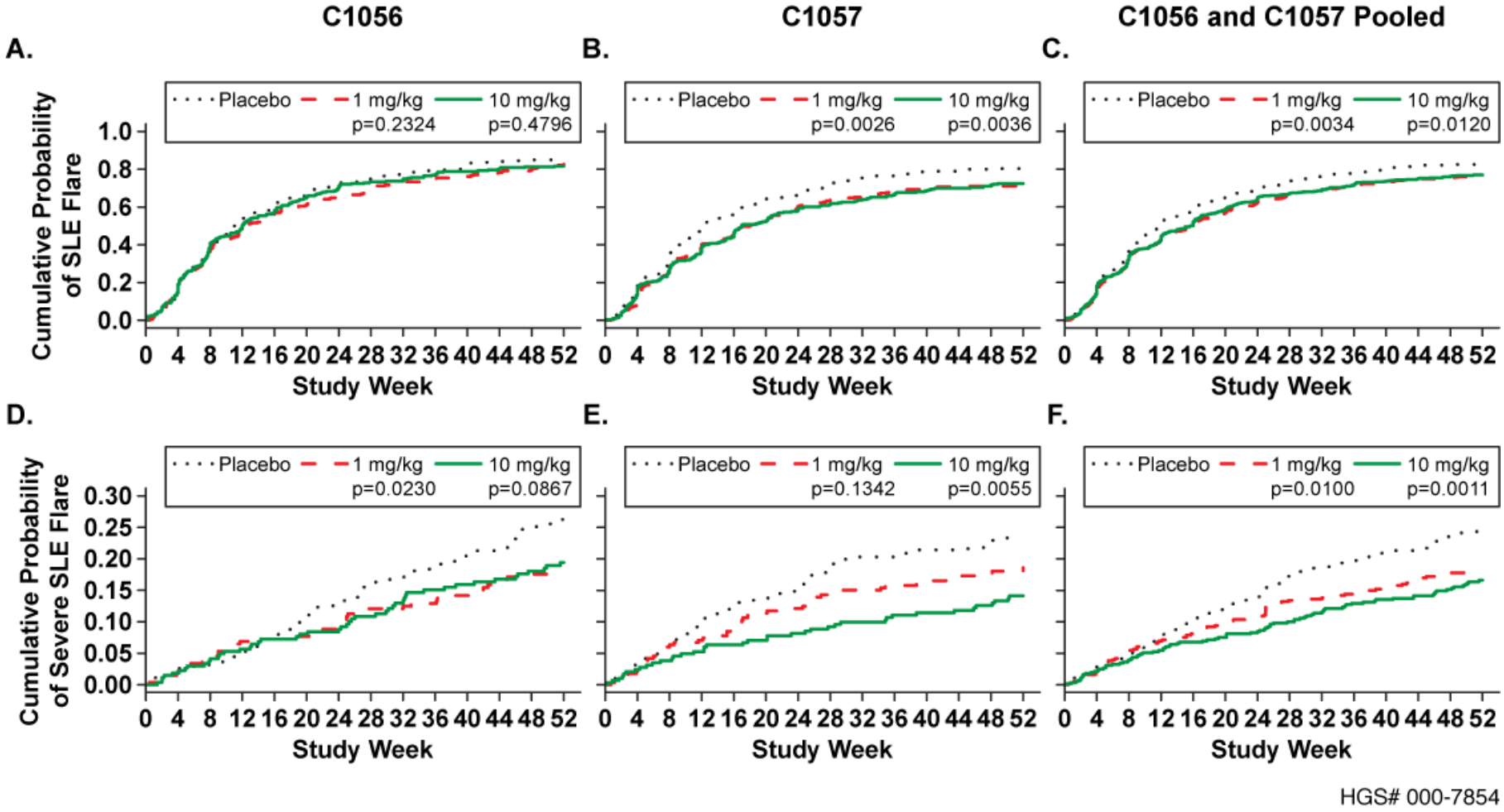


図 2.7.3.3-17　52 週間において、最初に SFI flare（全ての SFI flare 及び重度の SFI flare）が発現するまでの時間の Cox 回帰分析（BEL110751 及び BEL110752 試験：MITT 集団）

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

表 2.7.3.3-45　人年当たりの SFI flare 率（BEL110751 及び BEL110752 試験：MITT 集団）

平均値（SE）	BEL110751			BEL110752			BEL110751+BEL110752 併合		
	プラセボ iv 群 N=272	1 mg/kg-iv 群 N=267	10 mg/kg-iv 群 N=270	プラセボ iv 群 N=284	1 mg/kg-iv 群 N=286	10 mg/kg-iv 群 N=287	プラセボ iv 群 N=556	1 mg/kg-iv 群 N=553	10 mg/kg-iv 群 N=557
52 週間の人年当たりの SFI flare 率	3.80 (0.18)	3.34 (0.19)	3.42 (0.19)	3.22 (0.17)	2.50 (0.17)	2.37 (0.16)	3.51 (0.13)	2.90 (0.12)	2.88 (0.13)
p 値 [1]	-	0.0748	0.1406	-	0.0012	0.0002	-	0.0005	0.0002
52 週間の人年当たりの重度の SFI flare 率	1.10 (0.14)	0.94 (0.15)	1.00 (0.15)	0.92 (0.12)	0.80 (0.12)	0.59 (0.10)	1.01 (0.09)	0.86 (0.10)	0.79 (0.09)
p 値 [1]	-	0.4101	0.6087	-	0.3544	0.0381	-	0.2380	0.0754
平均値（SE）	プラセボ iv 群 N=228	1 mg/kg-iv 群 N=236	10 mg/kg-iv 群 N=230	プラセボ iv 群 N=246	1 mg/kg-iv 群 N=257	10 mg/kg-iv 群 N=264	プラセボ iv 群 N=473	1 mg/kg-iv 群 N=493	10 mg/kg-iv 群 N=493
24～52 週時の人年当たりの SFI flare 率 [2]	3.88 (0.25)	3.09 (0.21)	2.96 (0.22)	3.00 (0.24)	1.92 (0.18)	1.90 (0.15)	3.43 (0.18)	2.47 (0.14)	2.39 (0.13)
p 値 [1]	-	0.0122	0.0055	-	<0.0001	<0.0001	-	<0.0001	<0.0001
24～52 週時の人年当たりの重度の SFI flare 率 [2]	1.09 (0.20)	0.82 (0.17)	0.84 (0.16)	0.82 (0.18)	0.58 (0.14)	0.45 (0.10)	0.95 (0.13)	0.68 (0.11)	0.62 (0.09)
p 値 [1]	-	0.2166	0.3343	-	0.1851	0.0714	-	0.0830	0.0429

Data Source: IV-ISE TA54.1, TA54.2, TA55.1, TA55.2, BEL110751 FCSR TE7.14_W76, TE7.15_W76, TE7.16_W76, TE7.17_W76

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。

1. プラセボ iv 群とベリムマブの各用量群の比較は共変量で調整した ANCOVA モデルを用いた。個々の試験では、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）を共変量とした。併合解析では、共変量に試験を追加した。

2. 24 週時の 28 日前までに試験中止又は Treatment failure と判定されなかった被験者を評価対象とした。試験中止又は Treatment failure と判定された日より前に欠測となった場合、SFI flare 回数は 0 回とした。

なお、12 週間毎の 100 人年当たりの SFI flare 率の評価では、BEL110751 試験の 10 mg/kg-iv 群で 41～52 週時にプラセボ iv 群と比べて統計学的に有意な低下が示された（p=0.0157、中間解析結果）。BEL110752 試験では、Day 0～12 週時及び 41～52 週時にベリムマブの各用量群で統計学的に有意な低下が示された。併合解析でも、Day 0～12 週時、25～40 週時及び 41～52 週時にベリムマブの各用量群で統計学的に有意な低下が示された（2.7.3.6.4. T54）。

12 週間毎の 100 人年当たりの重度の SFI flare 率の評価では、BEL110752 試験の 10 mg/kg-iv 群で 13～24 週時にプラセボ iv 群と比べて統計学的に有意な低下が示された（p=0.0025）。併合解析では、1 mg/kg-iv 群の 13～24 週時（p=0.0196）、10 mg/kg-iv 群の 13～24 週時（p=0.0052）及び 25～40 週時（p=0.0406）にプラセボ iv 群と比べて統計学的に有意な 12 週間毎の 100 人年当たりの重度の SFI flare 率の低下が示された（2.7.3.6.4. T55）。

BILAG で定義した Flare

BILAG で定義した Flare（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）に基づき、最初に BILAG flare が発現するまでの時間を評価した結果、BEL110752 試験の 10 mg/kg-iv 群でプラセボ iv 群と比べて統計学的に有意な延長が示された（調整済みハザード比 0.58、95%信頼区間：0.41～0.81、p=0.0016）。併合解析でも同様の結果（調整済みハザード比 0.75、95%信頼区間：0.60～0.93、p=0.0103）が示された（2.7.3.6.4. T58）。BEL110751 試験ではプラセボ iv 群及び 10 mg/kg-iv 群間に有意な差は認められなかった。1 mg/kg-iv 群では統計学的に有意ではなかったものの、BEL110751 試験で良好な傾向が示され（調整済みハザード比 0.79、95%信頼区間：0.58～1.07、p=0.1335）（2.7.3.6.4. TE9.6_W76）、併合解析でも同様の傾向が示された（調整済みハザード比 0.83、95%信頼区間：0.67～1.04、p=0.1008）。BEL110752 試験ではプラセボ iv 群と 1 mg/kg-iv 群の差は認められなかった（2.7.3.6.4. T58）。なお、Flare 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 つ以上と定義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減された（調整済みハザード比 0.67、95%信頼区間：0.51～0.88、p=0.0036）（2.7.3.6.4. TA57.1）。

12 週間毎の 100 人年当たりの BILAG flare の評価において、プラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群のオッズは BEL110752 試験の 13～24 週時（p=0.0475）及び 25～40 週時（p=0.0157）に統計学的に有意な低下を示したが、BEL110751 試験では統計学的有意差は示されなかった。併合解析では、プラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群のオッズは 25～40 週時に統計学的に有意な低下が認められた（p=0.0167）（2.7.3.6.4. T56）。

BILAG flare の評価において、全体的にプラセボ投与と比較してベリムマブ 10 mg/kg 投与では発現が遅くなり、複数の期間で BILAG flare の割合が低下することが示された。また、1 mg/kg-iv 群と比べて、10 mg/kg-iv 群の方が良好な結果を示した。

2.7.3.3.2.2.2.2. BEL113750 試験

最初に重度 SFI flare が発現するまでの時間は、BEL113750 試験の重要な副次評価項目の 1 つであった。

SFI で定義した SLE flare（SFI flare）

【最初に SFI flare（全ての SFI flare 及び重度の SFI flare）が発現するまでの時間】

52 週間において、最初に重度 SFI flare が発現するまでの時間を表 2.7.3.3-46 及び図 2.7.3.3-18 に示す。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、日本人集団、全体集団（北東アジア人）、BEL110751+BEL110752 試験併合集団のいずれにおいても算出不能であった。BEL113750 試験では重度の SFI flare を発現した被験者を対象とした、最初に重度 SFI flare が発現するまでの時間（中央値）はプラセボ iv 群（113.0 日）と比べて 10 mg/kg-iv 群（85.5 日）の方が早かった。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。プラセボ iv 群に対して 10 mg/kg-iv 群の重度 SFI flare の発現リスクは低下を示した（調整済みハザード比 0.50、95%信頼区間：0.34～0.73、p=0.0004）。

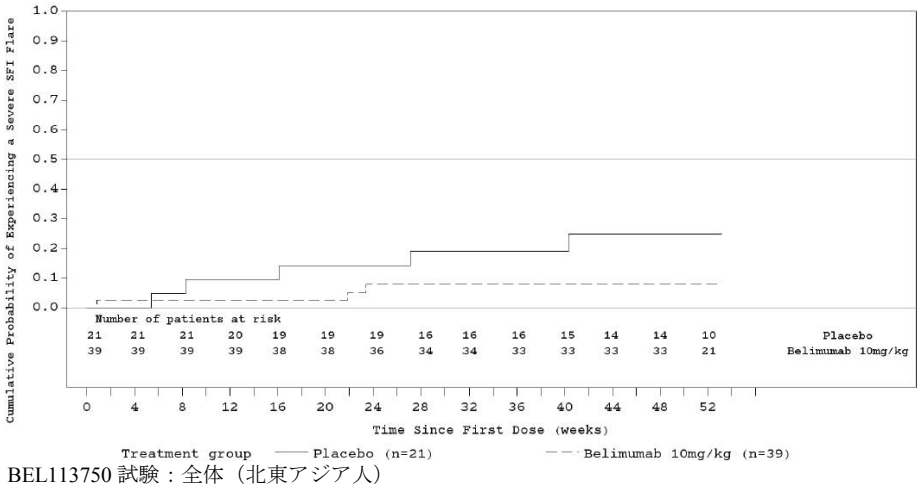
日本人集団では、重度の SFI flare を発現した被験者の割合は、プラセボ iv 群（23.8%）と比べて 10 mg/kg-iv 群（7.7%）の方が少なく、10 mg/kg-iv 群の重度 SFI flare の発現リスクはプラセボ iv 群と比べて低下を示した（未調整ハザード比 0.31、95%信頼区間：0.07～1.28、p=0.1047）。この日本人集団での結果は、全体集団（北東アジア人）での結果との一貫性がみられた。更に、日本人集団及び全体集団（北東アジア人）での結果と、BEL110751+BEL110752 試験併合集団での結果（調整済みハザード比 0.64、95%信頼区間：0.49～0.84、p=0.0011）との一貫性も確認された。

表 2.7.3.3-46　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（BEL113750 試験及び BEL110751+BEL110752 試験併合：MITT 集団）

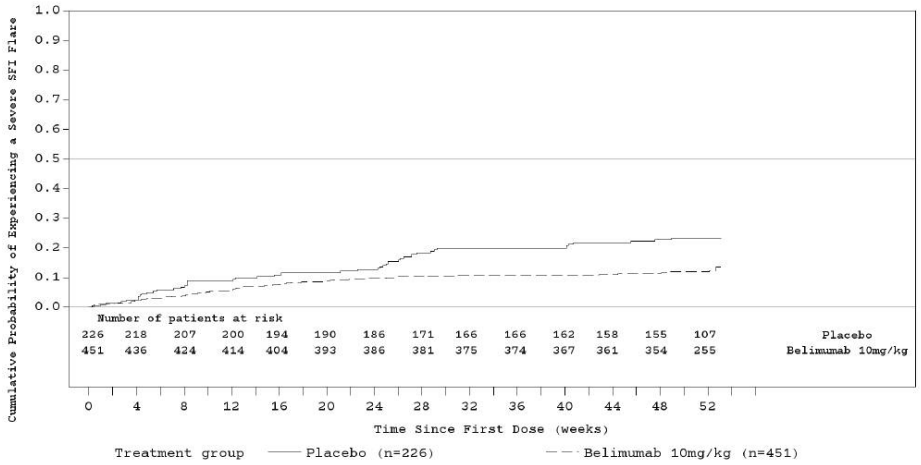
最初に重度の SFI flare が発現するまでの時間 [1]	BEL113750				BEL110751+BEL110752 併合	
	日本人		全体（北東アジア人）			
	プラセボ iv 群 N=21	10 mg/kg-iv 群 N=39	プラセボ iv 群 N=226	10 mg/kg-iv 群 N=451	プラセボ iv 群 N=562	10 mg/kg-iv 群 N=563
n (%)[2]	5 (23.8)	3 (7.7)	50 (22.1)	54 (12.0)	133 (23.7)	88 (15.6)
中央値 (25%点、75%点)[3,4]	NC (NC, NC)	NC (NC, NC)	NC (NC, NC)	NC (NC, NC)	- (1, 371)	- (1, 366)
プラセボ iv 群とのハザード比(95%CI)[5,6]	-	0.31 (0.07, 1.28)	-	0.50 (0.34, 0.73)	-	0.64 (0.49, 0.84)
p 値 [5,6]	-	0.1047	-	0.0004	-	0.0011

Data Source: BEL113750 CSR Table 2.21, Table 8.21, IV-ISE T57.1
NC=算出不能
1. SELENA SLEDAI スコアが 12 点超のみで該当した SFI flare は除外した。データは、52 週時以前の最後の来院時データを用いて打ち切りとした。死亡した被験者は、重度の SFI flare が発現していない場合は死亡日又は試験中止日（中止日が死亡日より前の場合）で打ち切りとした。最初に SFI flare が発現するまでの時間は「SFI flare 発現日-治験薬投与開始日+1 日」と定義した。
2. 52 週間に重度の SFI flare を発現した被験者の数（%）。ベースライン以降の重度の SFI flare を対象とした。
3. BEL113750 試験では重度の SFI flare を発現した被験者が少なく推定不能であった。
4. BEL110751+BEL110752 併合では一部の 25%点又は 75%点が算出不能であったため、範囲（最小値、最大値）を提示した。
5. BEL113750 試験は、ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群の比較に Cox 比例ハザードモデルを用いた。共変量にベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、国、ベースラインの補体値（C3 及び／又は C4 の低値 vs. その他）を用いた。日本人集団では、投与群のみを独立変数とした。
6. BEL110751+BEL110752 併合は、プラセボ iv 群とベリムマブの各用量群の比較に Cox 比例ハザードモデルを用いた。ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、ベースラインの尿蛋白（2 g/24 hr 未満 vs. 2 g/24 hr 以上）、人種（AIA vs. その他）及び試験を共変量とした。

BEL113750 試験：日本人



BEL113750 試験：全体（北東アジア人）



BEL110751+BEL110752 併合

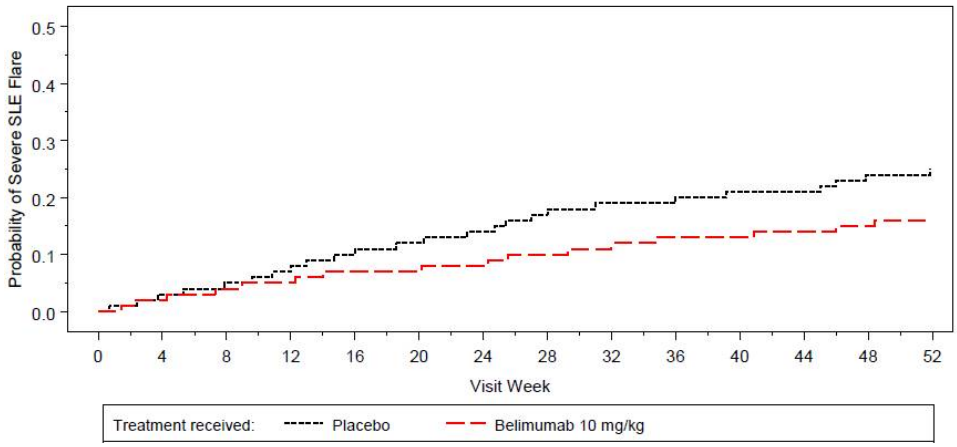


図 2.7.3.3-18　52 週間において、最初に重度の SFI flare が発現するまでの時間の Cox 回帰分析（BEL113750 試験及び BEL110751+BEL110752 試験併合：MITT 集団）

Data Source: BEL113750 CSR Figure 2.18, Figure 8.18, IV-ESA Figure 7

52 週間において、最初に SFI flare が発現するまでの時間を表 2.7.3.3-47 及び図 2.7.3.3-19 に示す。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 群で統計学的に有意に低下した（ハザード比 0.75、95%信頼区間：0.62～0.91、p=0.0033）。最初

に SFI flare が発現するまでの時間（中央値）は、プラセボ iv 群で 137.0 日及び 10 mg/kg-iv 群で 181.0 日であった。

日本人集団で最初に SFI flare が発現するまでの時間はプラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群の方が長く、発現リスクの低下が示された（未調整ハザード比 0.75、95%信頼区間：0.40～1.40、p=0.3653）。この結果は、全体集団（北東アジア人）（調整済みハザード比 0.75、95%信頼区間：0.62～0.91、p=0.0033）及び BEL110751+BEL110752 試験併合集団（調整済みハザード比 0.84、95%信頼区間：0.74～0.96、p=0.0120）での統計学的に有意な発現リスクの低下との一貫性がみられた。いずれの集団においても、最初に SLE flare が発現するまでの時間（中央値）はプラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群の方が長かった。

表 2.7.3.3-47　52 週間において、最初に SFI flare が発現するまでの時間（BEL113750 試験及び BEL110751+BEL110752 試験併合：MITT 集団）

最初に SFI flare が発現するまでの時間 [1]	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
n (%)[2]	16 (76.2)	27 (69.2)	168 (74.3)	301 (66.7)	458 (81.5)	420 (74.6)
中央値 (25%点、75%点)[3]	120.0 (80.0, 197.0)	153.0 (113.0, NC)	137.0 (57.0, 308.0)	181.0 (83.0, NC)	84 (40, 204)	110 (47, 309)
プラセボ iv 群とのハザード比(95%CI)[4,5]	-	0.75 (0.40, 1.40)	-	0.75 (0.62, 0.91)	-	0.84 (0.74, 0.96)
p 値 [4,5]	-	0.3653	-	0.0033	-	0.0120

Data Source: BEL113750 CSR Table 2.34, Table 8.34, IV-ISE T57
NC=算出不能
1. SELENA SLEDAI スコアが 12 点超のみで該当した SFI flare は除外した。データは、52 週時以前の最後の来院時データを用いて打ち切りとした。死亡した被験者は、SFI flare が発現していない場合は死亡日で打ち切りとした。最初に SFI flare が発現するまでの時間は「SFI flare 発現日-治験薬投与開始日+1 日」と定義した。
2. 52 週間に SFI flare を発現した被験者の数（%）。ベースライン以降の SFI flare を対象とした。
3. BEL113750 試験では SFI flare を発現した被験者が少なく推定不能であった。
4. BEL113750 試験は、ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群の比較に Cox 比例ハザードモデルを用いた。共変量にベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、国、ベースラインの補体値（C3 及び／又は C4 の低値 vs. その他）を用いた。日本人集団では、投与群のみを独立変数とした。
5. BEL110751+BEL110752 併合は、プラセボ iv 群とベリムマブの各用量群の比較に Cox 比例ハザードモデルを用いた。ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、ベースラインの尿蛋白（2 g/24 hr 未満 vs. 2 g/24 hr 以上）、人種（AIA vs. その他）及び試験を共変量とした。

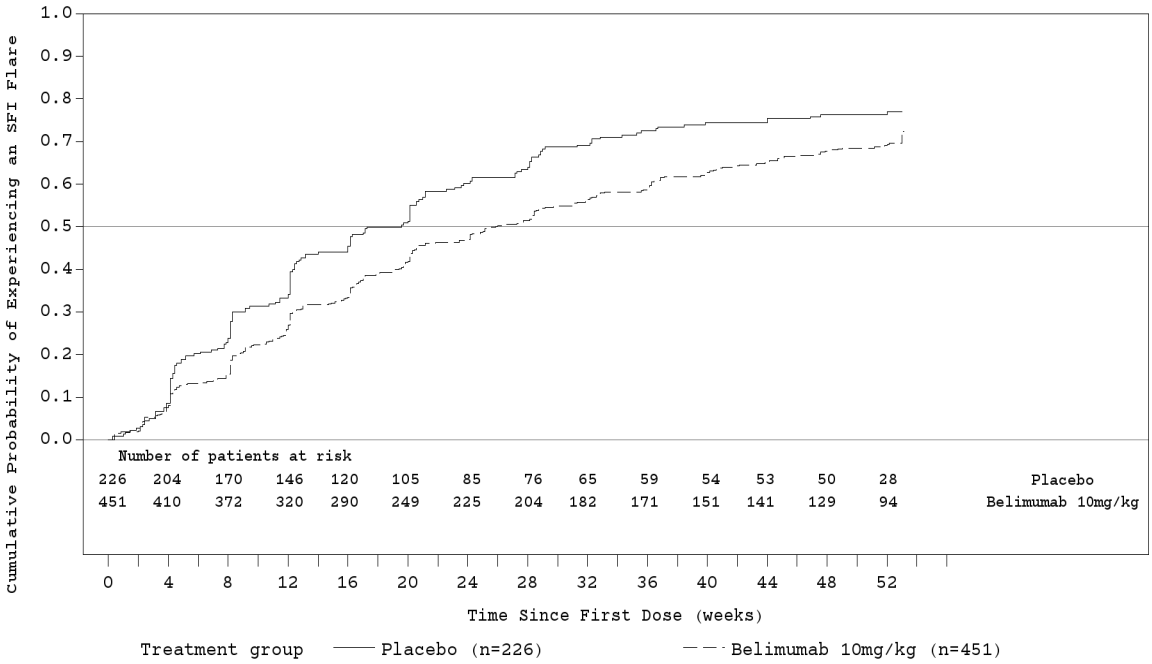


図 2.7.3.3-19　　52 週間において、最初に SFI flare が発現するまでの時間の Cox 回帰分析（BEL113750 試験：MITT 集団）

Data Source: BEL113750 CSR Figure 2.31

【人年当たりの SFI flare 率】

52 週間における人年当たりの SFI flare 率は、プラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群で 33%低下した（p<0.0001）。人年当たりの重度の SFI flare 率は、プラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群で 57%低下した（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）との一貫性がみられた。

表 2.7.3.3-48　人年当たりの SFI flare 率（BEL113750 試験及び 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=556	10 mg/kg-iv 群 N=557
試験の合計人年	17.1	36.4	193.8	408.9	NR	NR
52 週間の人年当たりの SFI flare 率 [1]						
SFI flare 発現回数	39	54	449	652	NR	NR
未調整の人年当たりの SFI flare 率 [2]	2.3	1.5	2.3	1.6	NR	NR
調整済みの人年当たりの SFI flare 率 [2]	2.4	1.5	2.6	1.7	NR	NR
プラセボ iv 群との調整済みの人年当たりの SFI flare 率比 [3,4](95%信頼区間)	-	0.61 (0.37, 1.00)	-	0.67 (0.57, 0.79)	-	NR
平均値 (SE)	NR	NR	NR	NR	3.51 (0.13)	2.88 (0.13)
最小二乗平均 (SE)[5]	NR	NR	NR	NR	4.42 (0.18)	3.79 (0.18)
プラセボ iv 群との差 (95% CI) [5]	-	NR	-	NR	-	-0.63 (-0.97, -0.30)
p 値 [3,4,5]	-	0.0515	-	<0.0001	-	0.0002
52 週間の重度の人年当たりの SFI flare 率 [1]						
重度の SFI flare 発現回数	6	4	74	74	NR	NR
未調整の人年当たりの重度の SFI flare 率 [2]	0.4	0.1	0.4	0.2	NR	NR
調整済みの人年当たりの重度の SFI flare 率 [2]	0.6	0.1	0.4	0.2	NR	NR
プラセボ iv 群との調整済みの人年当たりの重度の SFI flare 率比 [3,4](95%信頼区間)	-	0.21 (0.04, 1.28)	-	0.43 (0.26, 0.73)	-	NR
平均値 (SE)	NR	NR	NR	NR	1.01 (0.09)	0.79 (0.09)
最小二乗平均 (SE)[5]	NR	NR	NR	NR	1.71 (0.14)	1.48 (0.14)
プラセボ iv 群との差 (95% CI) [5]	-	NR	-	NR	-	-0.23 (-0.48, 0.02)
p 値 [3,4,5]	-	0.0912	-	0.0017	-	0.0754

Data Source: BEL113750 CSR Table 2.35, Table 2.36, Table 8.35, Table 8.36, IV-ISE TA54.1, TA55.1

NR=算出せず

1. BEL113750 試験は SELENA SLEDAI スコアが 12 点超のみで該当した重度の SFI flare は除外した。BEL110752 + BEL110751 併合は Day 28 以前に試験を中止していない、又は Teratment failure に該当していない被験者を対象とした。中止日又は Teratment failure 日より前に来院しなかった日は Flare 回数を 0 回とした。

2. BEL113750 試験は未調整の人年当たりの SFI flare 率又は重度の SFI flare 率は、分子を「SFI flare 回数又は重度の SFI flare 回数の合計」、分母を「試験の合計人年」として算出した。各被験者の観察期間（年）は分子を「試験の最後の来院日（又は treatment failure 日）-治験薬の投与開始日」、分母を 365.25 として算出した。

3. BEL113750 試験は負の二項回帰モデルを用いた。従属変数は SFI flare 又は重度の SFI flare 回数とし、調整因子は国、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）とした。モデルに Offset 変数として log[被験者の観察期間]（年）を加えることで、被験者の観察期間による調整も行った。

4. 日本人集団では従属変数は SFI flare 又は重度の SFI flare 回数とした。モデルの Offset 変数として log[被験者の観察期間]を加えることで、被験者の観察期間による調整も行った。
5. BEL110751+ BEL110752 併合は、プラセボ iv 群とベリムマブの各用量群の比較は共変量で調整した ANCOVA モデルを用いた（最小二乗平均の差の統計解析も含む）。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）、試験を共変量とした。

Aug 16 2017 14:14:57

BILAG で定義した Flare

BILAG で定義した Flare（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）に基づき、最初に BILAG flare が発現するまでの時間を評価した結果、BEL113750 試験ではプラセボ 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）（図 2.7.3.3-20）。なお、Flare を 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 1 つ以上と定義した場合でも全体的に同様の結果が示され、10 mg/kg-iv 群で発現リスクは統計学的に有意に低減された（調整済みハザード比 0.56、95%信頼区間 0.39～0.80、p=0.0013）（図 2.7.3.3-21）。

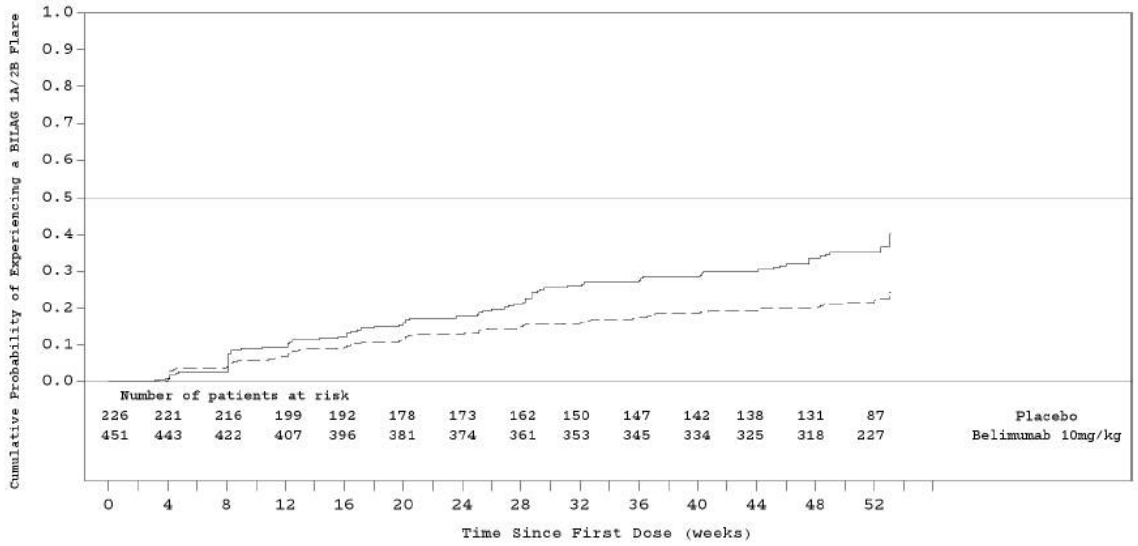


図 2.7.3.3-20　最初に BILAG 1A/2B flare が発現するまでの時間（BEL113750 試験：MITT 集団）

Data Source: BEL113750 CSR Figure 2.32
BILAG 1A/2B flare: 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

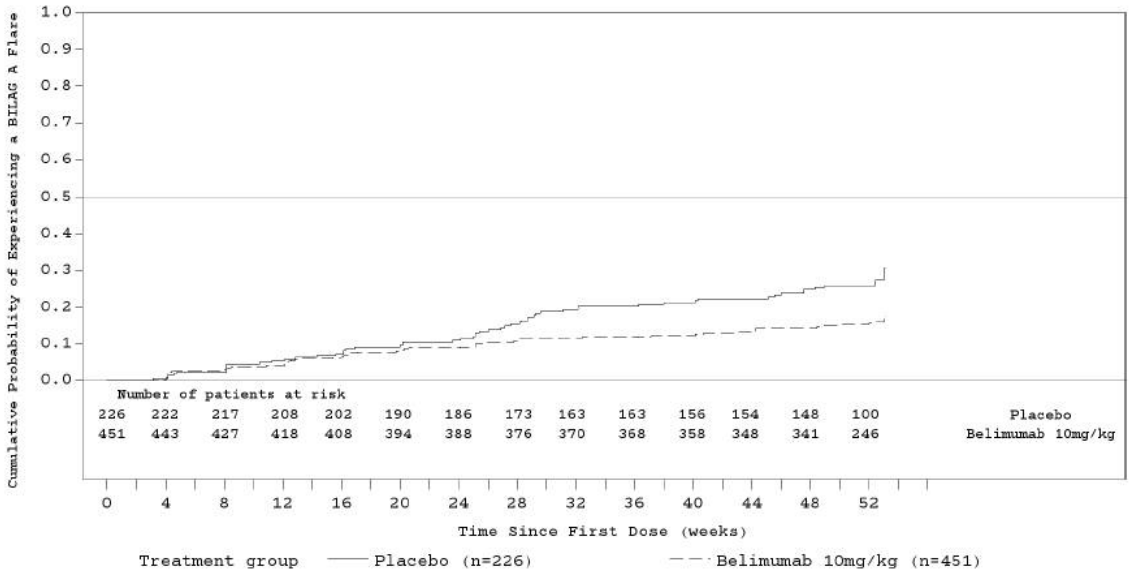


図 2.7.3.3-21　　最初に BILAG 1A flare が発現するまでの時間（BEL113750 試験：MITT 集団）

Data Source: BEL113750 CSR Figure 2.33
BILAG 1A flare: 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

2.7.3.3.2.2.3.　　ステロイドの投与量

SLE の治療薬は副作用、臓器障害及び合併症を伴うことが多い。特にステロイドは、SLE の症状安定を維持できる最低用量まで減量することが、日本だけでなく国際的にも重要な治療目標となっている。

各試験において、投与期間のステロイド投与量[2]は以下のように規定した（2.7.3.1.3.4.）。

- 24 週時まで（最初の半年間）：
  用量変更が可能（ただし 24 週時点の投与量は、ベースラインから 25%以内又は 5 mg/日以内の増量の範囲内であること）
- 24～44 週時（BEL110751 試験は 52～68 週時も同様）：
  ベースラインから 25%超又は 5 mg/日超の増量を禁止
- 44～52 週時（BEL110751 試験は 68～76 週時も同様）：
  ステロイドの新たな増量を禁止

24 週時（Day 168）以降に上記規定に違反した被験者は、主要評価項目（SRI レスポンダー率）の評価において Treatment failure と判定しノンレスポンダーとして取り扱った。試験の主要目的であるベリムマブによる SLE 疾患活動性の低下効果の検討に当たり、ステロイドの早期の減量や急激な減量は試験結果の解釈に影響を及ぼす可能性があり、また SLE flare を引き起こす恐れもあるため、治験実施計画書ではステロイドの漸減を義務づけなかった。ステロイドの減量は臨床症状に応じて行うこととし、疾患活動性の改善が 8 週間以上持続していない場合はステロイドを減量しないよう推奨した。

2　ステロイドの投与量は prednisone で換算した。

2.7.3.3.2.2.3.1. BEL110751 及び BEL110752 試験

40～52 週時を通してのステロイドの減量

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。

この評価項目は、SLE 患者における臨床的に意義のあるステロイドの減量基準[Fortin, 2008]に基づき設定した。また、52 週時の前 12 週間にわたってベースラインからの減量効果が持続していることを指標とした。BEL110752 試験において、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 1 mg/kg-iv 群で 20.6%であり、プラセボ iv 群（12.0%）と比べて有意に高かった（p=0.0252）。また、10 mg/kg-iv 群（18.6%）もプラセボ iv 群（12.0%）より数値的に高い割合を示した（p=0.0526）（表 2.7.3.3-49）。BEL110751 試験では、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、プラセボ iv 群（12.7%）と比べてベリムマブの各用量群（1 mg/kg-iv 群 19.2%、10 mg/kg-iv 群 17.5%）の方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。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は、BEL110751 試験では被験者全体の 45.9%（プラセボ iv 群 126 例、1 mg/kg-iv 群 130 例、10 mg/kg-iv 群 120 例）であり、BEL110752 試験の 69.4%（プラセボ iv 群 192 例、1 mg/kg-iv 群 204 例、10 mg/kg-iv 群 204 例）と比べて少なかった（表 2.7.3.3-17）。ステロイドの減量効果は両試験で同程度であったが、BEL110751 試験では評価対象となった被験者数が少なかったため統計学的な有意差の達成には限界があったと考えられる。表 2.7.3.3-49 に示すように、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及びプラセボ iv 群間で統計学的に有意な差が認められ、ステロイド減量の調整済みオッズ比は個々の試験と併合解析で同程度であった。

表 2.7.3.3-49　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+BEL110752 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
ステロイド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 [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)
プラセボ iv 群との差（%）	-	6.53	4.80	-	8.61	6.65	-	7.80	5.64
プラセボ iv 群とのオッズ比（95% CI）[2]	-	1.56 (0.78, 3.13)	1.34 (0.65, 2.74)	-	1.89 (1.08, 3.31)	1.75 (0.99, 3.08)	-	1.77 (1.15, 2.73)	1.57 (1.01, 2.45)
p 値 [2]	-	0.2081	0.4253	-	0.0252	0.0526	-	0.0097	0.0451
試験間相互作用の 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

ステロイドの減量及び増量の推移

ステロイドの投与量についてより広い観点で評価するため、ステロイドを 7.5 mg/日以下に減量した被験者の割合及び 7.5 mg/日超に増量した被験者の割合の推移を評価した（図 2.7.3.3-22）。この解析では、規定来院前に試験を中止した被験者及び／又は 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）、規定来院日の±28 日以内に来院しなかった被験者をノンレスポンダーとして取り扱った（Dropout = failure 解析）。これは、ステロイドの減量の評価時は減量できなかった被験者として取り扱い、ステロイドの増量の評価時は増量した被験者として取り扱うことを意味する。ただし、Dropout = failure 解析でノンレスポンダーとして取り扱った被験者をステロイド増量例として取り扱うことはステロイド増量の真の評価を反映したものではないと考えられたため、Post-hoc 解析として LOCF 解析も行った。LOCF 解析では、欠測した評価時点のデータとして評価時点の直近に得られた来院時のステロイド投与量で補完した。またこれらの解析ではベースラインのステロイド投与量で規定したサブグループを対象とするため、個々の試験データでは検出力が低下する。このため併合解析も重要な解析結果として評価した。

個々の試験において、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、試験期間のほとんどの時点でプラセボ iv 群と比べてベリムマブの各用量群の方が高かった。BEL110752 試験において、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数は、32 週時以降の複数来院時点で、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に多かった。また、BEL110752 試験でベースラインのステロイド投与量が 7.5 mg/日以下であったが 7.5 mg/日超に増量した被験者は、32 週時以降 10 mg/kg-iv 群で統計学的に有意に少なかった。

BEL110751 試験においては、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は示されなかったが、Dropout = failure 解析ではステロイドを減量した被験者はプラセボ iv 群と比べて 1 mg/kg-iv 群の方が試験期間を通して多く、ステロイドを増量した被験者は少なかった。また、LOCF 解析においてはプラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群の方が数値的にステロイドを増量した被験者は少なかった。

併合解析では、1 mg/kg-iv 群でステロイドを 7.5 mg/日以下に減量できた被験者の数が 28 週時以降にプラセボ iv 群と比べて統計学的に有意に増加した（10 mg/kg-iv 群では増加傾向がみられた）。一方、ステロイドを増量した被験者は、LOCF 解析において 28 週時以降 10 mg/kg-iv 群で統計学的に有意な減少を示した。なお、Dropout = failure 解析では統計学的有意差は認められなかった。

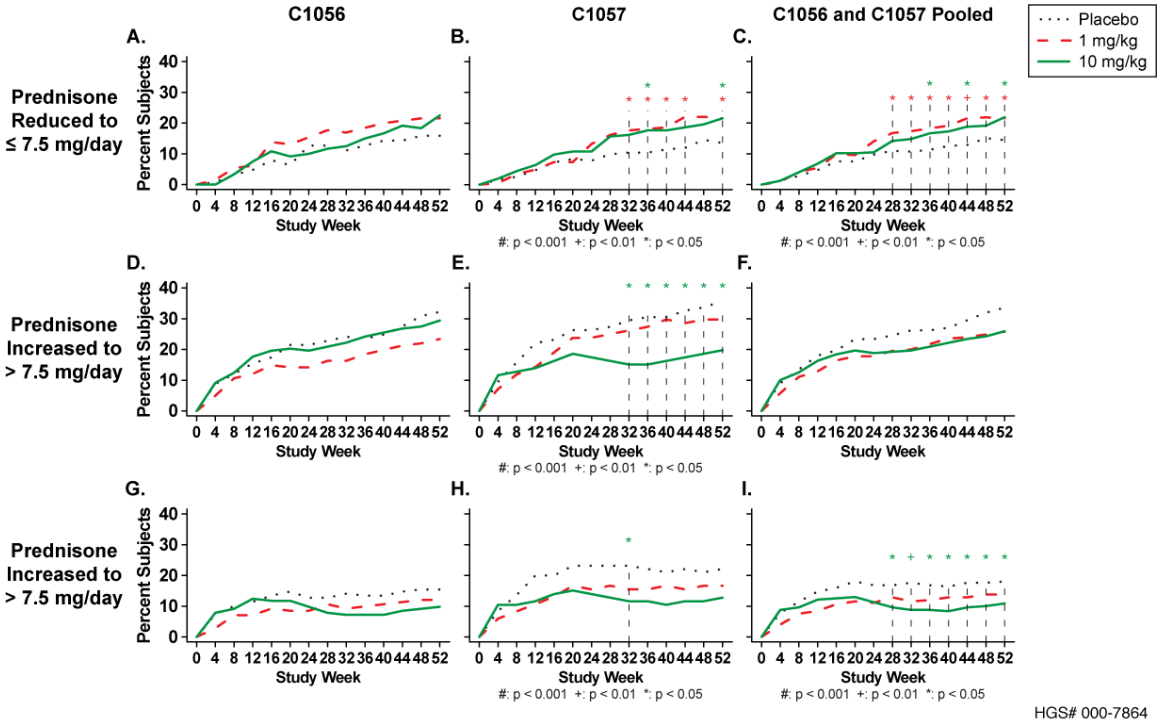


図 2.7.3.3-22　　ステロイドを 7.5 mg/日以下に減量した被験者の割合及び 7.5 mg/日超に増量した被験者の割合の推移（BEL110751 及び BEL110752 試験：MITT 集団）

Data Source: IV-SCE Figure 13
C1056: BEL110751 試験（中間解析結果）, C1057: BEL110752 試験
A/B/C: ステロイドを 7.5 mg/日以下に減量した被験者の割合（ベースラインのステロイド投与量が 7.5 mg/日超の被験者対象）。Dropout = failure 解析
D/E/F: ステロイドを 7.5 mg/日超に増量した被験者の割合（ベースラインのステロイド投与量が 7.5 mg/日以下の被験者対象）。Dropout = failure 解析
G/H/I: ステロイドを 7.5 mg/日超に増量した被験者の割合（ベースラインのステロイド投与量が 7.5 mg/日以下の被験者対象）。LOCF 解析
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。

ステロイド投与量のベースラインからの変化量

ベースラインからのステロイド投与量の変化量について MITT 集団全体を対象に評価した結果、10 mg/kg-iv 群では BEL110752 試験の 16～24 週時、32～40 週時、48 及び 52 週時、併合解析の 16、24、32、36 及び 48 週時のステロイド投与量が、プラセボ iv 群と比べて統計学的に有意な減少を示した（2.7.3.6.4. T64）。ベースラインのステロイド投与量が 7.5 mg/日を超えていた被験者でも、同様にステロイド投与量の変化量を評価した。その結果、10 mg/kg-iv 群では BEL110752 試験の 16、24 週時、32～40 週時及び 48 週時、併合解析の 16、32 及び 36 週時にプラセボ iv 群と比べて統計学的に有意な減少を示した（2.7.3.6.4. T63）。

なお、BEL110751 試験の上記解析の結果では、プラセボ iv 群及びベリムマブの各用量群間に統計学的に有意な差は認められなかった。

まとめ

ステロイド投与量に関する上記の結果から、プラセボ iv 群と比べてベリムマブの各用量群のステロイド減量効果は概ね高く、ベースライン時の用量を超える増量をした被験者の割

合は低かった。両試験の治験実施計画書ではステロイドの漸減は義務化せず、臨床症状に応じて治験責任医師の判断で行うこととした。更に、SLE の疾患管理を妨げ SLE flare を引き起こす恐れもあるため、ステロイドの急激な減量はしないよう推奨した。このような条件においてもステロイドの減量効果が認められた点は注目すべき点である。BEL110751 試験ではステロイドの減量に関して統計学的有意差が示されなかったが、ベースラインのステロイド投与量が 7.5 mg/日を超えていた被験者が少なかったことが理由と考えられる。ベースライン時の用量を超える増量をした被験者はベリムマブの各用量群の方がプラセボ iv 群より少なく、10 mg/kg-iv 群では統計学的に有意な差が認められた（LOCF 解析）。全般的な結果の考察から、ベリムマブの投与により、特にベースラインのステロイド投与量が 7.5 mg/日を超えていた被験者においてステロイドの減量は可能と考えられた。

2.7.3.3.2.2.3.2. BEL113750 試験

ステロイドを減量できた日数

BEL113750 試験では、主要な副次評価項目として、52 週間のうち、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を、Rank-ANCOVA モデルを用いて群間で来院毎に経時的に比較解析した。

52 週間のうち、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を図 2.7.3.3-23 及び表 2.7.3.3-50 に示す。BEL113750 試験において、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は、合計 536 例（プラセボ iv 群 184 例、10 mg/kg-iv 群 352 例）であった（表 2.7.3.3-18）。これらの被験者が、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%点、75%点）：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］。各群で約 60%の被験者が、減量した日数は 0 日であった。

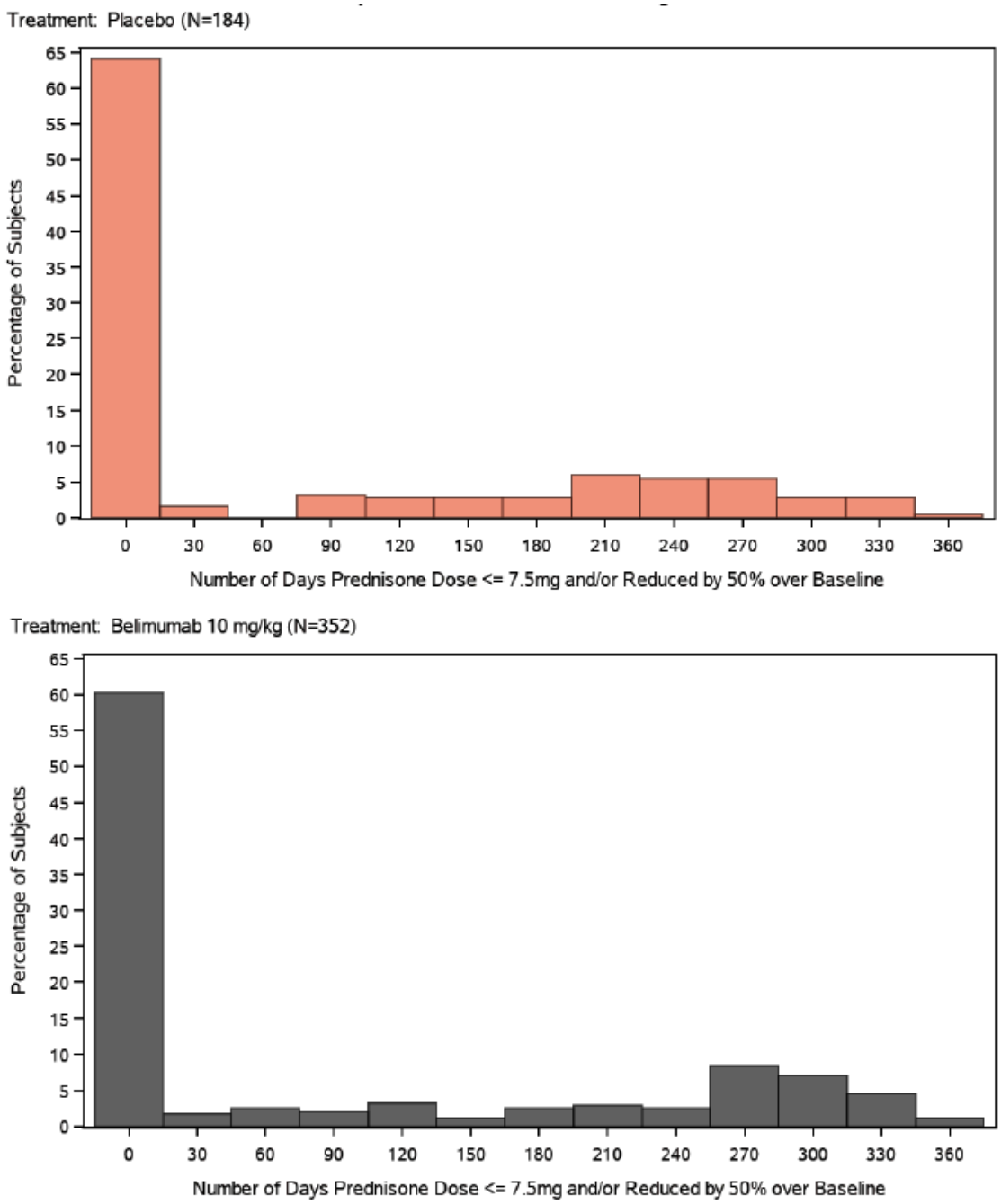


図 2.7.3.3-23　ステロイドの投与量が 7.5 mg/日以下、及び／又はベースラインから 50%以下に減量した日数の分布（BEL113750 試験：MITT 集団のうちベースラインのステロイド投与量が 7.5 mg/日以上の被験者）

Data source: BEL113750 CSR Figure 2.53

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。BEL110752 試験においては、10 mg/kg-iv 群でプラセボ iv 群と比べて 52 週間のうち、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統計学的有意な改善が認められ、異なる統計手法（最小二乗平均に重点を置くパラメトリック解析）を用いてはいるが BEL113750 試験の全体集団（北東アジア人）の結果と一貫していた。

表 2.7.3.3-50　52 週間のうち、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（BEL113750、BEL110751 及び BEL110752 試験：MITT 集団）

	BEL113750				BEL110751		BEL110752	
	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=126	10 mg/kg-iv 群 N=120	プラセボ iv 群 N=192	10 mg/kg-iv 群 N=204
ベースラインのステロイド投与量が 7.5 mg/日超の被験者, n	14	23	184	352	126	120	192	204
52 週時, n	14	23	184	352	126	120	192	204
平均値(SD)[1] 又は(SE)[1]	36.6 (77.98)	20.8 (57.98)	75.3 (112.33)	89.3 (125.47)	51.48 (8.08)	55.00 (8.71)	44.22 (6.43)	71.62 (7.32)
中央値 [2]	0.0	0.0	0.0	0.0	0.00	0.00	0.00	0.00
範囲	0, 253	0, 197	0, 365	0, 364	0.00, 334.00	0.00, 326.00	0.00, 355.00	0.00, 356.00
25%点, 75%点	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 172.0	0.0, 213.5	-	-	-	-
最小二乗平均値(SE)[3]	-	-	-	-	59.26 (13.32)	63.94 (12.64)	45.28 (9.80)	69.85 (9.68)
プラセボとの差(95%CI)	-	-	-	-	-	4.68(-19.57,28.93)	-	24.57 (5.15, 43.99)
p 値 [2, 3]	-	0.7027	-	0.0288	-	0.7046	-	0.0132

Data Source: BEL113750 CSR Table 2.20, Table 8.20, BEL110751 FCSR TE12.5_W76, BEL110752 CSR Table TE12.5

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。

注: 試験を中止した被験者及び／又は Treatment failure と判断された被験者は、中止日又は Treatment failure 日の早い方のいずれか以降は 7.5 mg/日を超える増量及び減量なしと取り扱った。

1. BEL113750 試験は未調整平均値（SD）、BEL110751 及び BEL110752 試験は平均値（SE）。

2. BEL113750 試験はベリムマブ 10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群を比較した Rank-ANCOVA モデルを用いた。共変量は投与群、国、ベースラインのステロイド投与量、SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、補体値（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。

3. BEL110751 及び BEL110752 試験は、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 10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群を比較した ANCOVA モデルを用いた。

ステロイド投与量のベースラインからの変化

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を表 2.7.3.3-51 に、ステロイド投与量のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.3.3-24 に示す。ステロイド投与量は 52 週間を通して両群で低下したが、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。

日本人集団では、52 週時のステロイド投与量の変化率（中央値）は両群で 0.00%であったが、変化率（平均値）ではプラセボ iv 群で 2.26%及び 10 mg/kg-iv 群で-5.58%であった。全体集団（北東アジア人）及び BEL110752 試験では、52 週時にプラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群でベースラインからのステロイド減量が示された。しかし BEL110751 試験では BEL110752 試験と同様の結果は得られなかった。

表 2.7.3.3-51　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（BEL113750、BEL110751 及び BEL110752 試験：MITT 集団）

	BEL113750				BEL110751		BEL110752	
	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=276	10 mg/kg-iv 群 N=278	プラセボ iv 群 N=276	10 mg/kg-iv 群 N=278
1 日当たりのステロイド投与量								
ベースライン値, n	21	39	226	451	212	200	276	278
平均値(SD)[1] 又は(SE)[1]	11.49 (6.577)	9.83 (5.229)	17.15 (10.816)	16.03 (10.656)	12.20 (0.57)	11.41 (0.50)	12.39 (0.46)	13.79 (0.56)
中央値 (範囲)	10.00 (3.0, 30.0)	9.00 (5.0, 35.0)	15.00 (0.0, 40.0)	12.50 (0.0, 60.0)	10.00 (2.50, 40.00)	10.00 (1.00, 40.00)	10.00 (1.25, 40.00)	10.00 (1.07, 60.00)
ベースラインからの変化率								
52 週時, n	14	34	170	369	152	157	220	231
平均値(SD)[1] 又は(SE)[1]	2.26 (39.521)	-5.58 (11.970)	-18.89 (46.489)	-22.48 (53.453)	-4.32 (4.63)	2.37 (12.88)	-9.72 (2.12)	-19.12 (2.46)
中央値 (範囲)	0.00 (-60.0, 100.0)	0.00 (-41.7, 7.1)	-11.01 (-100.0, 281.0)	-16.67 (-100.0, 685.7)	0.00 (-100.0, 300.00)	0.00 (-100.0, 1937.8)	0.00 (-100.0, 100.00)	0.00 (-100.0, 166.67)
最小二乗平均値(SE)[2]	2.26 (6.235)	-5.58 (4.001)	-23.84 (4.093)	-29.97 (3.341)	NA	NA	NA	NA
プラセボとの差 (95%CI)[2]	-	-7.85 (-22.76, 7.06)	-	-6.12 (-14.11, 1.86)	-	NA	-	NA
p 値 [2, 3]	-	0.2949	-	0.1327	-	0.6730	-	0.0009

Data Source: BEL113750 CSR Table 2.48, Table 8.48, BEL110751 FCSR TE12.2_W76, BEL110752 CSR TE12.2

NA：該当せず

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 試験は未調整平均値（SD）、BEL110751 及び BEL110752 試験は平均値（SE）。
2. BEL113750 試験はベリムマブ 10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群を比較した ANCOVA モデルを用いた。共変量に投与群、国、ベースラインのステロイド投与量、SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、補体値（C3 及び／又は C4 の低値 vs. その他）を用いた。日本人集団では、投与群のみを独立変数とした。
3. BEL110751 及び BEL110752 試験は、10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群との比較に Wilcoxon の順位和検定を用いた。

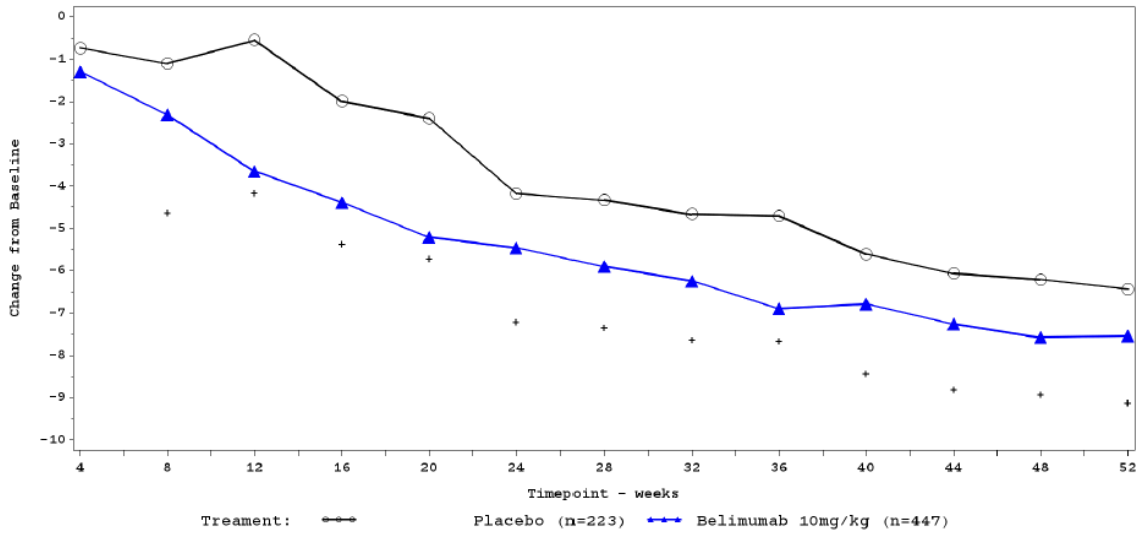


図 2.7.3.3-24　　ステロイド投与量のベースラインからの変化量の推移（調整済み平均値）（BEL113750 試験：MITT 集団）

Data Source: BEL113750 CSR Figure 2.36
+：p<0.05
プラセボ iv 群と 10 mg/kg-iv 群の比較には ANCOVA モデルを用いた。共変量に投与群、国、ベースラインのステロイド投与量、SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、補体値（C3 及び／又は C4 の低値 vs. その他）を用いた。

ステロイドの減量及び増量

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（調整済みオッズ比 1.68、95%信頼区間：0.95～2.96、p=0.0721）（表 2.7.3.3-52）。

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 2.7.3.3-52　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 及び BEL110752 試験併合：MITT 集団）

	BEL113750				BEL110752 + BEL110751 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
ステロイドがベースラインに 7.5 mg/日を超えていた被験者, n	14	23	184	352	318	324
ステロイド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, n (%)	0	2 (8.7)	20 (10.9)	55 (15.6)	39 (12.3)	58 (17.9)
プラセボ iv 群との差, %	-	8.70	-	4.76	-	5.64
プラセボ iv 群とのオッズ比(95%CI)[1,2]	-	NA	-	1.68 (0.95, 2.96)	-	1.57 (1.01, 2.45)
p 値 [1,2]	-	NA	-	0.0721	-	0.0451

Data Source: BEL113750 CSR Table 2.52, Table 8.52, IV-ISE T59, T22

NA：該当せず

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。

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、52 週時にステロイド投与量を 7.5 mg/日以下に減量できた被験者の割合を表 2.7.3.3-53 に示す。ステロイド投与量を 7.5 mg/日以下に減量できた被験者の割合に群間で差は認められなかった。

同様に、日本人集団においてもステロイド投与量を 7.5 mg/日以下に減量できた被験者の割合に群間で差は認められなかった。

表 2.7.3.3-53　52 週時にステロイド 1 日平均投与量を 7.5 mg/日以下に減量できた被験者の割合（BEL113750 試験、BEL110751 及び 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
ステロイドがベースラインに 7.5 mg/日を超えていた被験者, n	14	23	184	352	318	324
ステロイドを 7.5 mg/日以下に減量できた被験者, n (%)	2 (14.3)	3 (13.0)	28 (15.2)	68 (19.3)	46 (14.5)	71 (21.9)
プラセボ iv 群との差, %	-	-1.24	-	4.10	-	7.45
プラセボ iv 群とのオッズ比(95%CI)[1,2]	-	0.90 (0.13, 6.18)	-	1.46 (0.89, 2.41)	-	1.67 (1.11, 2.53)
p 値 [1,2]	-	0.9147	-	0.1366	-	0.0140

Data Source: BEL113750 CSR Table 2.53, Table 8.53, IV-ISE T61, T22

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。

注: BEL110751+BEL110752 試験併合では試験を中止した被験者及び／又は Treatment failure と判断された被験者は、中止日又は Treatment failure 日の早い方のいずれか以降は減量できなかったとして取り扱った。

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、国、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 試験併合は 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。

52 週時にステロイド投与量をベースラインの 7.5 mg/日以下から 7.5 mg/日超に増量した被験者の割合を表 2.7.3.3-54 に示す。ステロイド投与量をベースラインの 7.5 mg/日以下から 7.5 mg/日超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 2.7.3.3-25）。52 週時にステロイドを 7.5 mg/日超に増量した被験者の割合は、10 mg/kg-iv 群（10.1%）と比べてプラセボ iv 群（28.6%）で統計学的に有意に高かった（95%信頼区間：0.10～0.71、p=0.0075）。

10 mg/kg-iv 群でベースラインにステロイド投与量が低用量（7.5 mg/日以下）であった被験者の割合は、全体集団（北東アジア人）（22.0%）と比べて日本人集団（41.0%）及び BEL110751+BEL110752 試験併合集団（42.5%）で高かった（表 2.7.3.3-18）。ベースラインに低用量（7.5 mg/日以下）のステロイド投与を受けていた日本人集団（プラセボ iv 群 7 例、10 mg/kg-iv 群 16 例）のうち、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 3 例（42.9%）であった。ステロイド投与量をベースラインの 7.5 mg/日以下から 7.5 mg/日超に増量した被験者の割合の 52 週間における推移は、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（図 2.7.3.3-25）。全体集団（北東アジア人）及び BEL110751+BEL110752 試験併合集団のいずれも、52 週時にステロイドを 7.5 mg/日超に増量した被験者の割合は、10 mg/kg-iv 群と比べてプラセボ iv 群で統計学的に有意に高かった（表 2.7.3.3-54）。

表 2.7.3.3-54　52 週時にステロイド投与量をベースラインの 7.5 mg/日以下から 7.5 mg/日超に増量した被験者の割合（BEL113750 試験、BEL110751 及び BEL110752 試験併合：MITT 集団）

	BEL113750				BEL110751+BEL110752 併合 [1]	
	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
ベースラインに 7.5 mg/日以下の被験者, n	7	16	42	99	244	239
7.5 mg/日超に増量した被験者, n (%)	3 (42.9)	0	12 (28.6)	10 (10.1)	44 (18.0)	26 (10.9)
プラセボ iv 群との差, %	-	-42.86	-	-18.47	-	-7.15
プラセボ iv 群とのオッズ比 (95%CI)[2, 3]	-	NA	-	0.27 (0.10, 0.71)	-	0.58 (0.34, 0.98)
p 値 [2, 3]	-	NA	-	0.0075	-	0.0438

Data Source: BEL113750 CSR Table 2.54, Table 8.54, IV-ISE TA62.1, T22

NA：該当せず

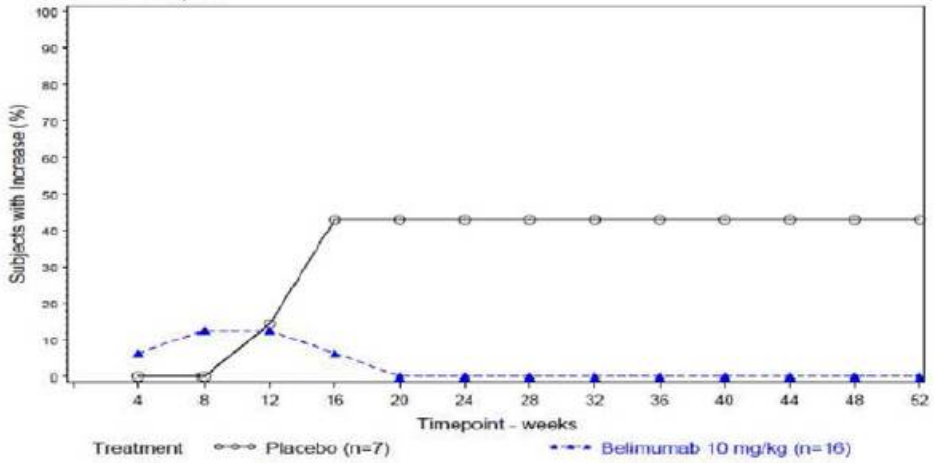
注: 1 日当たりの平均ステロイド投与量（mg/日）は Prednisone 量で換算した。

1. BEL110751+BEL110752 試験併合は、評価時点前に試験を中止又は Treatment failure と判断された場合、以降のデータを LOCF で補完した。

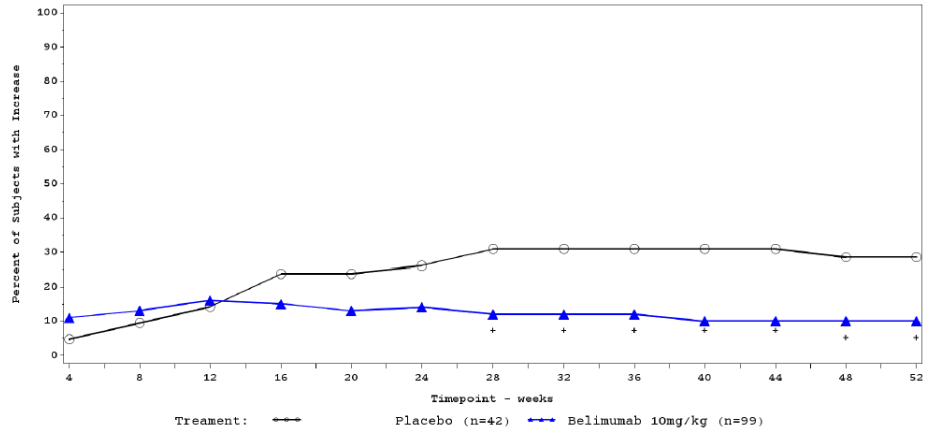
2. BEL113750 試験は 10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群の比較にロジスティック回帰分析を用いた。共変量に投与群、国、ベースラインのステロイド投与量、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）及び補体値（C3 及び／又は C4 の低値 vs. その他）を用いた。日本人集団では、投与群のみを独立変数とした（オッズ比、95%信頼区間、p 値は収束の問題から提示していない）。

3. BEL110751+BEL110752 試験併合は、10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群の比較にロジスティック回帰分析を用いた。共変量は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）、人種（AIA vs. その他）及び試験とした。

BEL113750 試験：日本人



BEL113750 試験：全体（北東アジア人）



BEL110751 及び BEL110752 試験併合

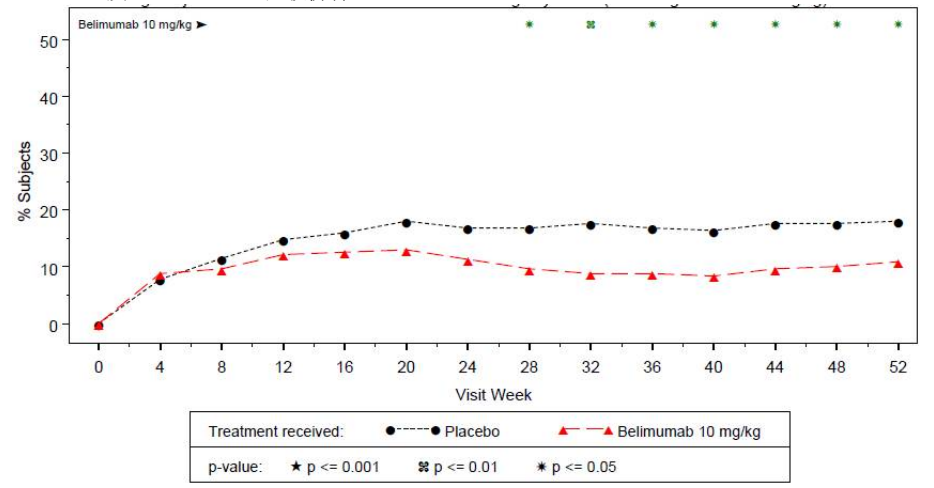


図 2.7.3.3-25　ステロイド投与量をベースラインの 7.5 mg/日以下から 7.5 mg/日超に増量した被験者の割合の推移（BEL113750 試験、BEL110751 及び BEL110752 試験併合：MITT 集団)

Data Source: BEL113750 CSR Figure 2.41, IV-ESA Figure 6
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。
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）、ベースラインのステロイド投与量を共変量として、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）、人種（AIA vs. その他）、試験、ベースラインのステロイド投与量を共変量として、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。

ステロイドの累積投与量

BEL113750 試験では、52 週間のステロイドの累積投与量も評価した（表 2.7.3.3-55）。52 週間のステロイドの累積投与量は Day 1～365 のステロイドの 1 日当たりの投与量の合計と定義した。52 週間の累積投与量の中央値（25%点、75%点）は、プラセボ iv 群で 4758.13 mg（3597.50、6695.00）、10 mg/kg-iv 群で 4190.00 mg（3090.00、5475.00）であった（p=0.0005）。

日本人集団では、全体集団（北東アジア人）と同様に、10 mg/kg-iv 群の 52 週間のステロイドの累積投与量はプラセボ iv 群より少なかった。なお、BEL110751 及び BEL110752 試験では比較可能な評価項目を設定していなかった。

表 2.7.3.3-55　52 週間のステロイドの累積投与量（BEL113750 試験：MITT 集団）

	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
n	21	39	226	451
未調整平均値(SD)	5032 (3554.2)	3492 (1575.9)	5906 (5427.2)	4603 (2408.3)
中央値 (範囲)	3650.00 (1095.0, 15077.1)	3285.00 (1825.0, 9615.0)	4758.13 (0.0, 54258.6)	4190.00 (0.0, 15463.2)
25%点, 75%点	3012.0, 5475.0	2343.0, 4106.3	3597.5, 6695.0	3090.0, 5475.0
p 値 [1]	-	0.0597	-	0.0005

Data Source: BEL113750 CSR Table 2.55, Table 8.55
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. 10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群の比較には Rank-ANCOVA モデルを用いた。共変量に投与群、国、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）、ベースラインの補体値（C3 及び／又は C4 の低値 vs. その他）を用いた。日本人集団では、投与群のみを独立変数とした。

まとめ

BEL113750 試験においても、BEL110751 及び BEL110752 試験と同様に治験実施計画書ではステロイドの漸減は義務化せず、臨床症状に応じて治験責任医師の判断で行うこととした。更に、SLE の疾患管理を妨げ SLE flare を引き起こす恐れもあるため、ステロイドの急激な減量はしないよう推奨した。このような条件においてもプラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群のステロイド減量効果は概ね高く、ベースラインの用量を超える増量をした被験者の割合は低かった。

日本人集団においても、一部のステロイドに関する評価項目においてプラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群で数値的な改善が確認された。日本人集団は小規模であるという点を考慮した上でステロイドに関する評価項目の結果を全般的に検討した結果、BEL113750 試験の全体集団（北東アジア人）と日本人集団での効果の明らかな差異を示唆するデータは認められなかった。全体集団（北東アジア人）におけるステロイド使用の減少（52 週間のうち、

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の評価等）は、ベリムマブの効果が認められた BEL110752 試験の結果と一貫していた。

2.7.3.3.2.2.4. SELENA SLEDAI

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。なお、52 週時に SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 4 点以上減少した被験者の割合については、主要評価項目の構成要素として 2.7.3.3.2.2.1.3.で評価した。52 週時の SELENA SLEDAI スコアの 4 点以上の減少は BEL110751 及び BEL110752 試験の重要な副次評価項目であった。

2.7.3.3.2.2.4.1. BEL110751 及び BEL110752 試験

臓器系別の改善及び悪化

Post-hoc 解析で、SELENA SLEDAI で評価した 24 項目の臨床所見を 8 つの臓器系に分類し、ベースラインに症状のあった被験者を対象に臓器系別の改善（表 2.7.3.3-56）を、ベースラインに症状のなかった被験者を対象に臓器系別の悪化（表 2.7.3.3-57）を評価した。

ベースラインに症状のあった被験者のうち、併合解析の 10 mg/kg-iv 群において 52 週時に「免疫系」（p<0.0001）、「粘膜皮膚系」（p=0.0039）、「中枢神経系」（p=0.0067）及び「血管系」（p=0.0106）の臓器系で改善を示した被験者はプラセボ iv 群と比べて統計学的に有意に多かった。また 1 mg/kg-iv 群では、「免疫系」（p<0.0001）、「中枢神経系」（p=0.0143）及び「筋骨格系」（p=0.0168）の臓器系で改善を示した被験者がプラセボ iv 群と比べて統計学的に有意に多かった。更に、ベースラインに症状のなかった被験者のうち、52 週時にプラセボ iv 群と比べて悪化を示した被験者が統計学的に有意に少なかった臓器系は 10 mg/kg-iv 群で「免疫系」（p=0.0163）及び 1 mg/kg-iv 群で「腎系」（p=0.0198）であった。

なお、MITT 集団全体を対象とした解析（ベースラインの症状の有無は問わない）においても 10 mg/kg-iv 群では「免疫系」の悪化がプラセボ投与を受けた被験者と比べて統計学的に有意に少なく（p<0.0001）、1 mg/kg-iv 群では「免疫系」（p=0.0521）及び「腎系」（p=0.0579）の悪化がプラセボ iv 群と比べて少ない傾向が示された（2.7.3.6.4. TA47.13、TA47.15）。「免疫系」の臓器系の悪化が少ないという改善効果は、ベリムマブの投与による抗 dsDNA 抗体価の低下及び血清補体価の改善効果と一貫した結果である。

その他の臓器系で、ベースラインに症状のあった被験者を対象とした改善又はベースラインに症状のなかった被験者を対象とした悪化において 52 週時に統計学的有意差が認められたものはなかった。

表 2.7.3.3-56　52 週時の SELENA SLEDAI スコアの臓器系別の改善率（BEL110751 及び BEL110752 試験：MITT 集団のうちベースラインに該当する臓器系で症候／検査値異常が認められた被験者）

SELENA SLEDAI 臓器系	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
中枢神経系									
n	6	9	13	5	6	6	11	15	19
改善, n (%)	0 (0.0)	5 (55.6)	9 (69.2)	1 (20.0)	4 (66.7)	3 (50.0)	1 (9.1)	9 (60.0)	12 (63.2)
p 値 [1]	-	0.0440	0.0108	-	0.2424	0.5455	-	0.0143	0.0067
血管系									
n	17	20	10	20	16	28	37	36	38
改善, n (%)	6 (35.3)	8 (40.0)	6 (60.0)	9 (45.0)	11 (68.8)	22 (78.6)	15 (40.5)	19 (52.8)	28 (73.7)
p 値 [1]	-	0.7688	0.2180	-	0.1589	0.0198	-	0.2209	0.0106
筋骨格系									
n	207	193	194	165	169	174	372	362	368
改善, n (%)	87 (42.0)	94 (48.7)	92 (47.4)	95 (57.6)	117 (69.2)	116 (66.7)	183 (49.2)	211 (58.3)	208 (56.5)
p 値 [1]	-	0.1805	0.2778	-	0.0275	0.0850	-	0.0168	0.0601
腎系									
n	30	29	33	61	61	52	92	90	85
改善, n (%)	12 (40.0)	13 (44.8)	17 (51.5)	27 (44.3)	30 (49.2)	25 (48.1)	39 (42.4)	43 (47.8)	42 (49.4)
p 値 [1]	-	0.7077	0.3609	-	0.5863	0.6852	-	0.4681	0.3422
粘膜皮膚系									
n	233	228	209	236	228	245	469	456	454
改善, n (%)	96 (41.2)	100 (43.9)	101 (48.3)	115 (48.7)	133 (58.3)	148 (60.4)	211 (45.0)	233 (51.1)	249 (54.8)
p 値 [1]	-	0.5639	0.1328	-	0.0384	0.0103	-	0.0600	0.0039
免疫系									
n	205	195	206	234	250	248	439	445	455
改善, n (%)	20 (9.8)	43 (22.1)	54 (26.2)	24 (10.3)	47 (18.8)	69 (27.8)	44 (10.0)	90 (20.2)	124 (27.3)
p 値 [1]	-	0.0010	<0.0001	-	0.0088	<0.0001	-	<0.0001	<0.0001
血液系（発熱を含む）									
n	28	34	33	20	23	21	48	57	54
改善, n (%)	9 (32.1)	19 (55.9)	10 (30.3)	13 (65.0)	10 (43.5)	8 (38.1)	22 (45.8)	29 (50.9)	18 (33.3)
p 値 [1]	-	0.0645	0.8772	-	0.1617	0.0890	-	0.5974	0.2051

SELENA SLEDAI 臓器系	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
心血管系及び呼吸器系									
n	18	26	27	14	10	10	32	36	37
改善, n (%)	11 (61.1)	12 (46.2)	13 (48.1)	7 (50.0)	5 (50.0)	7 (70.0)	18 (56.3)	17 (47.2)	20 (54.1)
p 値 [1]	-	0.3308	0.3947	-	1.0000	0.3318	-	0.4976	0.9045

Data Source: IV-ISE T33, TA46.1, TA46.2, TA46.3, TA46.4, TA46.5, TA46.6, TA46.7, TA46.8, BEL110751 FCSR T2_W76, TE7.1.1.1_W76, TE7.1.1.2_W76, TE7.1.1.3_W76, TE7.1.1.4_W76, TE7.1.1.5_W76, TE7.1.1.6_W76, TE7.1.1.7_W76, TE7.1.1.8_W76

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:各臓器系に含めた項目の分類は表 2.7.3.1-9 に記載した。同じ臓器系のスコアがベースラインと比べて減少していた場合を改善と定義した。

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（共変量の調整なし）を用いた。併合解析では、共変量として試験及び治療と試験との交互作用で調整した。ただし「中枢神経系」は尤度比検定又は Fisher の直接確率検定を用いた。

表 2.7.3.3-57　52 週時の SELENA SLEDAI スコアの臓器系別悪化率（BEL110751 及び BEL110752 試験：MITT 集団のうちベースラインに該当する臓器系で症候／検査値異常が認められなかった被験者）

	BEL110751			BEL110752			BEL110751+BEL110752 併合		
SELENA SLEDAI 臓器系	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
中枢神経系									
n	269	262	260	282	282	284	551	544	544
悪化, n (%)	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)	3 (0.6)	2 (0.4)
p 値 [1]	-	1.0000	1.0000	-	0.4991	-	-	0.6849	1.0000
血管系									
n	258	251	263	267	272	262	525	523	525
悪化, n (%)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.4)	3 (0.6)
p 値 [1]	-	1.0000	1.0000	-	1.0000	1.0000	-	1.0000	1.0000
筋骨格系									
n	68	78	79	122	119	116	190	197	195
悪化, n (%)	7 (10.3)	8 (10.3)	6 (7.6)	6 (4.9)	4 (3.4)	2 (1.7)	13 (6.8)	12 (6.1)	8 (4.1)
p 値 [1]	-	0.9940	0.5670	-	0.5469	0.1911	-	0.6823	0.1946
腎系									
n	245	242	240	226	227	238	470	469	478
悪化, n (%)	18 (7.3)	8 (3.3)	14 (5.8)	22 (9.7)	14 (6.2)	17 (7.1)	40 (8.5)	22 (4.7)	31 (6.5)
p 値 [1]	-	0.0531	0.5029	-	0.1638	0.3163	-	0.0198	0.2276
粘膜皮膚系									
n	42	43	64	51	60	45	93	103	109
悪化, n (%)	8 (19.0)	7 (16.3)	9 (14.1)	3 (5.9)	7 (11.7)	5 (11.1)	12 (12.9)	14 (13.6)	14 (12.8)
p 値 [1]	-	0.7379	0.4953	-	0.2976	0.3624	-	0.8438	0.8273
免疫系									
n	70	76	67	53	38	42	123	114	108
悪化, n (%)	15 (21.4)	7 (9.2)	4 (6.0)	8 (15.1)	10 (26.3)	4 (9.5)	23 (18.7)	17 (14.9)	8 (7.4)
p 値 [1]	-	0.0445	0.0139	-	0.1897	0.4207	-	0.4975	0.0163
血液系（発熱を含む）									
n	247	237	240	267	265	269	514	502	509
悪化, n (%)	17 (6.9)	11 (4.6)	9 (3.8)	19 (7.1)	15 (5.7)	13 (4.8)	36 (7.0)	26 (5.2)	23 (4.5)
p 値 [1]	-	0.2940	0.1297	-	0.4931	0.2673	-	0.2246	0.0899

SELENA SLEDAI 臓器系	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
心血管系及び呼吸器系									
n	257	245	246	273	278	280	530	523	526
悪化, n (%)	9 (3.5)	4 (1.6)	4 (1.6)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (1.9)	4 (0.8)	4 (0.8)
p 値 [1]	-	0.1980	0.1956	-	0.4955	0.4937	-	0.1061	0.1039

Data Source: IV-ISE T33, TA47.1, TA47.2, TA47.3, TA47.4, TA47.5, TA47.6, TA47.7, TA47.8, BEL110751 FCSR T2_W76, TE7.1.2.1_W76, TE7.1.2.2_W76, TE7.1.2.3_W76, TE7.1.2.4_W76, TE7.1.2.5_W76, TE7.1.2.6_W76, TE7.1.2.7_W76, TE7.1.2.8_W76

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:各臓器系に含めた項目の分類は表 2.7.3.1-9 に記載した。

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（共変量の調整なし）を用いた。併合解析では、共変量として試験及び治療と試験との交互作用で調整した。ただし「中枢神経系」、「血管系」、「心血管系及び呼吸器系」は尤度比検定又は Fisher の直接確率検定を用いた。

SELENA SLEDAI スコアのベースラインからの変化

SELENA SLEDAI に関する 52 週時の評価を表 2.7.3.3-58 に示す。両試験を通じて、52 週時に SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 4 点以上改善した被験者の割合、SELENA SLEDAI スコアの平均変化率及び平均変化量は、プラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群で統計学的に有意な改善が示された。1 mg/kg-iv 群でも同様の傾向がみられたが、SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 4 点以上改善した被験者の割合（BEL110751 試験）、SELENA SLEDAI スコアの平均変化率（BEL110752 試験）に統計学的に有意な差は認められなかった。ベリムマブ投与による SELENA SLEDAI スコアの統計学的に有意な改善は、Dropout = failure 解析（ベースラインから 4 点以上改善した被験者の割合）及び LOCF 解析（スコアの平均変化率及び平均変化量）の両解析で認められ、結果の頑健性が確認された。治験実施計画書の規定を超えた SLE 治療の変更（プラセボ iv 群の方が発現割合は高い）又は他の理由による治験中止をノンレスポンダーと取り扱う保守的な条件を用いない LOCF 解析において SELENA SLEDAI スコアに対する明確な効果が確認されたことから、ベリムマブの有効性の新たな知見が示された。更に、SELENA SLEDAI スコアの平均変化率において、24～52 週時にプラセボ iv 群と比べて併合解析の 10 mg/kg-iv 群の方が SELENA SLEDAI スコアは統計学的に有意に低下した（2.7.3.6.4. T34）。また、BEL110751 試験の 52 週時に認められた 10 mg/kg-iv 群での SELENA SLEDAI スコアの低下は、76 週時まで持続することが確認された（2.7.3.6.4. TE7.12_W76 ）。

ベリムマブ投与による SLE の疾患活動性の改善効果に関する結果の頑健性は高く、SELENA SLEDAI スコアの基準をより高く設定（ベースラインから 5～10 点以上の改善に設定）したレスポンダーの評価においても、両試験で 52 週時まで（2.7.3.3.2.2.1.6.1.）、BEL110751 試験では 76 週時まで（2.7.3.3.2.3.1.1.）、改善効果が認められている。

表 2.7.3.3-58　SELENA SLEDAI に関する 52 週時の評価
（BEL110751 及び BEL110752 試験：MITT 集団）

52 週時のスコアのベースラインからの変化	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
4 点以上の減少(改善), n (%)[1]	97 (35.3)	116 (42.8)	127 (46.5)	132 (46.0)	153 (53.1)	169 (58.3)	230 (40.9)	269 (48.1)	297 (52.8)
p 値 [2]	-	0.0740	0.0063	-	0.0189	0.0024	-	0.0069	<0.0001
ベースラインからの平均変化量(SE)[3]	-2.77 (0.25)	-3.58 (0.26)	-3.70 (0.27)	-3.57 (0.24)	-4.04 (0.25)	-4.97 (0.27)	-3.18 (0.18)	-3.82 (0.18)	-4.36 (0.19)
p 値 [4]	-	0.0243	0.0070	-	0.0297	<0.0001	-	0.0027	<0.0001
ベースラインからの平均変化率(SE)[3], %	-26.00 (2.73)	-33.87 (2.44)	-35.95 (2.81)	-34.76 (2.50)	-38.73 (2.44)	-45.60 (2.45)	-30.47 (1.85)	-36.38 (1.73)	-40.93 (1.86)
p 値 [4]	-	0.0403	0.0077	-	0.1281	0.0018	-	0.0140	<0.0001

Data Source: IV-ISE T27, T33, T34, BEL110751 FCSR TE1.3_W76, TE7.12_W76, TA287_W76
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。
1. Dropout = failure 解析
2. 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）を共変量として、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。併合解析では、共変量に試験を追加した。
3. LOCF 解析
4. ベリムマブの各用量群とプラセボ iv 群の比較には、脚注 2 と同じ共変量で調整した ANCOVA を用いた。

2.7.3.3.2.2.4.2.　BEL113750 試験

臓器系別の改善及び悪化

ベースラインに症状のあった被験者を対象とした臓器系別の改善率を表 2.7.3.3-59 に示す。BEL113750 試験において、ベースラインに症状のあった被験者のうち 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」（p<0.0001)、「筋骨格系」（p=0.0058）、「腎系」（p=0.0043）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（p=0.0536）。その他の臓器系では評価対象となる被験者（ベースラインに症状のあった被験者）が少数であり、結果の解釈には注意が必要である。

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 群ではほとんどの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）での結果との一貫性がみられた。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 試験併合集団での結果との一貫性も確認された。日本人集団よりも大規模な全体集団（北東アジア人）及び BEL110751 及び BEL110752 試験併合集団で認められた 10 mg/kg-iv 群での複数の臓器系の改善では、プラセボ iv 群と比べて統計学的に有意な差が示された。

表 2.7.3.3-59　52 週時の SELENA SLEDAI 臓器系別の改善率（BEL113750 試験、BEL110751+BEL110752 試験併合：MITT 集団のうちベースラインに該当する臓器系で症候／検査値異常が認められた被験者）

SELENA SLEDAI 臓器系		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
中枢神経系	n[1]	0	0	2	1	11	19
	改善, n (%)	0	0	0	1 (100.0)	1 (9.1)	12 (63.2)
	p 値 [2]	-	NC	-	0.3333	-	0.0067
血管系	n[1]	2	5	33	63	37	38
	改善, n (%)	1 (50.0)	3 (60.0)	19 (57.6)	42 (66.7)	15 (40.5)	28 (73.7)
	p 値 [2]	-	>0.9999	-	0.3838	-	0.0106
筋骨格系	n[1]	12	23	75	139	372	368
	改善, n (%)	3 (25.0)	12 (52.2)	41 (54.7)	103 (74.1)	183 (49.2)	208 (56.5)
	p 値 [2]	-	0.1629	-	0.0058	-	0.0601
腎系	n[1]	5	5	78	136	92	85
	改善, n (%)	1 (20.0)	3 (60.0)	32 (41.0)	84 (61.8)	39 (42.4)	42 (49.4)
	p 値 [2]	-	0.5238	-	0.0043	-	0.3422
粘膜皮膚系	n[1]	19	33	183	370	469	454
	改善, n (%)	6 (31.6)	18 (54.5)	97 (53.0)	229 (61.9)	211 (45.0)	249 (54.8)
	p 値 [2]	-	0.1516	-	0.0536	-	0.0039
免疫系	n[1]	21	39	202	410	439	455
	改善, n (%)	3 (14.3)	4 (10.3)	26 (12.9)	114 (27.8)	44 (10.0)	124 (27.3)
	p 値 [2]	-	0.6869	-	<0.0001	-	<0.0001
血液系（発熱を含む）	n[1]	2	3	27	39	48	54
	改善, n (%)	0	1 (33.3)	10 (37.0)	15 (38.5)	22 (45.8)	18 (33.3)
	p 値 [2]	-	>0.9999	-	>0.9999	-	0.2051

SELENA SLEDAI 臓器系		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
心血管系及び呼吸器系	n[1]	0	0	3	2	32	37
	改善, n (%)	0	0	2 (66.7)	1 (50.0)	18 (56.3)	20 (54.1)
	p 値 [2]	-	NC	-	>0.9999	-	0.9045

Data Source: BEL113750 CSR Table 2.27, Table 8.27, IV-ISE TA46.1, TA46.2, TA46.3, TA46.4, TA46.5, TA46.6, TA46.7, TA46.8

NC: 算出せず

注:各臓器系に含めた項目の分類は表 2.7.3.1-9 に記載した。同じ臓器系のスコアがベースラインと比べて減少していた場合を改善と定義した。

1. ベースラインに該当する臓器系でスコア 0 点超の被験者。

2. 10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群との比較には、BEL113750 試験は Fisher の直接確率検定、BEL110751+BEL110752 試験併合はロジスティック回帰分析を用いた。共変量として試験及び治療と試験との交互作用で調整した。ただし BEL110751+BEL110752 試験併合の「中枢神経系」では尤度比検定又は Fisher の直接確率検定を用いた。

ベースラインに症状のなかった被験者を対象とした臓器系別の悪化率を表 2.7.3.3-60 に示す。ベースラインに症状のなかった被験者を対象とした評価において、52 週時にいずれかの群の 15%を超える被験者で悪化が認められた臓器系は「腎系」（プラセボ iv 群 15.5%、10 mg/kg-iv 群 10.8%）及び「免疫系」（プラセボ iv 群 29.2%、10 mg/kg-iv 群 24.4%）であった。

日本人集団では、52 週時に各臓器系で悪化が認められた被験者はほとんどいなかった。更に悪化が認められた臓器系において、悪化した被験者の割合は両群で同程度であった。全体集団（北東アジア人）及び BEL110751 及び BEL110752 試験併合集団でも、悪化が認められた臓器系において、10 mg/kg-iv 群の悪化した被験者の割合はプラセボ iv 群と同程度又はプラセボ iv 群より低かった。このように各臓器系の悪化におけるプラセボ iv 群と 10 mg/kg-iv 群の比較では、日本人集団、全体集団（北東アジア人）、BEL110751 及び BEL110752 試験併合集団で一貫した結果が得られた。

表 2.7.3.3-60　52 週時の SELENA SLEDAI 臓器系別の悪化率（BEL113750 試験、BEL110751+BEL110752 試験併合：MITT 集団のうちベースラインに該当する臓器系で症候／検査値異常が認められなかった被験者）

SELENA SLEDAI 臓器系		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
中枢神経系	n [1]	21	39	224	450	551	544
	悪化, n (%)	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)
	p 値 [2]	-	NC	-	NC	-	1.0000
血管系	n[1]	19	34	193	388	525	525
	悪化, n (%)	0	0	0	3 (0.8)	2 (0.4)	3 (0.6)
	p 値 [2]	-	NC	-	0.5544	-	1.0000
筋骨格系	n[1]	9	16	151	312	190	195
	悪化, n (%)	0	0	4 (2.6)	1 (0.3)	13 (6.8)	8 (4.1)
	p 値 [2]	-	NC	-	0.0410	-	0.1946
腎系	n[1]	16	34	148	315	470	478
	悪化, n (%)	1 (6.3)	2 (5.9)	23 (15.5)	34 (10.8)	40 (8.5)	31 (6.5)
	p 値 [2]	-	>0.9999	-	0.1721	-	0.2276
粘膜皮膚系	n[1]	2	6	43	81	93	109
	悪化, n (%)	0	0	6 (14.0)	6 (7.4)	12 (12.9)	14 (12.8)
	p 値 [2]	-	NC	-	0.3384	-	0.8273
免疫系	n[1]	0	0	24	41	123	108
	悪化, n (%)	0	0	7 (29.2)	10 (24.4)	23 (18.7)	8 (7.4)
	p 値 [2]	-	NC	-	0.7723	-	0.0163
血液系（発熱を含む）	n[1]	19	36	199	412	514	509
	悪化, n (%)	1 (5.3)	2 (5.6)	16 (8.0)	24 (5.8)	36 (7.0)	23 (4.5)
	p 値 [2]	-	>0.9999	-	0.2999	-	0.0899

SELENA SLEDAI 臓器系		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
心血管系及び呼吸器系	n[1]	21	39	223	449	530	526
	悪化, n (%)	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)	10 (1.9)	4 (0.8)
	p 値 [2]	-	NC	-	0.5539	-	0.1039

Data Source: BEL113750 CSR Table 2.28, Table 8.28, IV-ISE TA47.1, TA47.2, TA47.3, TA47.4, TA47.5, TA47.6, TA47.7, TA47.8
NC: 算出せず
注:各臓器系に含めた項目の分類は表 2.7.3.1-9 に記載した。同じ臓器系のスコアがベースラインと比べて増加していた場合を悪化と定義した。
1. ベースラインに該当する臓器系でスコア 0 点の被験者
2. 10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群の比較には、BEL113750 試験は Fisher の直接確率検定、BEL110751+BEL110752 試験併合はロジスティック回帰分析を用いた。共変量として試験及び治療と試験との交互作用で調整した。ただし BEL110751+BEL110752 試験併合の「中枢神経系」、「血管系」、「心血管系及び呼吸器系」では尤度比検定又は Fisher の直接確率検定を用いた。

SELENA SLEDAI スコアは 52 週間を通して両群共にベースラインより減少を示したが、プラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群の方が減少幅は大きかった（図 2.7.3.3-26）。52 週時の SELENA SLEDAI スコアのベースラインからの調整済み変化率はプラセボ iv 群-23.66%及び 10 mg/kg-iv 群-35.88%であり、群間に統計学的に有意な差が示された（群間差-12.22%、95%信頼区間： -19.51～-4.93、p=0.0011）（表 2.7.3.3-61）。

日本人集団では、52 週時の SELENA SLEDAI スコアは両群でベースラインより減少（改善）していた。スコアの変化率から、プラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群の方が数値的にスコアの減少幅は大きかった。この結果は全体集団（北東アジア人）での結果との一貫性がみられた。BEL110751 及び BEL110752 試験併合集団では、スコアの変化率から、プラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群で統計学的に有意なスコアの減少が確認され、日本人集団及び全体集団（北東アジア人）での結果との一貫性も確認された。

表 2.7.3.3-61　52 週時の SELENA SLEDAI スコアのベースラインからの変化率
（BEL113750、BEL110751 及び 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
ベースラインのスコア						
ベースライン, n	21	39	226	451	562	563
平均値(SD)又は(SE)[1]	10.3 (3.16)	10.1 (2.82)	10.2 (4.11)	9.8 (3.83)	9.75 (0.16)	9.75 (0.16)
中央値(範囲)	10.0 (2, 18)	10.0 (4, 16)	10.0 (0, 22)	10.0 (0, 24)	10.00 (0.00, 26.00)	10.00 (0.00, 30.00)
52 週時のスコアのベースラインからの変化率 [2]						
52 週時, n	21	39	225	450	561	561
平均値(SD)又は(SE)[1]	-23.95 (33.789)	-31.25 (35.107)	-29.87 (48.850)	-40.96 (47.647)	-30.47 (1.85)	-40.93 (1.86)
中央値(範囲)	-20.00 (-100.0, 36.4)	-42.86 (-80.0, 75.0)	-40.00 (-100.0, 200.0)	-50.00 (-100.0, 300.0)	-33.33 (-100.0, 225.0)	-50.00 (-100.0, 200.0)
最小二乗平均(SE)[3, 4]	-23.95 (7.563)	-31.25 (5.550)	-23.66 (3.716)	-35.88 (3.112)	-28.13 (2.69)	-38.65 (2.68)
プラセボ iv 群との差 (95% CI) [3,4]	-	-7.30 (-26.08, 11.48)	-	-12.22 (-19.51, -4.93)	-	-10.52 (-15.46, -5.58)
p 値 [3, 4]	-	0.4396	-	0.0011	-	<0.0001

Data Source: BEL113750 CSR Table 2.29, Table 8.29, IV-ISE T34

1. BEL113750 試験は平均値(SD)、BEL110751+BEL110752 併合は平均値(SE)
2. ベースラインのスコアが 0 点の被験者は、分母が 0 となるため除外した。
3. BEL113750 試験は、ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群を比較した ANCOVA モデルを用いた。共変量にベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、投与群、国、ベースラインの補体値（C3 及び／又は C4 の低値 vs. その他）を用いた。日本人集団では、投与群のみを独立変数とした。
4. BEL110751+BEL110752 併合は、10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群との比較に ANCOVA モデルを用いた。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）、試験とした。

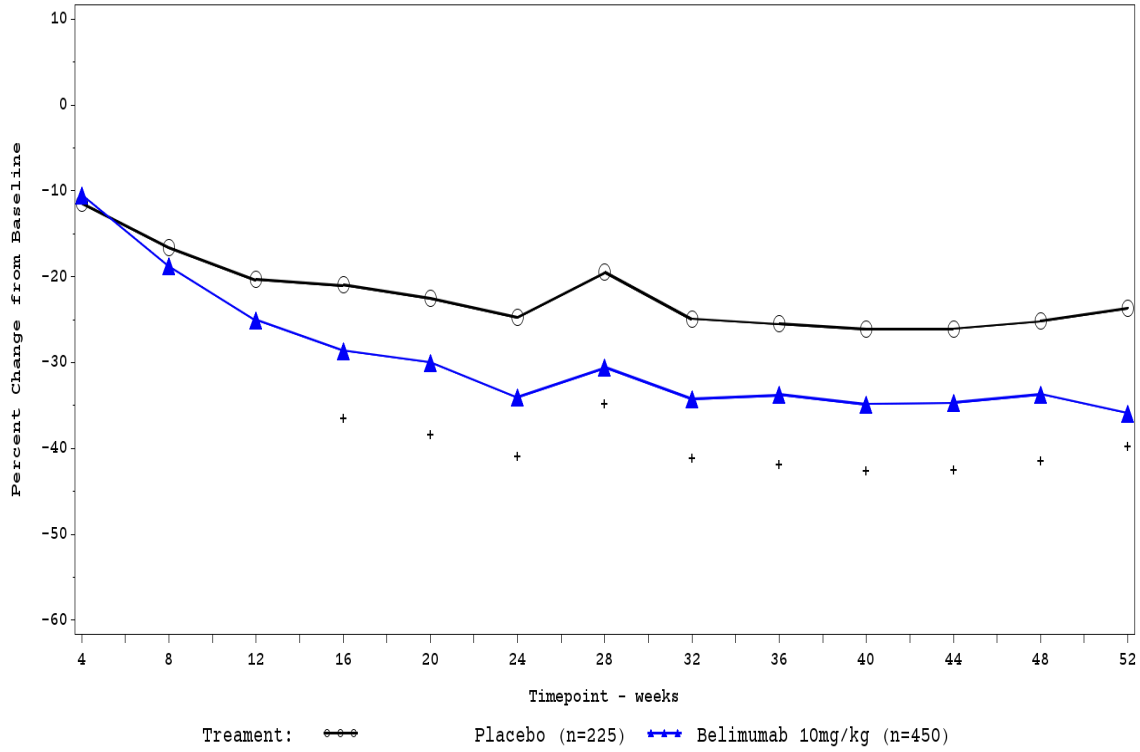


図 2.7.3.3-26 SELENA SLEDAI スコアの変化率の推移（BEL113750 試験：MITT 集団）

Data Source: BEL113750 CSR Figure 2.26
+：p<0.05, LOCF 解析
プラセボ iv 群と 10 mg/kg-iv 群の比較には ANCOVA モデルを用いた。共変量に投与群、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、国、ベースラインの補体値（C3 及び／又は C4 の低値 vs. その他）を用いた。

2.7.3.3.2.2.5. PGA

PGA の悪化は、患者の全身状態の悪化を意味する。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、主要評価項目の構成要素として 2.7.3.3.2.2.1.3.で評価した。

2.7.3.3.2.2.5.1. BEL110751 及び BEL110752 試験

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は、重要な副次評価項目であった（表 2.7.3.3-62）。その他の副次評価項目として、52 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（表 2.7.3.3-62）、PGA スコアの推移（図 2.7.3.3-27）等を評価した。10 mg/kg-iv 群の 24 週時の PGA スコアのベースラインからの平均変化量は、BEL110752 試験ではプラセボ iv 群と比べて統計学的に有意な改善が示されたが（p=0.0003）、BEL110751 試験ではベリムマブの効果は認められなかった。これは、BEL110751 試験のベースラインの PGA スコアに群間で差が見られたことが影響していると考えられる。ベースラインの PGA スコアが 1 以下の被験者（改善の評価が困難な被験者）の割合は、10 mg/kg-iv 群で 18.7%、プラセボ iv 群で 12.0%であった（表 2.7.3.3-7）。併合

解析では、52 週間にわたってプラセボ iv 群と比べてベリムマブの各用量群で統計学的に有意な PGA の改善が示されており、10 mg/kg-iv 群の方が改善効果は良好な傾向が認められた。

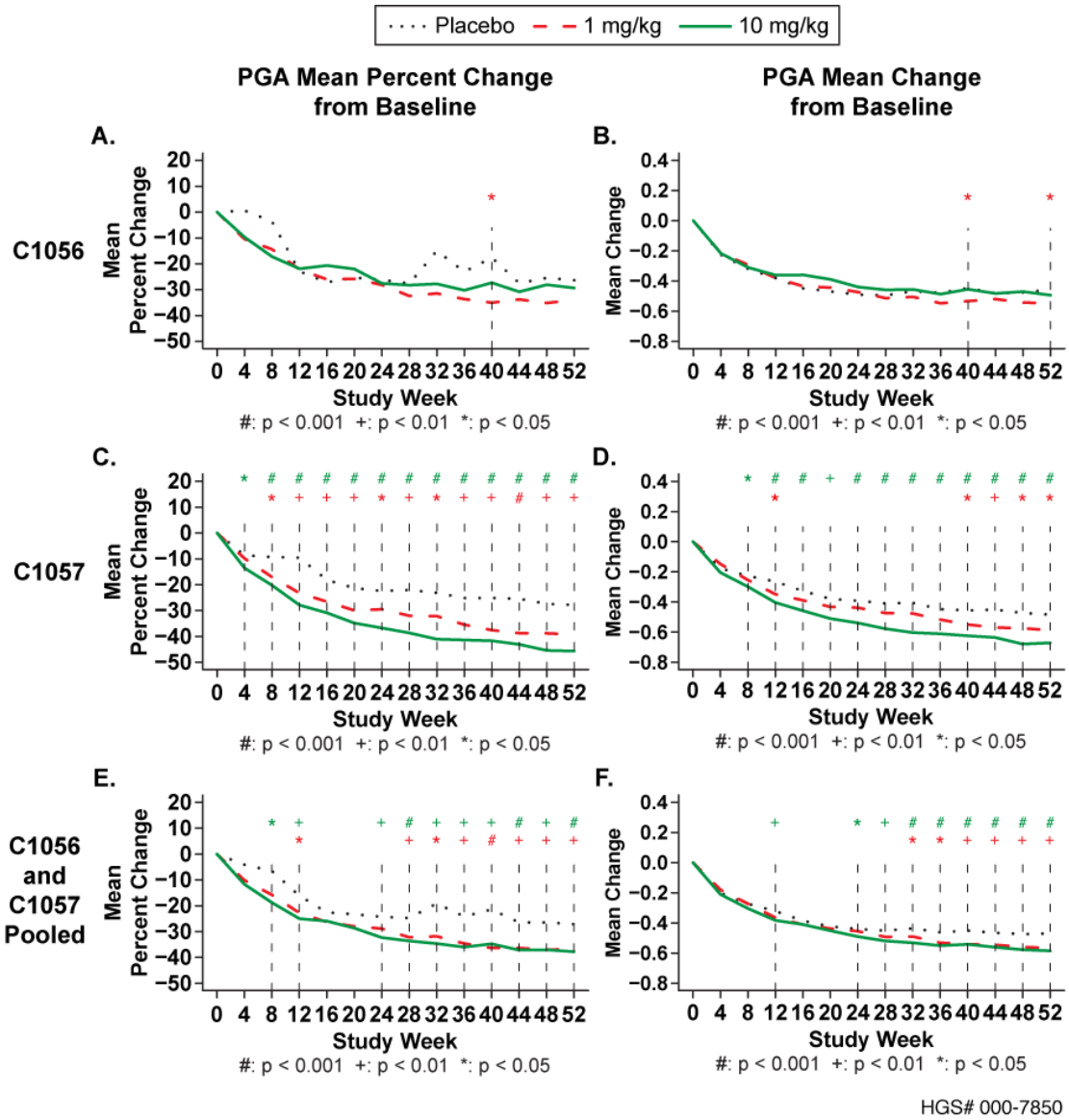


図 2.7.3.3-27　PGA スコアのベースラインからの平均変化量及び変化率の推移（BEL110751 及び BEL110752 試験：MITT 集団）

Data Source: IV-SCE Figure 12
C1056: BEL110751 試験（中間解析結果）, C1057: BEL110752 試験
LOCF 解析

表 2.7.3.3-62　24 及び 52 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
（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
24 週時									
変化量, n	275	271	273	287	288	290	562	559	563
平均値（SE）	-0.49 (0.04)	-0.47 (0.04)	-0.44 (0.03)	-0.39 (0.03)	-0.44 (0.03)	-0.54 (0.03)	-0.44 (0.02)	-0.45 (0.02)	-0.49 (0.02)
最小二乗平均（SE）[1]	-0.49 (0.05)	-0.49 (0.06)	-0.48 (0.05)	-0.35 (0.04)	-0.39 (0.04)	-0.50 (0.04)	-0.40 (0.03)	-0.43 (0.03)	-0.48 (0.03)
p 値 [1]	-	0.9703	0.7962	-	0.2712	0.0003	-	0.4324	0.0167
変化率(%), n	275	271	272	287	288	290	562	559	562
平均値（SE）	-26.25 (4.21)	-28.14 (3.62)	-27.61 (3.37)	-22.44 (2.64)	-29.50 (2.17)	-36.75 (2.39)	-24.27 (2.46)	-28.84 (2.08)	-32.30 (2.05)
最小二乗平均（SE）[1]	-28.21 (6.17)	-31.52 (6.31)	-31.94 (6.04)	-20.10 (3.29)	-27.17 (3.21)	-34.44 (3.31)	-23.13 (3.24)	-28.06 (3.22)	-32.18 (3.22)
p 値 [1]	-	0.5204	0.4689	-	0.0342	<0.0001	-	0.1050	0.0029
52 週時									
変化量, n	275	271	273	287	288	290	562	559	563
平均値（SE）	-0.45 (0.04)	-0.55 (0.04)	-0.50 (0.04)	-0.48 (0.04)	-0.59 (0.04)	-0.67 (0.04)	-0.47 (0.03)	-0.57 (0.03)	-0.58 (0.03)
最小二乗平均（SE）[1]	-0.47 (0.06)	-0.59 (0.06)	-0.55 (0.06)	-0.38 (0.05)	-0.49 (0.05)	-0.57 (0.05)	-0.40 (0.04)	-0.50 (0.04)	-0.54 (0.04)
p 値 [1]	-	0.0185	0.0880	-	0.0307	0.0001	-	0.0021	<0.0001
変化率(%), n	275	271	272	287	288	290	562	559	562
平均値（SE）	-26.14 (3.17)	-33.95 (3.74)	-30.38 (3.75)	-27.83 (3.45)	-39.27 (2.54)	-45.68 (2.66)	-27.11 (2.34)	-36.69 (2.24)	-37.77 (2.38)
最小二乗平均（SE）[1]	-29.39 (5.89)	-38.65 (6.02)	-35.53 (5.77)	-22.04 (3.95)	-33.63 (3.85)	-39.89 (3.97)	-23.52 (3.41)	-33.47 (3.39)	-35.24 (3.39)
p 値 [1]	-	0.0598	0.2119	-	0.0039	<0.0001	-	0.0019	0.0002

Data Source: IV-ISE T35, T36, BEL110751 FCSR TE8.1_W76, TE8.2_W76, TE14.2_W76, TE14.3_W76

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: LOCF 解析

1. ベースラインの PGA スコア、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）で調整した ANCOVA モデルを用いてベリムマブの各用量群とプラセボ iv 群を比較した。併合解析では、共変量に試験を追加した。

2.7.3.3.2.2.5.2. BEL113750 試験

BEL113750 試験において、PGA スコアは 52 週間を通して両群共にベースラインより減少（改善）を示したが、プラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群の方が減少幅は大きかった（図 2.7.3.3-28）。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減少が 12 週時（p=0.0139）～52 週時（p=0.0015）まで維持された。52 週時の PGA スコアのベースラインからの調整済み変化率はプラセボ iv 群-23.86%及び 10 mg/kg-iv 群-36.00%であり統計学的に有意な差が示された（95%信頼区間： -19.62～-4.65、p=0.0015）（表 2.7.3.3-63）。

日本人集団では、52 週時の PGA スコアのベースラインからの変化率はプラセボ iv 群 -16.33%及び 10 mg/kg-iv 群-37.46%であった（p=0.0480）。なお、日本人集団においても 52 週間を通して両群共に PGA スコアはベースラインより減少し、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減少が 28 週時（p=0.0144）～52 週時（p=0.0480）まで示された（48 週時を除く）。これらの結果は、全体集団（北東アジア人）での統計学的有意性を示した結果との一貫性がみられた。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 試験併合集団での結果との一貫性も確認された。

表 2.7.3.3-63　52 週時の PGA スコアのベースラインからの変化率
（BEL113750、BEL110751 及び 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
ベースラインのスコア						
ベースライン, n	21	39	225	450	562	563
平均値(SD)又は(SE)[1]	1.50 (0.416)	1.34 (0.304)	1.64 (0.444)	1.58 (0.456)	1.45 (0.02)	1.41 (0.02)
中央値(範囲)	1.38 (1.0, 2.5)	1.26 (0.9, 2.0)	1.59 (0.5, 2.7)	1.53 (0.1, 2.8)	1.47 (0.03, 2.67)	1.38 (0.00, 2.73)
52 週時のスコアのベースラインからの変化率 [2]						
52 週時, n	21	39	225	450	562	562
平均値(SD)又は(SE)[1]	-16.33 (47.271)	-37.46 (33.209)	-20.43 (42.285)	-30.74 (50.401)	-27.11 (2.34)	-37.77 (2.38)
中央値(範囲)	-11.90 (-96.6, 97.1)	-31.58 (-96.4, 53.3)	-20.69 (-100.0, 161.8)	-33.33 (-98.1, 550.0)	-31.39(-100.00, 340.00)	-44.44(-100.00, 418.18)
最小二乗平均(SE)[3,4]	-16.33 (8.432)	-37.46 (6.187)	-23.86 (3.813)	-36.00 (3.210)	-23.52 (3.41)	-35.24 (3.39)
プラセボ iv 群との差(95% CI)[3,4]	-	-21.13 (-42.07, -0.19)	-	-12.14 (-19.62, -4.65)	-	-11.72 (-17.98, -5.47)
p 値 [3,4]	-	0.0480	-	0.0015	-	0.0002

Data Source: BEL113750 CSR Table 2.31, Table 8.31, IV-ISE T36

注: LOCF 解析

1. BEL113750 試験は平均値(SD)、BEL110751+BEL110752 併合は平均値(SE)
2. ベースラインのスコアが 0 点の被験者は、分母が 0 となるため除外した。
3. BEL113750 試験は、ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群を比較した ANCOVA モデルを用いた。共変量はベースラインの PGA スコア、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、投与群、国、ベースラインの補体値（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。
4. BEL110751+BEL110752 併合は、10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群とを比較した ANCOVA モデルを用いた。共変量は、ベースラインの PGA スコア、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）、試験とした。

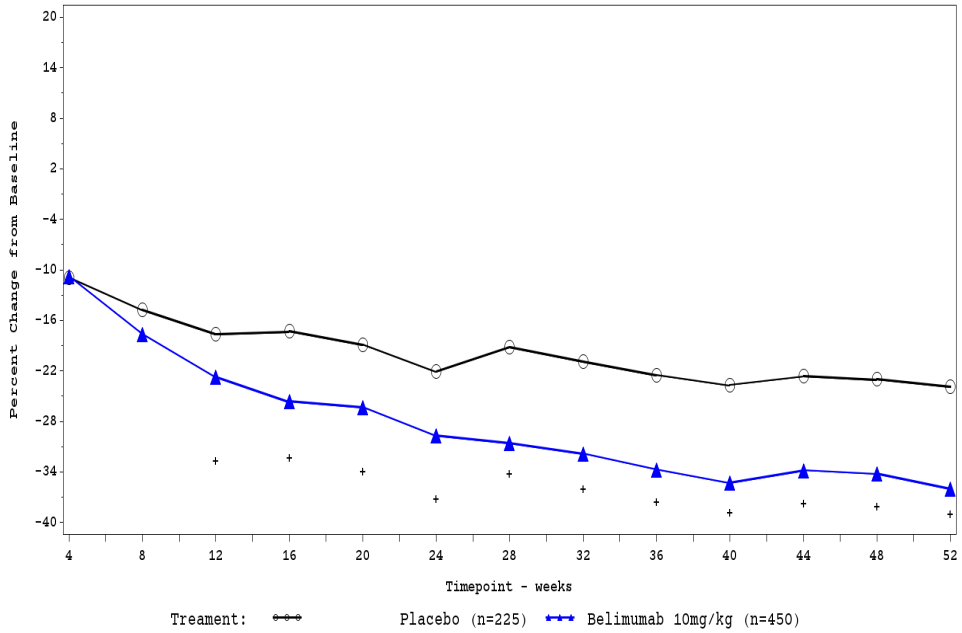


図 2.7.3.3-28　　PGA スコアのベースラインからの変化率（調整済み平均値）の推移（BEL113750 試験：MITT 集団）

Data Source: BEL113750 CSR Figure 2.28
+：p<0.05, LOCF 解析
プラセボ iv 群と 10 mg/kg-iv 群の比較には ANCOVA モデルを用いた。共変量に投与群、ベースラインの PGA スコア、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、国、ベースラインの補体値（C3 及び／又は C4 の低値 vs. その他）を用いた。

上記の PGA スコアのベースラインからの変化率（LOCF 解析）の結果は、より保守的な検討である 52 週時に PGA スコアが 0.3 点以上改善した被験者の割合の結果からも裏付けられている（表 2.7.3.3-64）。52 週時に PGA スコアが 0.3 点以上改善した被験者の割合の解析では、試験中止及び Treatment Failure と判断された被験者全例をノンレスポンダーと取り扱った。この結果、日本人集団の 10 mg/kg-iv 群では PGA スコアが 0.3 点以上改善した被験者の割合がプラセボ iv 群と比べて統計学的に有意に高かった。この結果は、全体集団（北東アジア人）での結果との一貫性がみられた。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 試験併合集団での結果との一貫性も確認された。

表 2.7.3.3-64　52 週時に PGA スコアが 0.3 点以上改善した被験者の割合（BEL113750、BEL110751 及び BEL110752 試験：MITT 集団）

	BEL113750				BEL110751		BEL110752	
	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=275	10 mg/kg-iv 群 N=273	プラセボ iv 群 N=287	10 mg/kg-iv 群 N=290
52 週時の評価例数, n	21	39	225	450	-	-	-	-
PGA スコアが 0.3 点以上改善した被験者, n (%)	7 (33.3)	25 (64.1)	109 (48.4)	266 (59.1)	120 (43.6)	140 (51.3)	141 (49.1)	187 (64.5)
プラセボ iv 群との差(%)	-	30.77	-	10.67	-	7.65	-	15.35
プラセボ iv 群とのオッズ比 (95% CI) [1,2]	-	3.57 (1.17, 10.93)	-	1.67 (1.20, 2.32)	-	1.36 (0.97, 1.90)	-	1.88 (1.35, 2.63)
p 値 [1,2]	-	0.0257	-	0.0025	-	0.0760	-	0.0002

Data Source: BEL113750 CSR Table 2.33, Table 8.33, BEL110751 FCSR TE15.1_W76, BEL110752 TE15.1

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。

注: ベースラインに PGA スコア 0.3 点未満の被験者はノンレスポンダーと取り扱った。

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、国、ベースラインの PGA スコア、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 及び BEL110752 試験は 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 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。

2.7.3.3.2.2.6. BILAG

BILAG は過去 28 日間の疾患活動性の変化を評価する。52 週時に 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、主要評価項目の構成要素として 2.7.3.3.2.2.1.3.で評価した。

2.7.3.3.2.2.6.1. BEL110751 及び BEL110752 試験

臓器系別の改善及び悪化

ベースラインに症状のあった被験者を対象とした 52 週時の臓器系別の改善率を表 2.7.3.3-65（52 週時）に、ベースラインに重度の症状のなかった被験者（ベースラインに該当する臓器系でカテゴリーA のない被験者）を対象に 52 週時の臓器系別の悪化率を表 2.7.3.3-66 に示す。また、52 週間の臓器系別の改善率及び悪化率の推移を 2.7.3.6.4.［「心血管系及び呼吸器系（TA19_W76、T46 及び T47）」）、「一般的全身症状（TA11_W76、T38 及び T39）」「血液異常（TA25_W76、T52 及び T53）」「粘膜皮膚症状（TA13_W76、T40 及び T41）」「筋骨格系（TA17_W76、T44 及び T45）」「神経系（TA15_W76、T42 及び T43）」「腎症（TA23_W76、T50 及び T51）」「血管炎（TA21_W76、T48 及び T49）」］に示す。

全般的な結果として、「粘膜皮膚症状」、「筋骨格系」及び「血管炎」の臓器系では、BEL110752 試験及び／又は併合解析の複数の時点においてプラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群で統計学的に有意な改善が認められた。一方、「心血管系及び呼吸器系」、「一般的全身症状」、「腎症」、「血液異常」及び「神経系」の臓器系では、BEL110751、BEL110752 試験及び併合解析のほとんどの時点において、プラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群で有意な改善は示されなかった。

「粘膜皮膚症状」では、プラセボ iv 群と比べて統計学的に有意な改善が BEL110752 試験の 10 mg/kg-iv 群で 20 週時に認められた後、1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群で 36～52 週時まで認められた。併合解析においてもプラセボ iv 群と比べて統計学的に有意な改善が 10 mg/kg-iv 群の 44～52 週時、1 mg/kg-iv 群の 36～52 週時に認められた。一方 BEL110751 試験では、10 mg/kg-iv 群でプラセボ iv 群と比べて「粘膜皮膚症状」の統計学的に有意な悪化が 8 及び 20 週時に認められた。

「筋骨格系」では、プラセボ iv 群と比べて統計学的に有意な改善が BEL110752 試験の 10 mg/kg-iv 群で 8～24 週時及び 32～52 週時、1 mg/kg-iv 群で 8 週時、32～52 週時に認められた。併合解析でも、プラセボ iv 群と比べて統計学的に有意な改善が 10 mg/kg-iv 群で 8、32、40、48 及び 52 週時、1 mg/kg-iv 群で 32、36、48 及び 52 週時に認められた。BEL110752 試験では、プラセボ iv 群と比べて統計学的に有意な悪化の軽減が 10 mg/kg-iv 群で 4 週時及び 24～48 週時、1 mg/kg-iv 群で 24 及び 28 週時に認められた。併合解析では、プラセボ iv 群と比べて統計学的に有意な悪化の軽減が 10 mg/kg-iv 群で 28 週時及び 40～44 週時、1 mg/kg-iv 群で 28 及び 40 週時に認められた。BEL110751 試験では、「筋骨格系」の改善又は悪化のいずれについても、すべての来院時点を通して、プラセボ iv 群とベリムマブの各用量群間で統計学的な有意差は認められなかった。

「腎症」では、プラセボ iv 群と比べて統計学的に有意な改善が BEL110751 試験の 1 mg/kg-iv 群で 40 週時のみに認められた。BEL110751 試験では、プラセボ iv 群と比べて統計学的に有意な悪化の軽減が 10 mg/kg-iv 群で 44 週時、1 mg/kg-iv 群で 24、32 週時及び 44～52 週時に認められた。併合解析では、プラセボ iv 群と比べて統計学的に有意な悪化の軽減が 10 mg/kg-iv 群で 44 週時、1 mg/kg-iv 群で 4、40 及び 44 週時に認められた。

「血管炎」では、プラセボ iv 群と比べて統計学的に有意な改善が BEL110751 試験の 10 mg/kg-iv 群で 8 週時、BEL110752 試験の 10 mg/kg-iv 群で 8 週時、24～32 週時、40 週時、44 週時及び 52 週時、1 mg/kg-iv 群で 52 週時に認められた。併合解析では、プラセボ iv 群と比べて統計学的に有意な改善が 10 mg/kg-iv 群で 32 及び 40 週時に認められた。プラセボ iv 群と比べて統計学的に有意な悪化の軽減が BEL110751 試験の 10 mg/kg-iv 群で 28 及び 36 週時、BEL110752 試験の 1 mg/kg-iv 群で 28 週時に認められた。また、併合解析では 10 mg/kg-iv 群で 28、32 及び 40 週時、1 mg/kg-iv 群で 28 週時に認められた。

「心血管系及び呼吸器系」では、BEL110751、BEL110752 試験及び併合解析を通して、プラセボ iv 群とベリムマブの各用量群間に差は認められなかった。

「一般的全身症状」では、プラセボ iv 群と比べて統計学的に有意な悪化の軽減が BEL110752 試験の 1 mg/kg-iv 群で 8、16、20、28、32、36 及び 40 週時及び併合解析の 1 mg/kg-iv 群で 8 週時に認められたが、BEL110751 試験では有意な効果は認められなかった。

「血液異常」では、プラセボ iv 群と比べて統計学的に有意な悪化の軽減が BEL110751 試験の 1 mg/kg-iv 群で 4～20 週時、28 週時及び 44～52 週時、10 mg/kg-iv 群で 4 及び 8 週時に認められた。また併合解析では 1 mg/kg-iv 群で 8～28 週時及び 36 週時、44～52 週時に認められた。

「神経系」では、プラセボ iv 群と比べて統計学的に有意な悪化が BEL110751 試験の 10 mg/kg-iv 群で 12、20 及び 24 週時、併合解析では 10 mg/kg-iv 群で 12 及び 24 週時に認められた。

以上の結果をまとめると、「粘膜皮膚症状」、「筋骨格系」及び「血管炎」の臓器系において、BEL110752 試験及び併合解析の 10 mg/kg-iv 群はプラセボ iv 群と比べて統計学的に有意な改善を示した。

表 2.7.3.3-65　52 週時の BILAG 臓器系別の改善率（BEL110751 及び BEL110752 試験：MITT 集団のうちベースラインに該当する臓器系がカテゴリーA 又は B の被験者）

BILAG 臓器系	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
心血管系及び呼吸器系									
n	9	13	15	12	6	6	21	19	21
改善, n (%)	5 (55.6)	8 (61.5)	11 (73.3)	8 (66.7)	4 (66.7)	3 (50.0)	13 (61.9)	12 (63.2)	14 (66.7)
p 値 [1]	-	1.0000	0.4120	-	1.0000	0.6267	-	0.9576	0.7777
一般的全身症状									
n	38	30	38	28	23	26	66	53	64
改善, n (%)	20 (52.6)	16 (53.3)	21 (55.3)	18 (64.3)	17 (73.9)	19 (73.1)	37 (56.1)	33 (62.3)	40 (62.5)
p 値 [1]	-	0.9541	0.8180	-	0.4590	0.4861	-	0.4999	0.4268
血液異常									
n	35	40	35	52	56	53	88	96	88
改善, n (%)	8 (22.9)	16 (40.0)	11 (31.4)	23 (44.2)	19 (33.9)	19 (35.8)	32 (36.4)	35 (36.5)	30 (34.1)
p 値 [1]	-	0.1095	0.4193	-	0.2722	0.3804	-	0.9846	0.7454
粘膜皮膚症状									
n	178	159	141	172	167	174	350	326	315
改善, n (%)	65 (36.5)	67 (42.1)	56 (39.7)	72 (41.9)	89 (53.3)	94 (54.0)	137 (39.1)	156 (47.9)	150 (47.6)
p 値 [1]	-	0.2913	0.5588	-	0.0349	0.0234	-	0.0253	0.0403
筋骨格系									
n	195	177	179	147	150	160	342	327	339
改善, n (%)	88 (45.1)	92 (52.0)	94 (52.5)	83 (56.5)	108 (72.0)	110 (68.8)	171 (50.0)	200 (61.2)	204 (60.2)
p 値 [1]	-	0.1866	0.1533	-	0.0051	0.0259	-	0.0049	0.0117
神経系									
n	6	7	7	-	-	-	-	-	-
改善, n (%)	5 (83.3)	5 (71.4)	3 (42.9)	-	-	-	-	-	-
p 値 [1]	-	1.0000	0.2657	-	-	-	-	-	-
腎症									
n	21	14	24	38	48	34	59	62	58
改善, n (%)	9 (42.9)	10 (71.4)	12 (50.0)	22 (57.9)	23 (47.9)	19 (55.9)	31 (52.5)	33 (53.2)	31 (53.4)
p 値 [1]	-	0.0926	0.6316	-	0.3570	0.8633	-	0.9496	0.9178

BILAG 臓器系	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
血管炎									
n	30	23	18	22	25	33	52	48	51
改善, n (%)	15 (50.0)	13 (56.5)	8 (44.4)	10 (45.5)	19 (76.0)	29 (87.9)	25 (48.1)	32 (66.7)	36 (70.6)
p 値 [1]	-	0.6371	0.7090	-	0.0304	0.0006	-	0.0902	0.0650

Data Source: IV-ISE T33, T38, T40, T42, T44, T46, T48, T50, T52, BEL110751 FCSR T2_W76, TA11_W76, TA13_W76, TA15_W76, TA17_W76, TA19_W76, TA21_W76, TA23_W76, TA25_W76
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: BEL110752 試験及び併合解析では神経系の臓器系は解析対象外とした（ベースラインに症状を有する被験者が BEL110751 試験で 20 名、BEL110752 試験で 1 名であったため）。
注: 該当する臓器系でベースラインにカテゴリーA 又は B の被験者を対象とした。Dropout = failure 解析
1. 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。併合解析では、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（共変量は試験）。

表 2.7.3.3-66　52 週時の BILAG 臓器系別の悪化率（BEL110751 及び BEL110752 試験：MITT 集団のうちベースラインに該当する臓器系でカテゴリーA のない被験者）

BILAG 臓器系	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
心血管系及び呼吸器系									
n	273	269	272	285	285	289	558	554	561
悪化, n (%)	3 (1.1)	4 (1.5)	6 (2.2)	2 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	5 (0.9)	5 (0.9)	6 (1.1)
p 値 [1]	-	0.7230	0.3392	-	1.0000	0.2461	-	0.9848	0.7612
一般的全身症状									
n	273	270	273	284	288	287	557	558	560
悪化, n (%)	9 (3.3)	10 (3.7)	8 (2.9)	9 (3.2)	6 (2.1)	11 (3.8)	18 (3.2)	16 (2.9)	19 (3.4)
p 値 [1]	-	0.7963	0.8053	-	0.4151	0.6659	-	0.7250	0.8797
血液異常									
n	275	271	272	286	286	287	561	557	559
悪化, n (%)	26 (9.5)	11 (4.1)	16 (5.9)	25 (8.7)	20 (7.0)	21 (7.3)	51 (9.1)	31 (5.6)	37 (6.6)
p 値 [1]	-	0.0110	0.1150	-	0.4370	0.5302	-	0.0249	0.1248
粘膜皮膚症状									
n	260	255	261	278	276	280	538	531	541
悪化, n (%)	10 (3.8)	11 (4.3)	15 (5.7)	14 (5.0)	12 (4.3)	14 (5.0)	24 (4.5)	23 (4.3)	29 (5.4)

BILAG 臓器系	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
p 値 [1]	-	0.7885	0.3085	-	0.7016	0.9845	-	0.9175	0.4948
筋骨格系									
n	261	260	263	254	255	265	515	515	528
悪化, n (%)	17 (6.5)	11 (4.2)	17 (6.5)	9 (3.5)	9 (3.5)	3 (1.1)	26 (5.0)	20 (3.9)	20 (3.8)
p 値 [1]	-	0.2462	0.9816	-	0.9932	0.0622	-	0.3678	0.3322
神経系									
n	275	268	272	287	288	290	562	556	562
悪化, n (%)	3 (1.1)	2 (0.7)	5 (1.8)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	4 (0.7)	3 (0.5)	6 (1.1)
p 値 [1]	-	1.0000	0.5026	-	1.0000	1.0000	-	0.7239	0.5213
腎症									
n	275	270	272	286	283	288	561	553	560
悪化, n (%)	23 (8.4)	10 (3.7)	14 (5.1)	19 (6.6)	17 (6.0)	20 (6.9)	42 (7.5)	27 (4.9)	34 (6.1)
p 値 [1]	-	0.0208	0.1323	-	0.7552	0.8860	-	0.0732	0.3454
血管炎									
n	268	262	270	280	281	274	548	543	544
悪化, n (%)	5 (1.9)	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (1.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	9 (1.6)	2 (0.4)	3 (0.6)
p 値 [1]	-	0.2163	0.1219	-	0.2162	0.6859	-	0.0545	0.0995

Data Source: IV-ISE T33, T39, T41, T43, T45, T47, T49, T51, T53

注: BEL110751 試験の個々の試験結果（52 週時）は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。

注: 該当する臓器系でベースラインにカテゴリーA のない被験者を対象とした。LOCF 解析

1. 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。併合解析では、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（共変量は試験）。

2.7.3.3.2.2.6.2. BEL113750 試験

臓器系別の改善及び悪化

ベースラインに症状のあった被験者を対象とした 52 週時の臓器系別の改善を表 2.7.3.3-67 に、ベースラインに重度の症状のなかった被験者（ベースラインに該当する臓器系でカテゴリーA のない被験者）を対象に 52 週時の臓器系別の悪化を表 2.7.3.3-68 に示す。

BEL113750 試験において、ベースラインに症状のあった被験者（ベースラインにカテゴリーA 又は B の臓器系のある被験者）のうち、「粘膜皮膚症状」、「筋骨格系」、「血液異常」、「血管炎」及び「腎症」の臓器系において全般的な改善が示された。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「粘膜皮膚症状」（p=0.0250）、「筋骨格系」（p=0.0078）及び「血液異常」（p=0.0445）で示された。その他の臓器系では評価対象となる被験者（ベースラインに症状のあった被験者）が少数であり、結果の解釈には注意が必要である。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数値的に高かった臓器系は、「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。

ベースラインに症状のなかった被験者（ベースラインにカテゴリーA のない被験者）のうち、52 週時に「粘膜皮膚症状」で悪化を示した被験者の割合は 10 mg/kg-iv 群（3.2%）と比べてプラセボ iv 群（7.7%）の方が統計学的に有意に高かった（p=0.0113）。しかし、全般的に BILAG 臓器系別の悪化率に群間で差は認められなかった。

表 2.7.3.3-67　52 週時の BILAG 臓器系別の改善率（BEL113750 試験：MITT 集団のうちベースラインに該当する臓器系がカテゴリーA 又は B の被験者）

BILAG 臓器系	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
心血管系及び呼吸器系				
n[1]	0	0	2	2
改善, n (%)	0	0	1 (50.0)	2 (100.0)
p 値[2]	-	NC	-	>0.9999
一般的全身症状				
n[1]	1	4	12	24
改善, n (%)	0	4 (100.0)	5 (41.7)	21 (87.5)
p 値[2]	-	0.2000	-	0.0069
血液異常				
n[1]	4	2	50	94
改善, n (%)	0	0	12 (24.0)	39 (41.5)
p 値[2]	-	NC	-	0.0445
粘膜皮膚症状				
n[1]	11	26	106	225
改善, n (%)	2 (18.2)	15 (57.7)	47 (44.3)	130 (57.8)
p 値[2]	-	0.0365	-	0.0250
筋骨格系				
n[1]	12	22	64	119
改善, n (%)	4 (33.3)	13 (59.1)	35 (54.7)	89 (74.8)
p 値[2]	-	0.2818	-	0.0078
神経系				
n[1]	0	0	1	0
改善, n (%)	0	0	0	0
p 値[2]	-	NC	-	NC
腎症				
n[1]	5	5	60	109
改善, n (%)	2 (40.0)	3 (60.0)	31 (51.7)	67 (61.5)
p 値[2]	-	>0.9999	-	0.2552
血管炎				
n[1]	2	8	29	59
改善, n (%)	0	5 (62.5)	16 (55.2)	40 (67.8)
p 値[2]	-	0.4444	-	0.3458

Data Source: BEL113750 CSR Table 2.25, Table 8.25

NC: 算出せず

注: 該当する臓器系でベースラインにカテゴリーA 又は B の被験者を対象とした。ベースラインのカテゴリーが A の場合はカテゴリーB、C 又は D への変化、ベースラインのカテゴリーが B の場合はカテゴリーC 又は D への変化を改善とした。

1. 改善率（%）算出の際に母数とした。
2. Fisher の直接確率検定

表 2.7.3.3-68　52 週時の BILAG 臓器系別の悪化率（BEL113750 試験：MITT 集団のうちベースラインに該当する臓器系でカテゴリーA のない被験者）

BILAG 臓器系	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
心血管系及び呼吸器系				
n[1]	21	39	226	451
悪化, n (%)	0	0	0	0
p 値 [2]	-	NC	-	NC
一般的全身症状				
n[1]	21	39	224	449
悪化, n (%)	0	0	2 (0.9)	8 (1.8)
p 値 [2]	-	NC	-	0.5091
血液異常				
n[1]	21	39	225	445
悪化, n (%)	0	2 (5.1)	19 (8.4)	31 (7.0)
p 値 [2]	-	0.5373	-	0.5342
粘膜皮膚症状				
n[1]	19	35	221	444
悪化, n (%)	1 (5.3)	2 (5.7)	17 (7.7)	14 (3.2)
p 値 [2]	-	>0.9999	-	0.0113
筋骨格系				
n[1]	19	37	222	449
悪化, n (%)	2 (10.5)	1 (2.7)	6 (2.7)	5 (1.1)
p 値 [2]	-	0.2632	-	0.1924
神経系				
n[1]	21	39	225	451
悪化, n (%)	0	0	1 (0.4)	0
p 値 [2]	-	NC	-	0.3328
腎症				
n[1]	20	39	220	439
悪化, n (%)	2 (10.0)	3 (7.7)	31 (14.1)	41 (9.3)
p 値 [2]	-	>0.9999	-	0.0844
血管炎				
n[1]	20	34	219	437
悪化, n (%)	1 (5.0)	0	4 (1.8)	6 (1.4)
p 値 [2]	-	0.3704	-	0.7383

Data Source: BEL113750 CSR Table 2.26, Table 8.26
NC: 算出せず
注: 該当する臓器系でベースラインにカテゴリーA のない被験者を対象とした。ベースラインのカテゴリーが B の場合はカテゴリーA への変化、ベースラインのカテゴリーが C、D 又は E の場合はカテゴリーA 又は B への変化を悪化とした。
1. 悪化率（%）算出の際に母数とした。
2. Fisher の直接確率検定

2.7.3.3.2.2.7. SLICC 障害指数

2.7.3.3.2.2.7.1. BEL110751 及び BEL110752 試験

52 週時の SLICC 障害指数のベースラインからの変化を表 2.7.3.3-69 に示す。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に差はみとめられなかった。

表 2.7.3.3-69　52 週時の SLICC 障害指数のベースラインからの変化量（BEL110751 及び BEL110752 試験：MITT 集団）

	BEL110751			BEL110752			BEL110751+BEL110752 併合 [2]		
	プラセボ iv 群 N=275 n (%)	1 mg/kg-iv 群 N=271 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=273 n (%)	プラセボ iv 群 N=287 n (%)	1 mg/kg-iv 群 N=288 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=290 n (%)	プラセボ iv 群 N=562 n (%)	1 mg/kg-iv 群 N=559 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=563 n (%)
n	275	270	273	287	288	290	562	558	563
平均値(SE)	0.058 (0.020)	0.056 (0.017)	0.037 (0.013)	0.05 (0.02)	0.07 (0.02)	0.03 (0.01)	0.05 (0.01)	0.06 (0.01)	0.03 (0.01)
中央値(範囲)	0.00 (-1.00, 3.00)	0.00 (0.00, 3.00)	0.00 (-1.00, 1.00)	0.00 (0.00, 3.00)	0.00 (0.00, 2.00)	0.00 (-1.00, 2.00)	0.00 (-2.00, 3.00)	0.00 (-2.00, 3.00)	0.00 (-1.00, 2.00)
調整済み平均値 (SE)[1]	0.097 (0.028)	0.094 (0.029)	0.075 (0.028)	0.10 (0.02)	0.12 (0.02)	0.08 (0.02)	0.10 (0.02)	0.10 (0.02)	0.08 (0.02)
プラセボ iv 群との群間差 (95% CI)[1]	-	-0.003 (-0.049, 0.044)	-0.022 (-0.068, 0.024)	-	0.02 (-0.02, 0.06)	-0.02 (-0.06, 0.02)	-	0.01 (-0.03, 0.04)	-0.02 (-0.05, 0.01)
P 値 [1]	-	0.9130	0.3531	-	0.3278	0.4222	-	0.6932	0.2732

Data Source: ISE T37, BEL110751 FCSR TE10.2_W76

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。

注: LOCF 法

1. ベースラインの SLICC 障害指数、SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、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）で調整した ANCOVA モデルを用いてベリムマブの各用量群とプラセボ iv 群を比較した。併合解析では、共変量に試験を追加した。

2.7.3.3.2.2.7.2. BEL113750 試験

52 週時／試験中止時の SLICC 障害指数のベースラインからの変化率を評価した。ベースラインの SLICC 障害指数は両群で同様であった。52 週時のベースラインからの変化率（中央値）は両群で 0.0 でありベースラインから変化は認められなかった。SLICC 障害指数のベースラインからの変化率は、ベースラインの障害別のサブグループ（障害のない被験者 vs. スコア 1 点以上の被験者）のいずれのにおいても両群で差は認められなかった。

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 点）の割合は、プラセボ iv 群 70.8%及び 10 mg/kg-iv 群 80.3%であった（調整済みオッズ比 1.69、95%信頼区間：1.17～2.46、p=0.0056）（表 2.7.3.3-70）。ベースラインの障害別のサブグループを評価した結果、ベースラインに障害のない被験者のサブグループ（プラセボ iv 群 180 例及び 10 mg/kg-iv 群 369 例）でベースラインからの悪化のない被験者は多く、全体集団の結果と一致していた。ベースラインにスコア 1 点以上の被験者のサブグループ（プラセボ iv 群 46 例及び 10 mg/kg-iv 群 78 例）は小規模であり群間差は認められなかった。

日本人集団では、全体集団（北東アジア人）及び BEL110751 及び BEL110752 試験併合集団と同様に、52 週時の SLICC 障害指数のベースラインからの変化率に群間で差は認められなかった。

表 2.7.3.3-70 52 週時に SLICC 障害指数がベースラインから悪化していない被験者の割合（BEL113750 試験：MITT 集団）

	プラセボ iv 群 N=226	10 mg/kg-iv 群 N=451
52 週時の評価例数, n	226	447
ベースラインから悪化していない被験者（スコアの変化 0 点）, n (%)	160 (70.8)	359 (80.3)
プラセボ iv 群との差, %	-	9.52
プラセボ iv 群とのオッズ比（95% CI）[1]	-	1.69 (1.17, 2.46)
p 値 [1]	-	0.0056

Data Sorce: BEL113750 CSR Table 2.24
1. 投与群、ベースラインの SLICC 障害指数、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）。

2.7.3.3.2.2.8. 尿蛋白及び腎炎 Flare

2.7.3.3.2.2.8.1. BEL110751 及び BEL110752 試験

腎炎 Flare

来院毎の腎炎 Flare を評価したが、腎炎 Flare を発現した被験者は両試験ともに少なかった。これは、組入れ基準（治療を必要とする活動性の重症腎疾患に罹患している患者を除外）による影響の可能性が最も高いと考えられた。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、更に 12～32 週時にも良好な傾向が示された。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）。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（2.7.3.6.4. T65）。

なお、最初に腎炎 Flare が発現するまでの時間は、小規模なサブグループ（ベースラインの蛋白尿が 2 g/24 hr 以上の被験者）を評価対象としており、投与群間で差は認められなかった（2.7.3.6.4. T66）。

2.7.3.3.2.2.8.2. BEL113750 試験

尿蛋白値

蛋白尿は SLE に伴う腎症の発現症状の一つである。BEL113750 試験において、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としたベースラインからの尿蛋白値の変化率（調整済み）は、52 週間を通して両群で低下を示した（表 2.7.3.3-71）。52 週時のベースラインからの尿蛋白値の変化率（調整済み）は、プラセボ iv 群で-36.30%、10 mg/kg-iv 群で-38.55%であった。

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、52 週間（いずれかの時点）において 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 52 週時点では、プラセボ iv 群 9.8%及び 10 mg/kg-iv 群 4.7%であった。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、52 週間（いずれかの時点）においてプラセボ iv 群（48.9%）と比べて 10 mg/kg-iv 群（60.3%）の方が高かった。また、52 週時点ではプラセボ iv 群 33.8%及び 10 mg/kg-iv 群 45.6%であった。

日本人集団において、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としたベースラインからの尿蛋白値の変化率（調整済み）は、52 週時に 10 mg/kg-iv 群と比べてプラセボ iv 群の方が数値的に低下した。しかし、この結果は日本人集団の評価対象例が少数（プラセボ iv 群 4 例、10 mg/kg-iv 群 8 例）であった点を考慮して、慎重に解釈すべきである。BEL110751 及び BEL110752 試験併合集団と全体集団（北東アジア人）の結果では、プラセボ iv 群及び 10 mg/kg-iv 群のいずれも尿蛋白値の変化率は低下し、統計学的に有意な群間差は認められなかった。ただし、BEL110752 試験では 10 mg/kg-iv 群の尿蛋白値の変化率において、統計学的有意差には達していないが数値的な改善が示されている[Dooley, 2013]。

表 2.7.3.3-71　52 週時の尿蛋白値のベースラインからの変化率（BEL113750、BEL110751 及び BEL110752 試験：MITT 集団のうちベースラインに尿蛋白が 0.5 g/24 hr 超の被験者）

	BEL113750 日本人		BEL113750 全体（北東アジア人）		BEL110751		BEL110752	
	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=44	10 mg/kg-iv 群 N=43	プラセボ iv 群 N=72	10 mg/kg-iv 群 N=69
ベースラインに尿蛋白が 0.5 g/24 hr 超の被験者, n	5	10	95	197	44	43	72	69
平均値(SD)[1] 又は(SE)[1](g/24 hr)	2.39 (2.081)	1.78 (1.121)	2.15 (1.522)	1.96 (1.478)	1.60 (0.231)	1.74 (0.171)	1.99 (0.193)	1.76 (0.147)
中央値(範囲) (g/24 hr)	1.61 (0.8, 5.9)	1.25 (0.8, 4.5)	1.67 (0.5, 7.6)	1.36 (0.5, 8.5)	1.02 (0.5, 7.6)	1.44 (0.5, 4.8)	1.49 (0.5, 8.3)	1.43 (0.5, 6.1)
ベースラインからの変化率								
52 週時, n	4	8	68	160	26	25	47	53
平均値(SD)[1] 又は(SE)[1](%)	-29.88 (40.552)	-0.94 (72.424)	-36.30 (70.185)	-38.55 (69.697)	-47.55 (6.72)	-45.03 (9.16)	-18.08 (10.86)	-42.25 (7.64)
中央値 (範囲)(%)	-33.35 (-68.1, 15.3)	-12.63 (-81.6, 153.9)	-58.28 (-96.9, 403.7)	-58.80 (-98.1, 359.4)	-51.68 (-96.90, 36.60)	-58.60 (-96.72, 64.26)	-44.31 (-98.44, 209.68)	-60.13 (-94.00, 139.20)
プラセボ iv 群との差 (95%CI)[2]	-	NA	-	NA	-	2.52 (-20.17, 25.22)	-	-24.17 (-50.07, 1.73)
p 値 [3, 4]	-	0.4447	-	0.4656	-	0.7559	-	0.0642

Data Source: BEL113750 CSR Table 2.45, Table 8.45, BEL110751 FCSR TE16.12_W76, BEL110752 Table TE16.12

NA: 該当せず

1. BEL113750 試験では平均値(SD)、BEL110751 及び BEL110752 試験では平均値(SE)。
2. BEL110751 及び BEL110752 試験では正規近似に基づく 95%信頼区間。
3. BEL113750 試験ではプラセボ iv 群と 10 mg/kg-iv 群を比較した Wilcoxon 検定を用いた。
4. BEL110751 及び BEL110752 試験ではプラセボとの対比較に Wilcoxon の順位和検定を用いた。

腎炎 Flare

両群で腎炎 Flare を 1 回以上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/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）（図 2.7.3.3-29）。

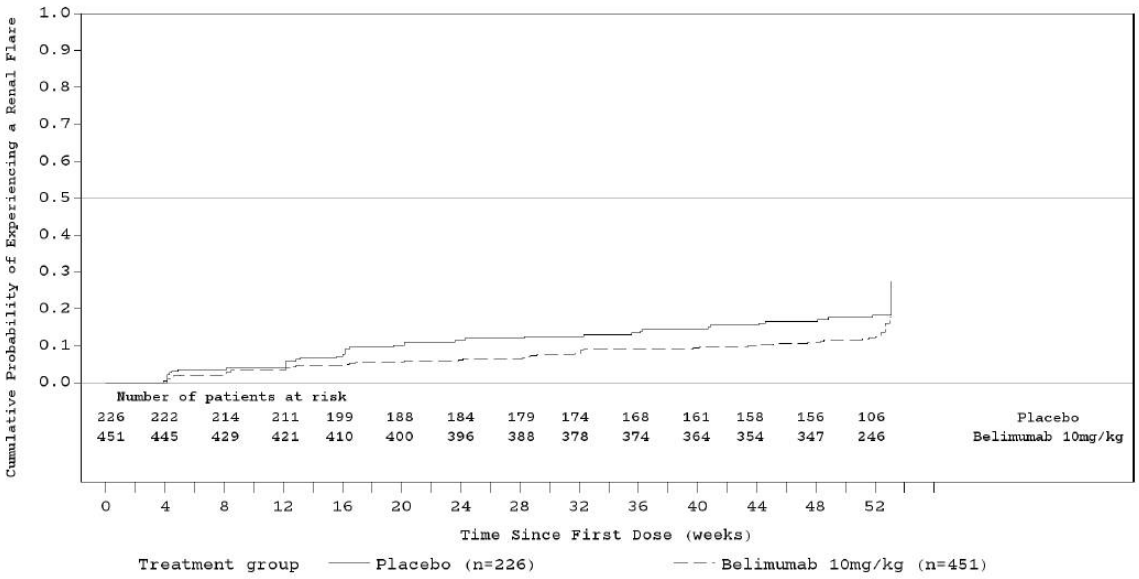


図 2.7.3.3-29　52 週間において、最初に腎炎 Flare が発現するまでの時間（BEL113750 試験：MITT 集団）

Data sorce: BEL113750 CSR Figure 2.34

2.7.3.3.2.2.9.　免疫抑制剤の使用

2.7.3.3.2.2.9.1.　BEL110751 及び BEL110752 試験

40～52 週時の間に 1 種類以上の免疫抑制剤の投与を中止した被験者の割合を表 2.7.3.3-72 に示す。この解析はベースラインに免疫抑制薬の投与を受けていた被験者を対象とした。その結果、プラセボ iv 群とベリムマブの各用量群間に統計学的に有意な差は認められなかった。

表 2.7.3.3-72　40～52 週時の間に 1 種類以上の免疫抑制剤の投与を中止した被験者の割合
（BEL110751 及び BEL110752 試験：MITT 集団のうちベースラインに免疫抑制剤の投与を受けていた被験者）

	BEL110751			BEL110752			BEL110751+110752 併合		
	プラセボ iv 群 N=154 n (%)	1 mg/kg-iv 群 N=153 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=148 n (%)	プラセボ iv 群 N=122 n (%)	1 mg/kg-iv 群 N=120 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=123 n (%)	プラセボ iv 群 N=276 n (%)	1 mg/kg-iv 群 N=273 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=271 n (%)
中止できた被験者, n(%)	5 (3.2)	3 (2.0)	3 (2.0)	5 (4.1)	5 (4.2)	10 (8.1)	10 (3.6)	8 (2.9)	13 (4.8)
プラセボ iv 群との差	-	-1.29	-1.22	-	0.07	4.03	-	-0.69	1.17
オッズ比(95% CI)[1]	-	-	-	-	-	-	-	0.80 (0.31, 2.07)	1.33 (0.57, 3.10)
p 値 [1]	-	0.7229	0.7233	-	1.0000	0.1841	-	0.6514	0.5086
p 値 [2]	-	NA	NA	-	NA	NA	-	0.5860	0.1925

Data Source: IV-ISE Table 60

注: BEL110751 試験の個々の試験結果（52 週時）は中間解析結果を示す。なお、BEL110751+110752 併合には BEL110751 試験の中間解析の結果が含まれている。

Dropout = failure 解析

1.中止した被験者数が少ないため個々の試験では尤度比のカイ二乗検定（又は Fisher の直接確率検定）を用いた。併合解析では試験を共変量としたロジスティック回帰分析を用いた。

2. 脚注 1 の共変量に試験による治療の相互作用を加えたのロジスティック回帰分析。

2.7.3.3.2.2.9.2. BEL113750 試験

BEL113750 試験では、免疫抑制剤の使用に関する評価は行っていない。

2.7.3.3.2.2.10. 患者報告アウトカム

2.7.3.3.2.2.10.1. BEL110751 及び BEL110752 試験

SF-36

24 及び 52 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を表 2.7.3.3-73 に示す。重要な副次的評価項目である 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の解析の結果、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。このため 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の推移を各来院時で評価した（図 2.7.3.3-30）。52 週時の結果においてプラセボ iv 群と比べて統計学的に有意な SF-36 の身体的健康サマリースコアの改善（スコアの増加）が、1 mg/kg-iv 群では両試験（BEL110751 試験 p=0.0120、BEL110752 試験 p=0.0272）、10 mg/kg-iv 群では BEL110752 試験（p=0.0247）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の方が統計学的に有意な 52 週時の SF-36 の身体的健康サマリースコアの改善を示した（1 mg/kg-iv 群 p=0.0011、10 mg/kg-iv 群 p=0.0374）。

表 2.7.3.3-73　24 及び 52 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（BEL110751 及び BEL110752 試験：MITT 集団）

	BEL110751			BEL110752			BEL110751+110752 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
24 週時（主要な副次評価項目）									
n	274	270	269	286	283	284	560	553	553
平均値（SE），点	3.35 (0.51)	3.78 (0.46)	3.21 (0.43)	3.64 (0.42)	3.65 (0.43)	3.58 (0.46)	3.50 (0.33)	3.71 (0.31)	3.41 (0.32)
中央値（範囲），点	2.95 (-27.48, 26.62)	3.21 (-20.75, 29.05)	2.66 (-23.57, 25.49)	3.11 (-22.20, 32.93)	2.68 (-22.72, 33.80)	3.06 (-24.41, 30.24)	3.03 (-27.48, 32.93)	2.83 (-22.72, 33.80)	2.77 (-24.41, 30.24)
最小 2 乗平均値（SE）[1]，点	5.62 (0.74)	6.17 (0.75)	5.35 (0.72)	3.26 (0.54)	3.39 (0.53)	3.34 (0.55)	4.05 (0.44)	4.33 (0.44)	3.98 (0.44)
プラセボ iv 群との差（95% CI）[1]，点	-	0.54 (-0.66, 1.75)	-0.27 (-1.48, 0.93)	-	0.13 (-0.95, 1.21)	0.08 (-1.00, 1.15)	-	0.28 (-0.52, 1.09)	-0.07 (-0.88, 0.74)
p 値 [1]	-	0.3762	0.6583	-	0.8127	0.8870	-	0.4904	0.8679
52 週時									
n	274	270	269	286	283	284	560	553	553
平均値（SE），点	2.85 (0.52)	4.37 (0.51)	3.44 (0.47)	2.96 (0.45)	4.20 (0.50)	4.18 (0.48)	2.91 (0.34)	4.28 (0.36)	3.80 (0.34)
中央値（範囲），点	2.55 (-27.48, 33.20)	3.62 (-17.24, 33.77)	2.98 (-21.53, 31.25)	2.60 (-22.20, 26.19)	3.25 (-33.68, 39.05)	3.74 (-24.41, 30.24)	2.62 (-27.48, 33.20)	3.56 (-33.68, 39.05)	3.41 (-24.41, 31.25)
最小 2 乗平均値（SE）[1]，点	4.59 (0.78)	6.24 (0.80)	5.06 (0.77)	2.84 (0.60)	4.17 (0.58)	4.19 (0.60)	3.38 (0.47)	4.83 (0.47)	4.31 (0.47)
プラセボ iv 群との差（95% CI）[1]，点	-	1.65 (0.37, 2.93)	0.47 (-0.82, 1.75)	-	1.34 (0.15, 2.52)	1.35 (0.17, 2.54)	-	1.45 (0.58, 2.32)	0.93 (0.05, 1.80)
p 値 [1]	-	0.0119	0.4770	-	0.0272	0.0247	-	0.0011	0.0374

Data Source: IV-ISE T67, BEL110751 FCSR TE18.1_W76, TE19.1_W76

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+110752 併合には BEL110751 試験の中間解析の結果が含まれている。

注: LOCF 解析

1. プラセボ iv 群とベリムマブの各用量群の比較は ANCOVA モデルを用いた（最小二乗平均の差の統計解析も含む）。共変量は、ベースラインの身体的健康サマリースコア及びベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、ベースラインの尿蛋白（2 g/24 hr 未満 vs. 2 g/24 hr 以上）、人種（AIA vs. その他）とした。併合解析では、共変量に試験を追加した。

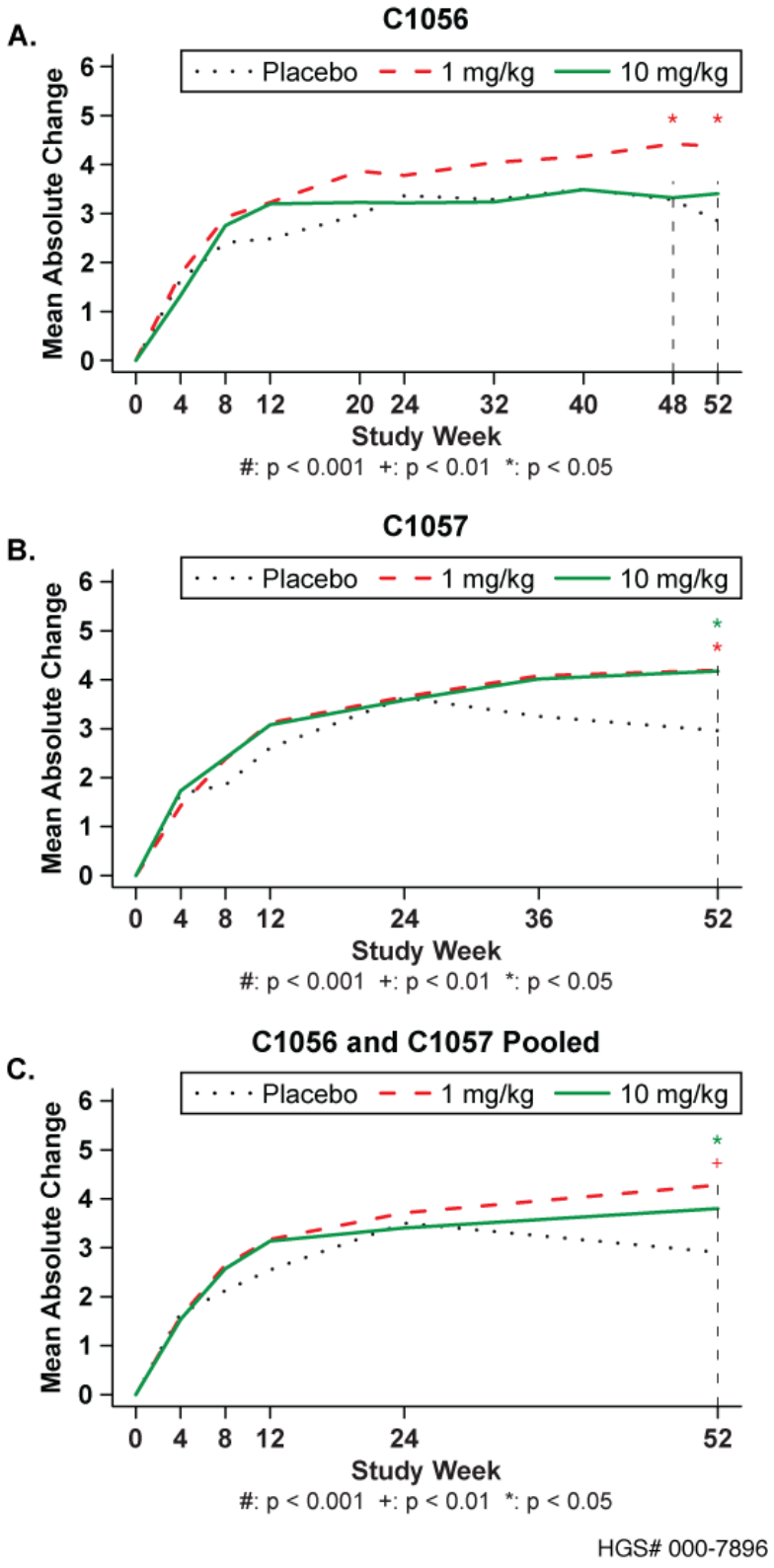


図 2.7.3.3-30　　SF-36 の身体的健康サマリースコアのベースラインからの変化量の推移（BEL110751 及び BEL110752 試験：MITT 集団）

Data Source: IV-SCE Figure 15
C1056: BEL110751 試験（中間解析結果）, C1057: BEL110752 試験
LOCF 解析

SF-36 の精神的健康サマリーの評価では、併合解析の 1 mg/kg-iv 群において 52 週時にプラセボ iv 群と比べて統計学的に有意な改善が認められた（p=0.0095）。この他に群間に統計学的な有意差は認められなかった。

FACIT-F

FACIT-F スコアのベースラインからの平均変化量の推移を図 2.7.3.3-31 に示す。FACIT-F では質問票に基づいて疲労の総合スコアを求め、ベースラインからの平均変化量を評価した。BEL110751 試験の 1 mg/kg-iv 群では、FACIT-F スコアのベースラインからの平均変化量においてプラセボ iv 群と比べて統計学的に有意な改善（スコアの増加）が示された。また、10 mg/kg-iv 群でも数値的な改善が確認された。BEL110752 試験では、ベリムマブの各用量群において 52 週時の FACIT-F スコアのベースラインからの統計学的に有意な改善が示された。疲労の改善は早い時期（8 週時）から示され、概ね 52 週時まで持続した。プラセボ iv 群でも当初改善が示されたが、24 週時よりスコアは悪化（減少）した。この悪化は、24 週時からの標準治療の制限の影響が考えられた。併合解析では、8、12 及び 52 週時にベリムマブの各用量群でプラセボ iv 群と比べて統計学的に有意な改善が示された。疲労は SLE 患者にとって重要な QOL の尺度であり、これらの結果は SLE 疾患活動性への効果を反映したものと考えられる。

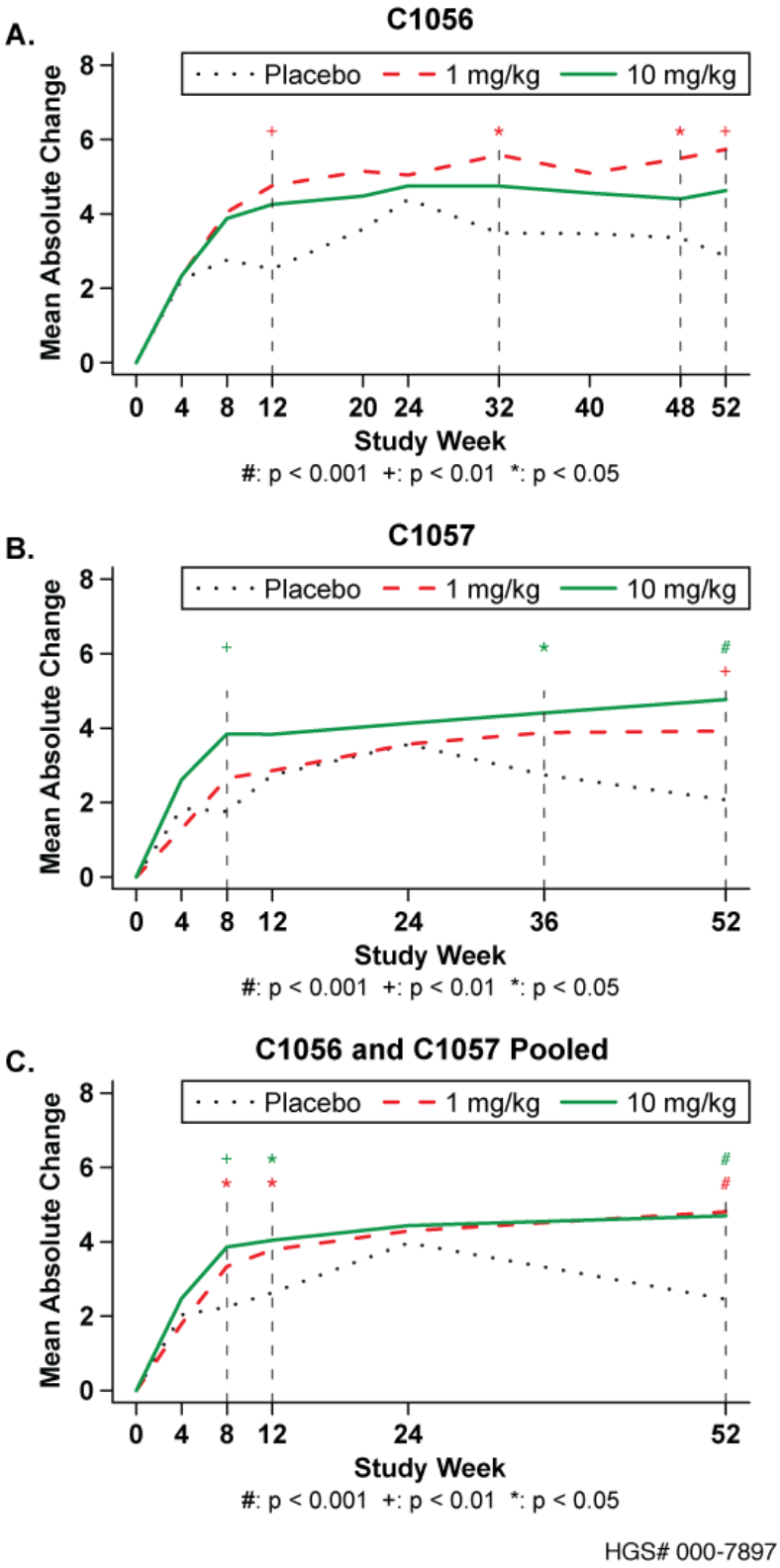


図 2.7.3.3-31　　FACIT-F スコアのベースラインからの平均変化量の推移
（BEL110751 及び BEL110752 試験：MITT 集団）

Data Source: IV-SCE Figure 16
C1056: BEL110751 試験（中間解析結果）, C1057: BEL110752 試験
LOCF 解析

2.7.3.3.2.2.10.2. BEL113750 試験

BEL113750 試験では、患者報告アウトカムに関する評価は行っていない。

2.7.3.3.2.2.11. バイオマーカー

バイオマーカーのベースラインからの変化率を表 2.7.3.3-74（52 週時）及び 2.7.3.6.3.（52 又は 76 週間の推移）に示す。

表 2.7.3.3-74　52 週時のバイオマーカーの変化率（BEL110751 及び BEL110752 試験：MITT 集団、BEL113750 試験：Safety）

パラメーター		平均値/中央値 [1]	プラセボ iv 群	1 mg/kg-iv 群	10 mg/kg-iv 群	p 値 [2]
免疫グロブリン						
IgG	BEL110751 試験	中央値	-0.76%	-13.46%	-14.39%	<0.0001
	BEL110752 試験	中央値	-3.61%	-14.08%	-15.64%	<0.0001
	BEL110751+BEL110752 併合	中央値	-2.46%	-13.75%	-15.33%	<0.0001
	BEL113750 試験	調整済み平均値	6.68%	-	-7.02%	<0.0001
	BEL113750 試験(日本人集団)	平均値	-0.58%	-	-13.72%	0.0020
IgA	BEL110751 試験	中央値	-0.65%	-16.07%	-17.73%	<0.0001
	BEL110752 試験	中央値	-2.71%	-16.82%	-16.04%	<0.0001
	BEL113750 試験	調整済み平均値	2.47%	-	-16.42%	<0.0001
	BEL113750 試験(日本人集団)	平均値	5.00%	-	-21.03%	<0.0001
IgM	BEL110751 試験	中央値	-0.47%	-28.21%	-30.77%	<0.0001
	BEL110752 試験	中央値	-3.18%	-28.49%	-29.95%	<0.0001
	BEL113750 試験	調整済み平均値	-5.75%	-	-30.07%	<0.0001
	BEL113750 試験(日本人集団)	平均値	-5.25%	-	-33.61%	0.0005
自己抗体						
抗 dsDNA 抗体 [3]	BEL110751 試験	中央値	0.00%	-26.87%	-24.64%	<0.0001
	BEL110752 試験	中央値	0.00%	-13.93%	-17.66%	0.0044/<0.0001
	BEL110751+BEL110752 併合	中央値	0.00%	-18.11%	-19.30%	<0.0001
	BEL113750 試験	中央値	-32.26%	-	-53.91%	<0.0001
	BEL113750 試験(日本人集団)	中央値	-18.63%	-	-32.26%	0.3655
補体						
C3[4]	BEL110751 試験	中央値	2.41%	22.00%	18.87%	0.0016/<0.0001
	BEL110752 試験	中央値	2.08%	10.14%	16.33%	0.0061/<0.0001
	BEL110751+BEL110752 併合	中央値	2.19%	14.71%	16.95%	<0.0001
	BEL113750 試験	調整済み平均値	1.56%	-	15.13%	<0.0001
	BEL113750 試験(日本人集団)	平均値	-0.32%	-	19.87%	0.0543
C4[5]	BEL110751 試験	中央値	14.29%	33.33%	45.80%	<0.0001
	BEL110752 試験	中央値	12.50%	42.86%	50.00%	<0.0001
	BEL110751+BEL110752 併合	中央値	12.92%	37.50%	50.00%	<0.0001
	BEL113750 試験	調整済み平均値	17.45%	-	64.69%	0.0001
	BEL113750 試験(日本人集団)	平均値	25.00%	-	62.77%	0.0834

パラメーター		平均値/中央値 [1]	プラセボ iv 群	1 mg/kg-iv 群	10 mg/kg-iv 群	p 値 [2]
B 細胞 [6]						
CD19+	BEL110751 試験	中央値	-9.76%	-47.97%	-48.39%	<0.0001
	BEL113750 試験(日本人集団)	中央値	-23.03%	-	-51.47%	0.0189
CD20+	BEL110751 試験	中央値	-9.17%	-46.11%	-46.08%	<0.0001
	BEL113750 試験(日本人集団)	中央値	-24.23%	-	-48.57%	0.0350
ナイーブ	BEL110751 試験	中央値	-8.87%	-66.67%	-69.57%	<0.0001
	BEL113750 試験(日本人集団)	中央値	-21.43%	-	-68.91%	0.0005
活性化	BEL110751 試験	中央値	-15.75%	-40.49%	-45.12%	0.0854/0.0171
	BEL113750 試験(日本人集団)	中央値	-80.94%	-	-78.94%	0.6471
メモリー	BEL110751 試験	中央値	0.00%	50.00%	35.29%	<0.0001
	BEL113750 試験(日本人集団)	中央値	0.00%	-	28.43%	0.1282
形質細胞様細胞	BEL110751 試験	中央値	-14.42%	-50.64%	-64.38%	0.0003/<0.0001
	BEL113750 試験(日本人集団)	中央値	-85.06%	-	-75.83%	0.6901
SLE サブセット	BEL110751 試験	中央値	6.06%	-23.66%	-38.50%	0.1319/<0.0001
	BEL113750 試験(日本人集団)	中央値	31.30%	-	-58.71%	0.0015
形質細胞	BEL110751 試験	中央値	-0.28%	-21.58%	-34.90%	0.1963/0.0023
	BEL113750 試験(日本人集団)	中央値	-64.85%	-	-84.10%	0.4983
短寿命形質細胞	BEL110751 試験	中央値	1.15%	-11.32%	-35.43%	0.1506/0.0012
	BEL113750 試験(日本人集団)	中央値	42.10%	-	-65.68%	0.0161

Data Source: IV-ISE T71, T77, T79, T81, BEL110751 FCSR TE23.1_W76, TE23.2_W76, TE23.3_W76, TE24.6_W76, TE26.4_W76, TE26.6_W76, TE28.4_W76, BEL110752 CSR TE23.2, TE23.3, BEL113750 CSR Table 3.78, Table 3.82, Table 3.84, Table 3.96, Table 9.78, Table 9.82, Table 9.84,

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. Wilcoxon 順位和検定を用いたノンパラトメリック解析のため中央値を提示する。ただし、BEL113750 試験の免疫グロブリンと補体は、ANCOVA モデルを用いたパラトメリック解析を行ったため、平均値を提示する。共変量は投与群、ベースラインのバイオマーカー値、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、国、ベースラインの補体（C3 及び／又は C4 の低値 vs. その他）とし、日本人集団では投与群のみを独立変数とした。

2. BEL110751、BEL110752 試験及び併合の p 値は、左側がプラセボ iv 群と 1 mg/kg-iv 群との比較、右側がプラセボ iv 群と 10 mg/kg-iv 群との比較を示す（いずれの比較も p<0.0001 の場合を除く）。BEL113750 試験の p 値は、プラセボ iv 群と 10 mg/kg-iv 群との比較。

3. ベースラインに陽性（30 IU/mL 以上）の被験者対象。

4. ベースラインに C3 低値（90 mg/dL 未満）の被験者対象。

5. ベースラインに C4 低値（BEL113750 試験：10 mg/dL 未満、BEL110751 試験及び BEL110752 試験：16 mg/dL 未満）の被験者対象。

6. BEL113750 試験では B 細胞の評価は日本の実施施設でのみ行った。

2.7.3.3.2.2.11.1. 免疫グロブリン

2.7.3.3.2.2.11.1.1. BEL110751 及び BEL110752 試験

ベリムマブによる BLyS 活性阻害から予測されるように、免疫グロブリン（IgG、IgM、IgA）の応答が示された。免疫グロブリン値のベースラインからの変化量（平均値）及び変化率（中央値）の推移を、図 2.7.3.3-32（IgG 値）、図 2.7.3.3-33（IgM 及び IgA 値）に示す。IgM 及び IgA 値の評価は BEL110752 試験ではベースライン及び 52 週時のみであったため（2.7.3.1.3.6.2.3.）、BEL110751 試験での推移を示す。

ベースラインの IgG 値（中央値）は、BEL110751 試験（14.6 g/L）と比べて BEL110752 試験（16.2 g/L）の方が高かった。同様に免疫グロブリン値の減少量（平均値）及び減少率（中央値）は、BEL110751 試験と比べて BEL110752 試験の方が大きかった。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。

BEL110751 試験での 52 週時の IgG 値のベースラインからの減少率（中央値）は 1 mg/kg-iv 群で 13.5%及び 10 mg/kg-iv 群で 14.4%であったが、プラセボ iv 群ではベースラインからの減少はほとんど認められなかった（0.8%の減少）（プラセボ iv 群とベリムマブの各用量群の比較はいずれも $p<0.0001$）。また、52 週時のベースラインからの IgM 値の減少率（中央値）は 1 mg/kg-iv 群 28.2%及び 10 mg/kg-iv 群 30.8%であったが、IgG 値と同様にプラセボ iv 群ではベースラインからの減少はほとんど認められなかった（0.47%の減少）（プラセボ iv 群とベリムマブの各用量群の比較はいずれも $p<0.0001$）。

BEL110752 試験で示された IgG 及び IgM 値の結果は、BEL110751 試験と同様であった。52 週時のベースラインからの IgG 値の減少率（中央値）は 1 mg/kg-iv 群 14.1%及び 10 mg/kg-iv 群 15.6%であったが、プラセボ iv 群では 3.6%であった（プラセボ iv 群とベリムマブの各用量群の比較はいずれも $p<0.0001$）。52 週時に認められた IgM 値の減少率（中央値）は 1 mg/kg-iv 群 28.5%及び 10 mg/kg-iv 群 30.0%に対し、プラセボ iv 群では 3.2%であった（プラセボ iv 群とベリムマブの各用量群の比較はいずれも $p<0.0001$）。

併合解析の IgG 及び IgM 値の推移も、両試験と同様の結果であった。ベリムマブの各用量群で示された 52 週時の IgG 値の減少率（中央値）は、ベースラインの IgG 値が基準値範囲内又は低値の被験者（11～14%）と比べて高値の被験者（約 18%）の方が大きかった（2.7.3.6.4. T72、T73）。なお、IgG 及び IgM 値の減少量（平均値）は減少率（中央値）の結果と同様であり、結果の頑健性は高かった。

IgA 値でも、IgG 及び IgM 値の結果と同様に、ベリムマブ投与による統計学的に有意な減少が認められた。52 週時にベリムマブの各用量群で示された IgA 値の減少率（中央値）は 16～18%であった。プラセボ iv 群では 52 週間の減少率（中央値）の範囲は 0.7～2.7%であった（プラセボ iv 群とベリムマブの各用量群の比較はいずれも $p<0.0001$）。

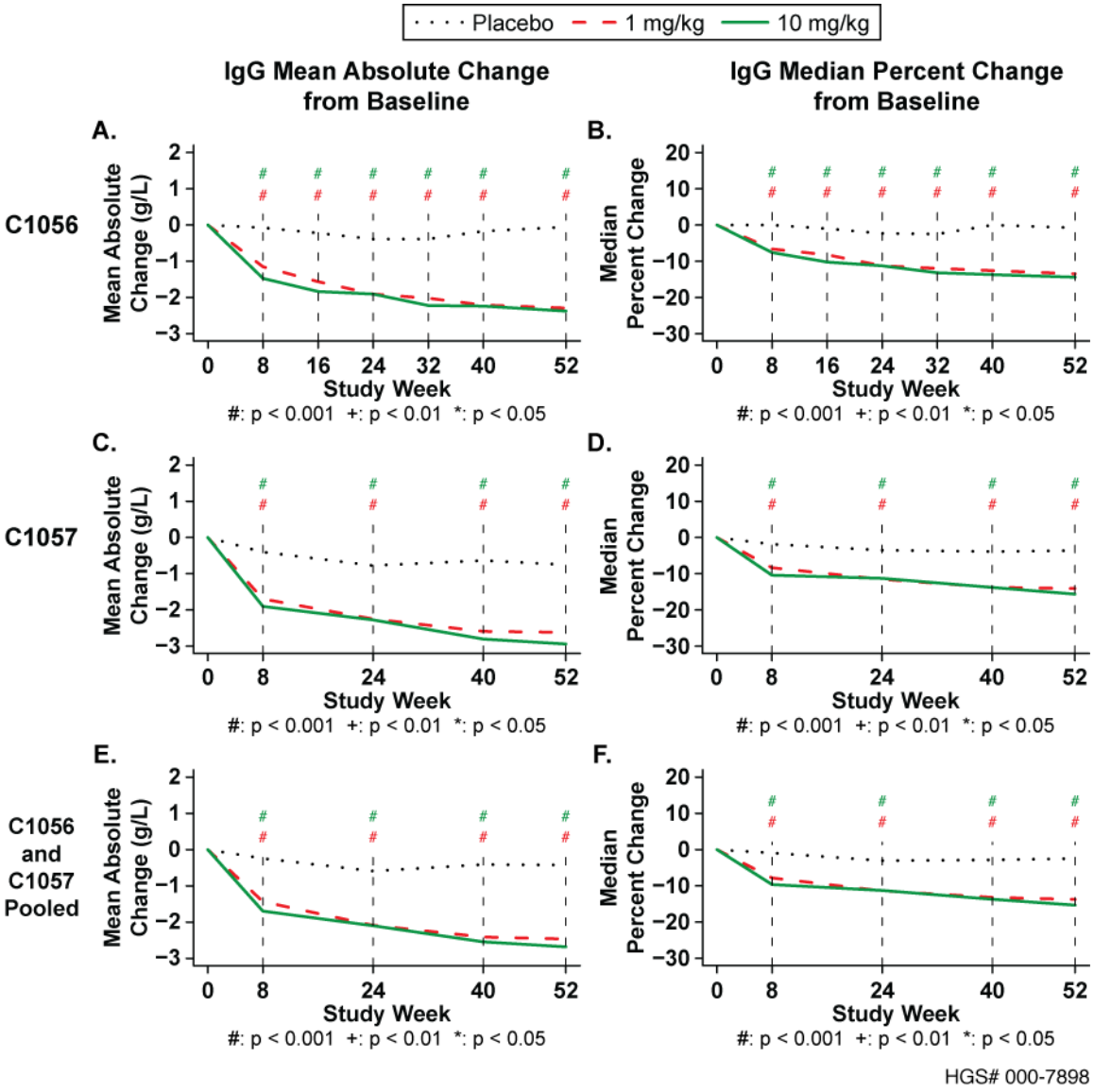


図 2.7.3.3-32　IgG 値のベースラインからの変化量（平均値）及び変化率（中央値）の推移（BEL110751 及び BEL110752 試験：MITT 集団）

Data Source: IV-SCE Figure 17
C1056: BEL110751 試験（中間解析結果）, C1057: BEL110752 試験

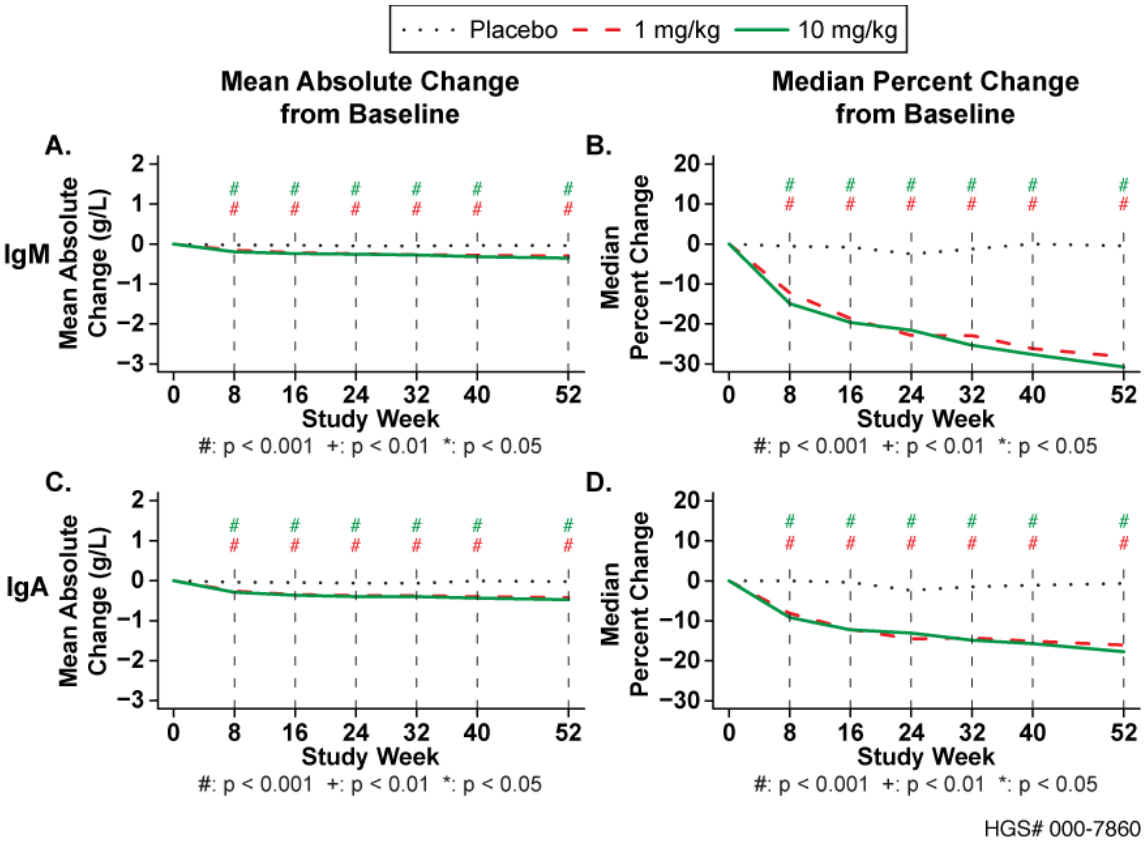


図 2.7.3.3-33　IgM 及び IgA 値の変化量（平均値）及び変化率（中央値）の推移（BEL110751 試験：MITT 集団）

Data Source: IV-ISE TE23.2, TE23.3, TE23.5, TE23.6
C1056: BEL110751 試験（中間解析結果）, C1057: BEL110752 試験

ベースラインに高γグロブリン血症（IgG 値 16.18 g/L 超）の被験者は、2 試験全体で 44.2%を占めていた（表 2.7.3.3-8）。IgG 値のベースラインから 52 週時の変化を表 2.7.3.3-75 に示す。ベースラインの IgG 値が高値（16.18 g/L 超）であった被験者のうち、52 週時の IgG 値が基準値/低値（16.18 g/L 以下）にシフトした被験者の割合はベリムマブの各用量群でそれぞれ 49.2%であったのに対し、プラセボ iv 群で 19.7%であった。ベリムマブ投与量と IgG 値の減少効果の間に、明らかな用量依存性は認められなかった。また、ベースラインの IgG 値が基準値/低値であった被験者のうち、52 週時に高値にシフト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低かった。

重要な所見として、IgG 及び IgA 値が基準値以下にシフトした被験者の割合はプラセボ iv 群と比べてベリムマブの各用量群の方がわずかに高かったが、その割合自体は低かった。静脈内反復投与対照試験（LBSL02、BEL110751 及び BEL110752 試験）の 52 週時までの安全性データを併合した結果において、ベースラインに高値/基準値であったが 52 週時に低値にシフトした被験者の割合（プラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群）は、IgG 値で 2.9%、4.8%及び 6.3%、IgA 値で 1.2%、2.0%及び 2.6%であった。IgM 値が低値にシフトした被験者の割合はプラセボ iv 群の 6.0%に対し 1 mg/kg-iv 群で 16.9%及び 10 mg/kg-iv 群で 18.5%であった（2.7.4.3.4.1.）。

表 2.7.3.3-75　IgG 値のベースラインから 52 週時の変化（BEL110751 及び BEL110752 試験：MITT 集団）

	BEL110751			BEL110752			BEL110751+110752 併合		
	プラセボ iv 群 N=275 n/n (%)	1 mg/kg-iv 群 N=271 n/n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=273 n/n (%)	プラセボ iv 群 N=287 n/n (%)	1 mg/kg-iv 群 N=288 n/n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=290 n/n (%)	プラセボ iv 群 N=562 n/n (%)	1 mg/kg-iv 群 N=559 n/n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=563 n/n (%)
IgG 値 [1]									
高値→基準値/低値	16/78 (20.5)	36/75 (48.0)	33/66 (50.0)	22/115 (19.1)	55/110 (50.0)	64/131 (48.9)	38/193 (19.7)	91/185 (49.2)	97/197 (49.2)
基準値/低値→高値	16/121 (13.2)	2/133 (1.5)	0/139	13/110 (11.8)	7/129 (5.4)	4/112 (3.6)	29/231 (12.6)	9/262 (3.4)	4/251 (1.6)

Data Source: BEL110751 FCSR TA53_W76, BEL110752 CSR TA53

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。BEL110751+BEL110752 試験併合の結果として BEL110751 試験（最終解析結果）及び BEL110752 試験の合算結果を示す。

1. 基準値/低値(16.18 g/L 以下)、高値(16.18 g/L 超)

2.7.3.3.2.2.11.1.2. BEL113750 試験

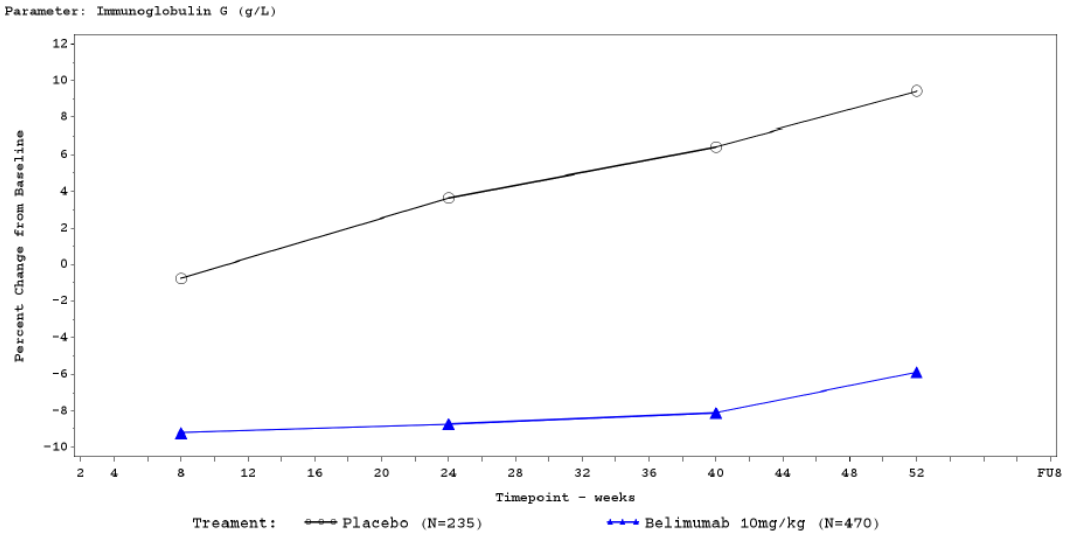
IgG

IgG のベースラインからの平均変化率の推移を、図 2.7.3.3-34 に示す。BEL113750 試験において、IgG 値は 10 mg/kg-iv 群では 52 週間を通して減少したがプラセボ iv 群では増加が認められ、8 週時（p<0.0001）から 52 週時（p<0.0001）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。52 週時のベースラインからの変化率（最小二乗平均）は、プラセボ iv 群で 6.68%及び 10 mg/kg-iv 群で-7.02%であった（p<0.0001）（表 2.7.3.3-76）。同様の結果が IgG 値のベースラインからの平均変化量でも認められた。

ベースラインに IgG 値（平均値）が基準値／高値（6.94 g/L 以上）であった被験者のうち、52 週時の IgG 値が低値（6.94 g/L 未満）にシフトした被験者の割合はプラセボ iv 群 1.2%（2/171 例）及び 10 mg/kg-iv 群 2.4%（9/371 例）であった。

日本人集団、全体集団（北東アジア人）、BEL110751 及び BEL110752 試験併合集団のいずれにおいても、ベリムマブの投与により IgG のベースラインからの減少が認められた。日本人集団の 52 週時のベースラインからの変化率（平均値）は、プラセボ iv 群で-0.58%及び 10 mg/kg-iv 群で-13.72%であった（p=0.002）（表 2.7.3.3-76）。3 集団のいずれにおいても、52 週間のほとんど時点で 10 mg/kg-iv 群の IgG の推移はプラセボ iv 群と統計学的に有意な差を示すことが確認された（ただし、BEL113750 試験ではパラメトリック法、BEL110751 及び BEL110752 試験ではノンパラメトリック法）。

全体（北東アジア人）



日本人

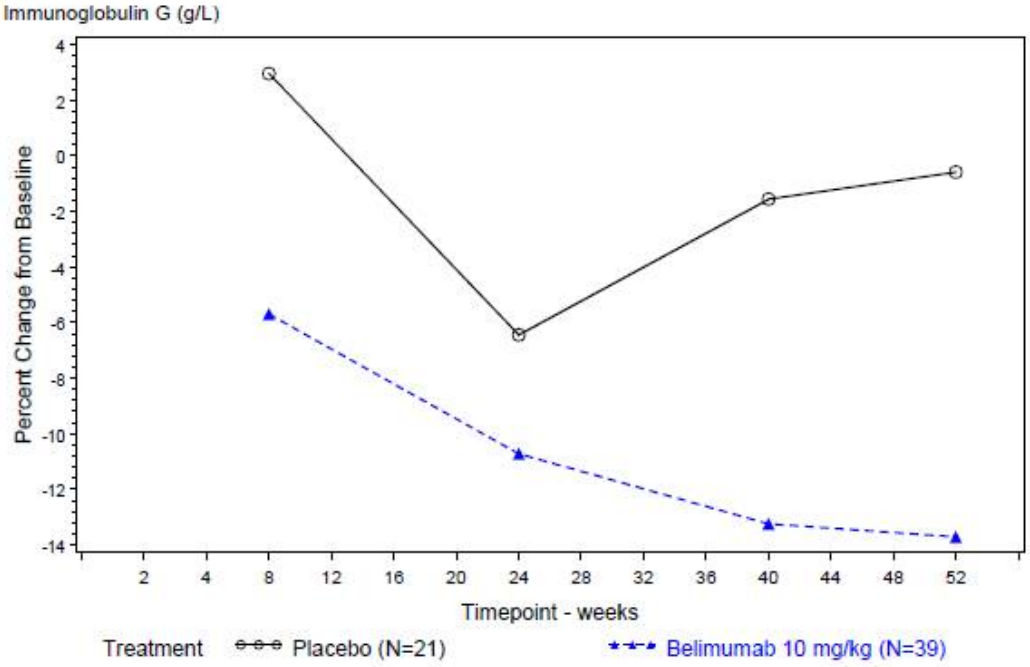


図 2.7.3.3-34　　IgG のベースラインからの平均変化率の推移
（BEL113750 試験：Safety 集団）

Data Source: BEL113750 CSR Figure 3.13, Figure 9.03

表 2.7.3.3-76　52 週時の IgG のベースラインからの平均変化率
（BEL113750 試験：Safety 集団、BEL110751+BEL110752 試験併合：MITT 集団）

IgG (g/L)	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=235	10 mg/kg-iv 群 N=470	プラセボ iv 群 N=562	10 mg/kg-iv 群 N=563
ベースライン, n	21	39	235	470	562	563
平均値(SD)又は(SE)[1]	15.770 (4.7655)	14.304 (4.2663)	14.227 (4.6988)	14.295 (5.2232)	16.56 (0.26)	16.29 (0.25)
中央値(範囲)	15.7 (4.86, 26.30)	13.7 (4.58, 25.30)	13.8 (4.24, 29.70)	13.45 (3.88, 40.40)	15.60 (2.60, 43.50)	15.30 (4.53, 44.60)
ベースラインからの変化率（%）						
52 週時, n	14	34	180	388	424	448
平均値(SD)又は(SE)[1]	-0.58 (14.317)	-13.72 (11.849)	9.44 (32.107)	-5.89 (22.526)	-0.11 (0.93)	-14.99 (0.72)
中央値(範囲)	-4.91 (-28.5, 18.8)	-12.58 (-43.6, 9.7)	2.26 (-38.6, 237.8)	-8.89 (-54.6, 100.6)	-2.46 (-56.77, 113.16)	-15.33 (-68.11, 37.88)
最小二乗平均値(SE)[2]	-0.58 (3.366)	-13.72 (2.160)	6.68 (2.130)	-7.02 (1.735)	NA	NA
プラセボ iv 群との差 [2]	-	-13.13	-	-13.70	-	NA
95% CI[2]	-	-21.19, -5.08	-	-17.84, -9.56	-	NA
p 値 [2, 3]	-	0.0020	-	<0.0001	-	<0.0001

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.78, Table 9.78, IV-ISE T71

NA: 該当せず

1. BEL113750 試験は平均値(SD)、BEL110751+BEL110752 試験併合は平均値(SE)

2. BEL113750 試験は、ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群を比較した共分散分析を用いた。共変量は投与群、ベースラインのバイオマーカー値、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、国、ベースラインの補体（C3 及び／又は C4 の低値 vs. その他）とした。日本人集団では、投与群のみを独立変数とした。

3. BEL110751 及び BEL110752 試験ではプラセボとの対比較に Wilcoxon の順位和検定を用いた。

IgA 及び IgM

BEL113750 試験では、IgA 及び IgM の測定時点はベースライン及び 52 週時のみであった。ベースラインからの変化率を、表 2.7.3.3-77（IgA）及び表 2.7.3.3-78（IgM）に示す。10 mg/kg-iv 群の 52 週時の IgA 値及び IgM 値はプラセボ iv 群と比べて減少を示し、ベースラインからの変化率（最小二乗平均）は IgA が-16.42%、IgM が-30.07%であった。同様の結果が IgA 値及び IgM 値のベースラインからの平均変化量でも認められた。ベースラインに IgA 及び IgM 値（平均値）が基準値／高値であった被験者のうち、52 週時に低値にシフトした被験者の割合は、IgA 値でプラセボ iv 群 0.6%（1/180 例）及び 10 mg/kg-iv 群 1.6%（6/383 例）、IgM 値でプラセボ iv 群 8.5%（12/142 例）及び 10 mg/kg-iv 群 25.2%（75/298 例）であった。

IgG の結果と同様に、日本人集団、全体集団（北東アジア人）、BEL110751 及び BEL110752 試験併合集団では、プラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群で統計学的に有意な IgM 及び IgA 値の低下が認められた。

表 2.7.3.3-77　52 週時の IgA のベースラインからの変化率（BEL113750 試験：Safety 集団、BEL110751 及び BEL110752 試験：MITT 集団）

IgA (g/L)	BEL113750				BEL110751		BEL110752	
	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=235	10 mg/kg-iv 群 N=470	プラセボ iv 群 N=275	10 mg/kg-iv 群 N=273	プラセボ iv 群 N=287	10 mg/kg-iv 群 N=290
ベースライン, n	21	39	235	470	275	273	287	290
平均値(SD)又は(SE)[1]	3.378 (1.1980)	3.042 (1.4604)	2.944 (1.3301)	2.788 (1.1854)	3.04 (0.09)	2.96 (0.09)	3.12 (0.08)	3.15 (0.08)
中央値(範囲)	3.360 (1.20, 6.03)	3.040 (0.51, 7.39)	2.770 (0.74, 9.23)	2.565 (0.07, 8.88)	2.84 (0.27, 10.80)	2.74 (0.07, 7.62)	2.90 (0.24, 8.91)	2.94 (0.07, 12.80)
ベースラインからの変化率（%）								
52 週時, n	14	34	180	388	199	205	224	242
平均値(SD)又は(SE)[1]	5.00 (15.768)	-21.03 (14.515)	3.89 (26.172)	-14.73 (16.078)	0.87 (1.24)	-16.88 (1.06)	-1.74 (1.43)	-15.12 (0.98)
中央値(範囲)	5.11 (-20.5, 27.5)	-25.89 (-41.6, 11.3)	-0.41 (-38.3, 243.3)	-15.88 (-83.3, 61.9)	-0.65 (-54.73, 76.26)	-17.73 (-73.97, 27.61)	-2.71 (-94.48, 156.18)	-16.04 (-53.10, 45.05)
最小二乗平均値(SE)[2]	5.00 (3.977)	-21.03 (2.552)	2.47 (1.792)	-16.42 (1.458)	NR	NR	NR	NR
プラセボ iv 群との差 [2]	-	-26.03	-	-18.88	-	NR	-	NR
95% CI[2]	-	(-35.54, -16.52)	-	(-22.34, -15.42)	-	NR	-	NR
p 値 [2, 3]	-	<0.0001	-	<0.0001	-	<0.0001	-	<0.0001

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.78, Table 9.78, BEL110751 FCSR TE23.3_W76, BEL110752 TE23.3

NR: 算出せず

1. BEL113750 試験は平均値(SD)、BEL110751 及び BEL110752 試験は平均値(SE)

2. BEL113750 試験は、ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群を比較した ANCOVA を用いた。共変量は投与群、ベースラインのバイオマーカー値、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、国、ベースラインの補体（C3 及び／又は C4 の低値 vs. その他）とした。日本人集団では、投与群のみを独立変数とした。

3. BEL110751 及び BEL110752 試験ではプラセボとの対比較に Wilcoxon の順位和検定を用いた。

表 2.7.3.3-78　52 週時の IgM のベースラインからの変化率（BEL113750 試験：Safety 集団、BEL110751+BEL110752 試験併合：MITT 集団）

IgM (g/L)	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=235	10 mg/kg-iv 群 N=470	プラセボ iv 群 N=562	10 mg/kg-iv 群 N=563
ベースライン, n	21	39	235	470	562	563
平均値(SD)又は(SE)[1]	0.882 (0.4748)	0.888 (0.5771)	0.968 (0.6088)	0.911 (0.5715)	1.13 (0.76)	1.18 (0.81)
中央値(範囲)	0.840 (0.21, 1.87)	0.760 (0.06, 2.57)	0.86 (0.06, 5.03)	0.810 (0.06, 4.80)	0.96 (0.06, 6.23)	1.03 (0.06, 8.05)
ベースラインからの変化率（%）						
52 週時, n	14	34	180	388	423	446
平均値(SD)又は(SE)[1]	-5.25 (35.644)	-33.61 (16.668)	-3.45 (27.544)	-27.37 (20.539)	4.03 (3.85)	-30.39 (0.83)
中央値(範囲)	-11.20 (-70.9, 79.2)	-37.35 (-62.9, 2.2)	-6.99 (-70.9, 116.4)	-27.57 (-85.7, 57.6)	-1.34 (-80.39, 1516.67)	-30.33 (-95.65, 18.52)
最小二乗平均値(SE)[2]	-5.25 (6.315)	-33.61 (4.052)	-5.75 (2.066)	-30.07 (1.684)	NR	NR
プラセボ iv 群との差 [2]	-	-28.36	-	-24.32	-	NR
95% CI [2]	-	-43.47, -13.26	-	-28.34, -20.31	-	NR
p 値 [2, 3]	-	0.0005	-	<0.0001	-	<0.0001

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.78, Table 9.78, IV-ISE T12, T83

NR: 算出せず

1. BEL113750 試験は平均値(SD)、BEL110751+BEL110752 試験併合は平均値(SE)

2. BEL113750 試験は、ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群を比較した共分散分析を用いた。共変量は投与群、ベースラインのバイオマーカー値、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、国、ベースラインの補体（C3 及び／又は C4 の低値 vs. その他）とした。日本人集団では、投与群のみを独立変数とした。

3. BEL110751 及び BEL110752 試験ではプラセボとの対比較に Wilcoxon の順位和検定を用いた。

まとめ

全体集団（北東アジア人）における結果と同様に、日本人集団の IgG、IgA 及び IgM 値はプラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群で改善（減少）した。これら日本人集団及び全体集団（北東アジア人）で認められた結果は、BEL110751 及び BEL110752 試験の個々の試験及び併合集団での結果との一致性がみられた。

2.7.3.3.2.2.11.2. 自己抗体

2.7.3.3.2.2.11.2.1. BEL110751 及び BEL110752 試験

SLE に関連した自己抗体のベースラインから 52 週時の変化を表 2.7.3.3-79 に示す。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 抗体が陽性の被験者を対象に、抗 dsDNA 抗体のベースラインからの平均変化量の推移を図 2.7.3.3-35 に示す。ベリムマブの各用量群では統計学的に有意な減少が 8 週時から示され 52 週時まで持続した。なお、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。52 週時のベースラインからの減少率（併合解析）は、ベリムマブの各用量群で 18.11～19.30%に対し、プラセボ iv 群では変化は認められなかった（$p<0.0001$）（2.7.3.6.4. T77）。更に BEL110751 試験の 52～76 週時まで評価においても、抗 dsDNA 抗体の減少効果は持続していた（2.7.6. BEL110751 試験）。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 抗体価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 52 週時に 24.64～26.87%、76 週時に 33.30～34.09%であったが、プラセボ iv 群では変化はみられなかった（$p<0.0001$）（2.7.3.6.4. TE24.6_W76）。

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 1 mg/kg-iv 群より 10 mg/kg-iv 群の方が高かった（表 2.7.3.3-79）。aCL では様々な反応が見られたが、概ねベリムマブ群に良好な結果が示された。プラセボ iv 群と比べてベリムマブの各用量群では aCL、aCL（IgG、IgM、IgA）が陽性であったが陰性に転じた被験者が多くみられた。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。

表 2.7.3.3-79　自己抗体のベースラインから 52 週時の変化（BEL110751 及び BEL110752 試験：MITT 集団）

	BEL110751			BEL110752			BEL110751+110752 併合		
	プラセボ iv 群 N=275 n/n (%)	1 mg/kg-iv 群 N=271 n/n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=273 n/n (%)	プラセボ iv 群 N=287 n/n (%)	1 mg/kg-iv 群 N=288 n/n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=290 n/n (%)	プラセボ iv 群 N=562 n/n (%)	1 mg/kg-iv 群 N=559 n/n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=563 n/n (%)
抗 dsDNA 抗体 [1]									
陽性→陰性	10/121 (8.3)	23/135 (17.0)	19/131 (14.5)	9/159 (5.7)	24/179 (13.4)	31/182 (17.0)	19/280 (6.8)	47/314 (15.0)	50/313 (16.0)
陰性→陽性	7/77 (9.1)	3/75 (4.0)	1/74 (1.4)	7/66 (10.6)	6/59 (10.2)	3/60 (5.0)	14/143 (9.8)	9/134 (6.7)	4/134 (3.0)
ANA[2]									
陽性→陰性	7/179 (3.9)	11/196 (5.6)	8/179 (4.5)	5/208 (2.4)	10/225 (4.4)	11/228 (4.8)	12/387 (3.1)	21/421 (5.0)	19/407 (4.7)
陰性→陽性	12/18 (66.7)	6/12 (50.0)	16/25 (64.0)	8/15 (53.3)	7/13 (53.8)	5/14 (35.7)	20/33 (60.6)	13/25 (52.0)	21/39 (53.8)
抗 Sm 抗体 [3]									
陽性→陰性	9/50 (18.0)	9/47 (19.1)	13/47 (27.7)	13/70 (18.6)	23/78 (29.5)	29/84 (34.5)	22/120 (18.3)	32/125 (25.6)	42/131 (32.1)
陰性→陽性	0/1	0/1	0/3	0/2	0/1	0/2	0/3	0/2	0/5
aCL[4]									
陽性→陰性	30/82 (36.6)	23/70 (32.9)	22/57 (38.6)	26/65 (40.0)	45/81 (55.6)	44/91 (48.4)	56/147 (38.1)	68/151 (45.0)	66/148 (44.6)
陰性→陽性	-	-	0/3	0/1	0/2	0/3	0/1	0/2	0/6
aCL(IgG)[4]									
陽性→陰性	21/43 (48.8)	21/38 (55.3)	18/30 (60.0)	13/42 (31.0)	42/58 (72.4)	30/56 (53.6)	34/85 (40.0)	63/96 (65.6)	48/86 (55.8)
陰性→陽性	1/3 (33.3)	0/8	0/7	0/4	0/9	1/14 (7.1)	1/7 (14.3)	0/17	1/21 (4.8)
aCL(IgM)[4]									
陽性→陰性	2/6 (33.3)	4/10 (40.0)	5/9 (55.6)	3/9 (33.3)	7/19 (36.8)	13/24 (54.2)	5/15 (33.3)	11/29 (37.9)	18/33 (54.5)
陰性→陽性	1/40 (2.5)	0/36	0/28	0/37	1/48 (2.1)	0/46	1/77 (1.3)	1/84 (1.2)	0/74
aCL(IgA)[4]									
陽性→陰性	14/50 (28.0)	7/41 (17.1)	15/42 (35.7)	17/37 (45.9)	22/43 (51.2)	26/48 (54.2)	31/87 (35.6)	29/84 (34.5)	41/90 (45.6)
抗リボソーム P 抗体 [5]									
陽性→陰性	8/18 (44.4)	3/8 (37.5)	5/9 (55.6)	9/57 (15.8)	22/61 (36.1)	26/51 (51.0)	17/75 (22.7)	25/69 (36.2)	31/60 (51.7)

Data Source: BEL110751 FCSR TE24.1_76, TE24.2_76, TE25.1_76, TA1.1_76, TE25.23_76, TA61_76, TA62_76, TA63_76, BEL110752 CSR TE24.1, TE24.2, TE25.1, TE25.2 TE25.23, TA61, TA62, TA63

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。BEL110751+BEL110752 試験併合の結果として BEL110751 試験（最終解析結果）及び BEL110752 試験の合算結果を示す。

1. 抗 dsDNA 抗体陽性（30 IU/mL 以上）、陰性（30 IU/mL 未満）, 2. ANA 陽性（80 倍以上）、陰性（80 倍未満）

3. 抗 Sm 抗体陽性（15 U/mL 以上）、陰性（15 U/mL 未満）

4. aCL-IgG、aCL-IgA 又は aCL-IgM のいずれかが陽性の場合、aCL 抗体陽性とした。aCL-IgG 陽性（10 GPL U/mL 以上）及び陰性（10 GPL U/mL 未満）、aCL IgM 陽性（10MPL U/mL 以上）及び陰性（10MPL U/mL 未満）、aCL IgA 陽性（15 APL U/mL 以上）及び陰性（15 APL U/mL 未満）

5. 抗リボソーム P 抗体陽性（25 EU/mL 超）、陰性（25 EU/mL 以下）

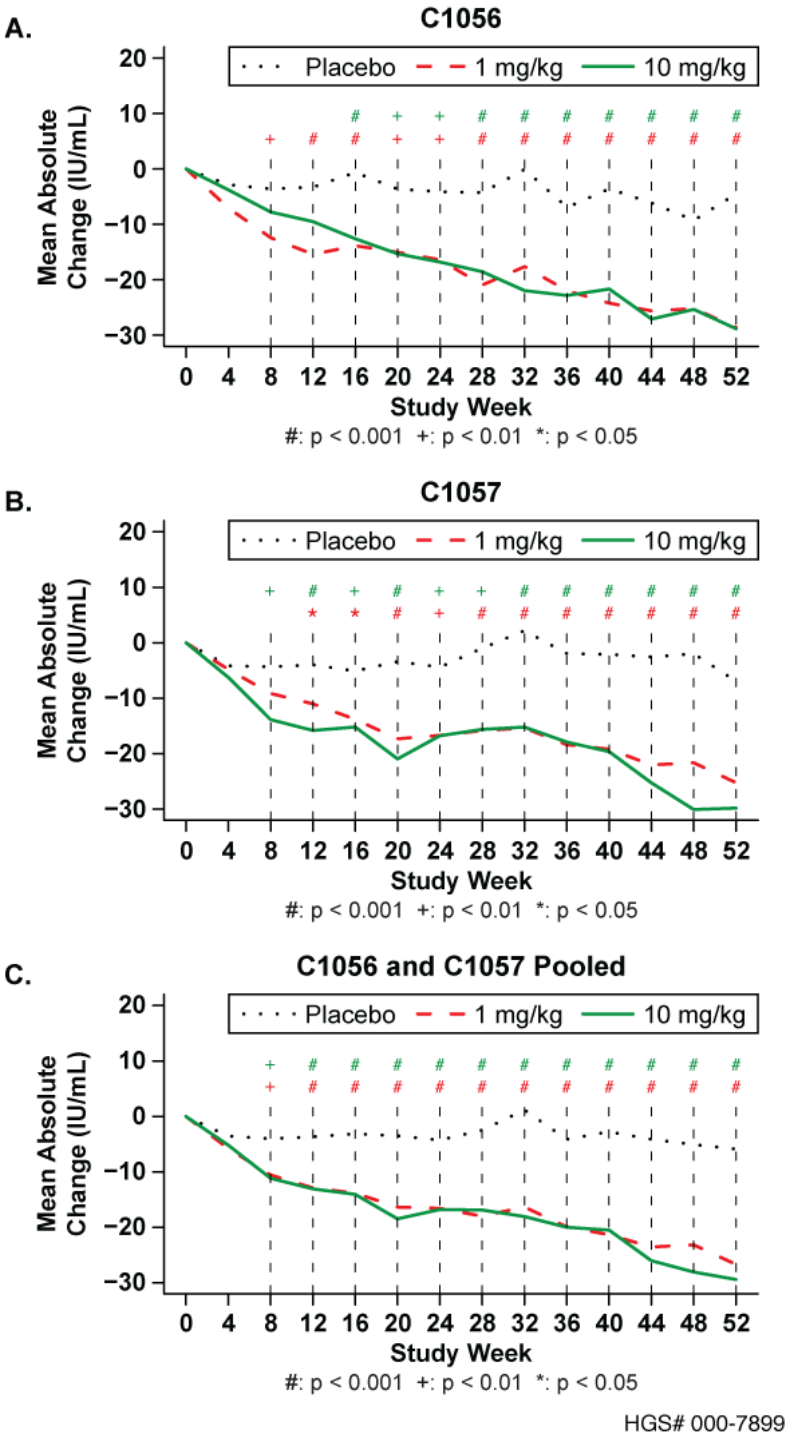


図 2.7.3.3-35　抗 dsDNA 抗体のベースラインからの平均変化量の推移（BEL110751 及び BEL110752 試験：MITT 集団のうちベースラインに抗 dsDNA 抗体陽性の被験者）

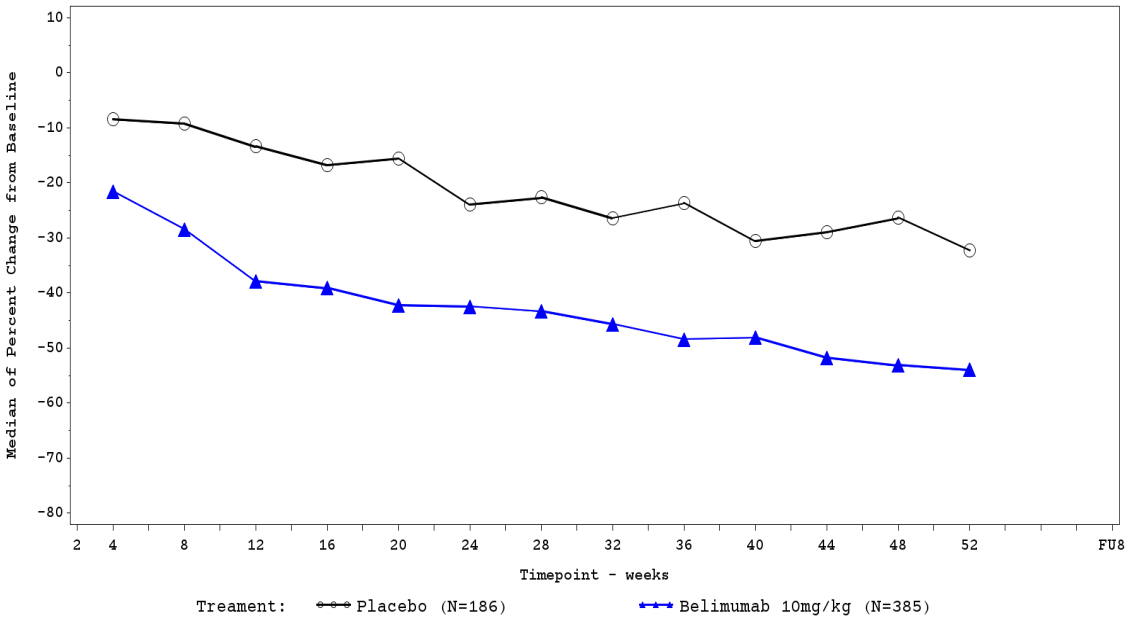
Data Source: IV-SCE Figure 19
C1056: BEL110751 試験（中間解析結果）, C1057: BEL110752 試験

2.7.3.3.2.2.11.2.2. BEL113750 試験

抗 dsDNA 抗体のベースラインからの変化率を表 2.7.3.3-80 に示す。BEL113750 試験において、ベースラインに抗 dsDNA 抗体陽性（抗体価 30 IU/mL 以上）であった被験者でのベースラインの平均抗 dsDNA 抗体価（標準偏差）は、プラセボ iv 群 385.4（612.63）IU/mL 及び 10 mg/kg 群 514.6（1527.57）IU/mL であった。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、抗 dsDNA 抗体価のベースラインからの変化率（中央値）の推移を図 2.7.3.3-36 に示す。ベースラインに抗 dsDNA 抗体陽性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量（中央値）及び変化率（中央値）では、投与期間を通してプラセボ iv 群より 10 mg/kg 群の方が大きな減少を示した。10 mg/kg 群ではプラセボ iv 群と比べて統計学的に有意な変化量（中央値）及び変化率（中央値）が 4 週時より示された（変化率及び変化量のいずれも $p<0.0001$）。この統計学的に有意な減少は 52 週時まで持続した。52 週時の変化率（中央値）はプラセボ iv 群で-32.26%及び 10 mg/kg 群で-53.91%（$p<0.0001$）、52 週時の変化量はプラセボ iv 群で-32.0 IU/mL 及び 10 mg/kg 群で-57.5 IU/mL（$p<0.0001$）であった。全被験者（ベースラインの抗 dsDNA 抗体陽性及び陰性を問わない）を対象とした抗 dsDNA 抗体のベースラインからの変化率及び変化量でも、同様の結果が示された。なお、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 iv 群 11.3%及び 10 mg/kg 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 iv 群 10.3%及び 10 mg/kg 群 7.4%であった。

日本人集団、全体集団（北東アジア人）、BEL110751 及び BEL110752 試験併合集団を通して、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 群の方が数値的に高かった。全体集団（北東アジア人）及び BEL110751 及び BEL110752 試験併合集団において、10 mg/kg-iv 群の抗 dsDNA 抗体価は 52 週間のうち大半の時点でプラセボ iv 群と統計学的に有意な差を示した。しかし、小規模な日本人集団では、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たが統計学的有意差には達しなかった。

全体（北東アジア人）



日本人

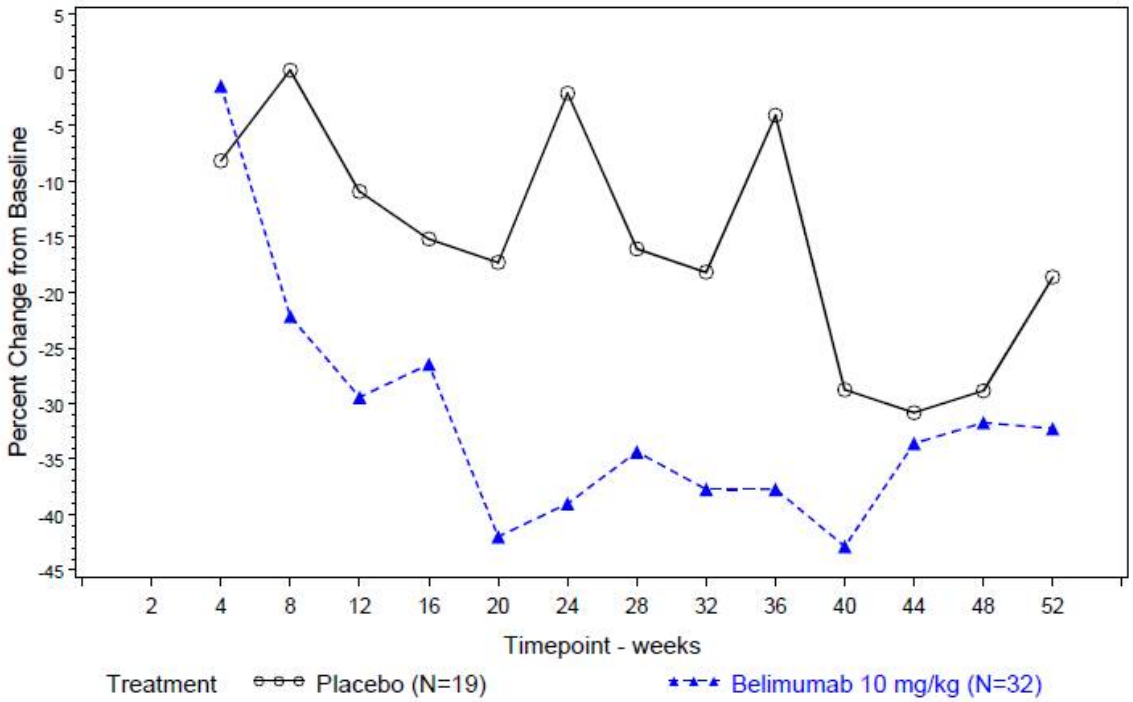


図 2.7.3.3-36　抗 dsDNA 抗体のベースラインからの変化率（中央値）の推移（BEL113750 試験：Safety 集団のうちベースラインに抗 dsDNA 抗体陽性の被験者）

Data Source: BEL113750 CSR Figure 3.17, Figure 9.04

表 2.7.3.3-80　抗 dsDNA 抗体のベースラインからの変化率（BEL113750 試験：Safety 集団、BEL110751+BEL110752 試験併合：MITT 集団）

抗 dsDNA 抗体 (IU/mL)	BEL113750				BEL110751+BEL110752 併合	
	日本人		全体（北東アジア人）			
	プラセボ iv 群 N=19	10 mg/kg-iv 群 N=32	プラセボ iv 群 N=186	10 mg/kg-iv 群 N=385	プラセボ iv 群 N=379	10 mg/kg-iv 群 N=397
ベースライン, n	19	32	186	385	379	397
平均値(SD)又は(SE)[1]	234.1 (433.01)	199.5 (192.46)	385.4 (612.63)	514.6 (1527.57)	147.36 (3.22)	143.82 (3.11)
中央値(範囲)	119 (32, 1975)	101.5 (41, 665)	148.5 (31, 3648)	140 (31, 15001)	192.00 (31.00, 201.00)	165.00 (32.00, 201.00)
ベースラインからの変化率（%）[2]						
52 週時, n	12	30	141	320	280	313
平均値(SD)又は(SE)[1]	-17.33 (41.392)	-28.60 (40.269)	74.35 (630.381)	-25.25 (197.162)	1.69 (3.24)	-18.54 (2.59)
中央値(範囲)	-18.63 (-72.3, 47.3)	-32.26 (-82.7, 64.9)	-32.26 (-93.3, 6360.0)	-53.91 (-99.0, 3180.7)	0.00 (-76.80, 509.09)	-19.30 (-85.57, 415.38)
p 値 [3,4]	-	0.3655	-	<0.0001	-	<0.0001

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.82, Table 9.82, IV-ISE T77

1. BEL113750 試験は平均値(SD)、BEL110751+BEL110752 試験併合は平均値(SE) 。
2. ベースラインに抗 dsDNA 抗体陽性（30 IU/mL 以上）の被験者対象。
3. BEL113750 試験は、ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群を比較した Wilcoxon 検定。
4. BEL110751 及び BEL110752 試験ではプラセボとの対比較に Wilcoxon の順位和検定を用いた。

ANA

ベースラインに ANA 陽性（Index 0.8 以上）であった被験者を対象とした 52 週時の ANA の抗体価変化率（調整済み平均値）は、10 mg/kg 群（-0.20%）と比べてプラセボ iv 群（15.82%）で統計学的に有意な増加を示した（95%信頼区間：-26.45～-5.59、p=0.0027）。同様の結果が、52 週時の ANA の抗体価変化量（調整済み平均値）でも認められた。また、全被験者を対象（ベースラインの ANA 陽性及び陰性を問わない）とした ANA の抗体価のベースラインからの変化率及び変化量でも、同様の結果が示された。ベースラインに ANA 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 iv 群では認められなかったが 10 mg/kg 群では 388 例中 6 例（1.5%）であった。

2.7.3.3.2.2.11.3. 補体（C3 及び C4）

2.7.3.3.2.2.11.3.1. BEL110751 及び BEL110752 試験

ベースラインに補体低値であった被験者の割合は、C3 が 40.4～49.4%及び C4 が 52.6～59.3%であった（表 2.7.3.3-8）。ベースラインに補体低値であったが基準値／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 群より 10 mg/kg-iv 群の方が高かった（表 2.7.3.3-81）。両試験においてプラセボ iv 群との統計学的に有意な差が、C4 はベリムマブの各用量群、C3 は 10 mg/kg-iv 群で認められた（2.7.3.6.4. TE26.1_W76、TE26.2_W76）。併合解析では、ベースラインに補体低値であった被験者のうち、52 週時に基準値／高値に上昇した被験者の割合（プラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群）はそれぞれ C3 で 17.0%、26.4%及び 38.1%、C4 で 18.3%、35.0%及び 44.4%であった。BEL110751 試験の 76 週時には、10 mg/kg-iv 群で補体値が正常化（基準値／高値に上昇）した被験者の割合は C3 で 51.3%及び C4 で 51.0%まで上昇したが、プラセボ iv 群及び 1 mg/kg-iv 群では 52 週時以降は大きな変化は認められなかった。更に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 及び 76 週時に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 週時という早い時期から認められた（図 2.7.3.3-37）。その後も効果は持続を示し、C3 は 24 週時以降やや横ばいに推移したものの、C4 は 52 週間上昇し続けた。併合解析で補体値の上昇効果にプラセボ iv 群と比べて統計学的な有意差が示された期間は、C3 では 10 mg/kg-iv 群の 4～52 週時、1 mg/kg-iv 群の 8 及び 20 週時、28～52 週時、C4 ではベリムマブの各用量群で 4～52 週時であった。ベースラインに補体値が低値であった被験者の 52 週時のベースラインからの上昇率（中央値）（プラセボ iv 群、1 m/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群）は、それぞれ C3 で 2.19%、14.71%及び 16.95%（プラセボ iv 群とベリムマブの各用量群の比較 p<0.0001）、C4 で 12.92%、37.50%及び 50.00%（プラセボ iv 群とベリムマブの各用量群の比較 p<0.0001）であった（2.7.3.6.4. T79、T81）。BEL110751 試験の 52～76 週時までのベースラインからの上昇率（中央値）の推移は、C3 では上昇はプラトーに達していたが、C4（プラセボ iv 群、1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群）ではそれぞれ 52 週時 14.29%、33.33%及び 45.80%から 76 週時 16.67%、38.46%及び 51.92%とわずかに増加し続けた（2.7.6. BEL110751 試験、2.7.3.6.4. TE26.6_W76）。

以上の結果から、ベリムマブ投与による補体値の上昇効果が確認された。ベースラインに補体が低値であった被験者のうち、補体値が 52 及び 76 週時に正常化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統計学的に有意に高かった。更に、補体値がベースラインに基準値／高値であったが低値にシフトした被験者の割合はベリムマブの各用量群の方が低かった。補体値の改善効果とベリムマブの投与量との間には、用量相関性も確認された。10 mg/kg-iv 群では統計学的に有意な C3 及び C4 の改善効果が 4 週時という早い時期から認められ 76 週時まで持続した。

表 2.7.3.3-81　補体のベースラインから 52 及び 76 週時の変化（BEL110751 及び BEL110752 試験：MITT 集団）

	BEL110751			BEL110752			BEL110751+110752 併合		
	プラセボ iv 群 N=275 n/n (%)	1 mg/kg-iv 群 N=271 n/n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=273 n/n (%)	プラセボ iv 群 N=287 n/n (%)	1 mg/kg-iv 群 N=288 n/n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=290 n/n (%)	プラセボ iv 群 N=562 n/n (%)	1 mg/kg-iv 群 N=559 n/n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=563 n/n (%)
52 週時									
C3 低値→基準値/高値 [1]	16/77 (20.8)	24/74 (32.4)	37/85 (43.5)	14/99 (14.1)	27/119 (22.7)	40/117 (34.2)	30/176 (17.0)	51/193 (26.4)	77/202 (38.1)
C3 基準値/高値→低値 [1]	22/119 (18.5)	17/134 (12.7)	9/121 (7.4)	24/128 (18.8)	25/119 (21.0)	9/125 (7.2)	46/247(18.6)	42/253 (16.6)	18/246 (7.3)
C4 低値→基準値/高値 [2]	17/99 (17.2)	35/105 (33.3)	52/112 (46.4)	23/119 (19.3)	51/141 (36.2)	63/147 (42.9)	40/218 (18.3)	86/246 (35.0)	115/259 (44.4)
C4 基準値/高値→低値 [2]	16/97 (16.5)	5/103 (4.9)	6/94 (6.4)	17/108 (15.7)	5/97 (5.2)	6/95 (6.3)	33/205 (16.1)	10/200 (5.0)	12/189 (6.3)
76 週時				NA			NA		
C3 低値→基準値/高値 [1]	13/70 (18.6)	19/70 (27.1)	40/78 (51.3)						
C3 基準値/高値→低値 [1]	20/115 (17.4)	12/130 (9.2)	10/111 (9.0)						
C4 低値→基準値/高値 [2]	17/93 (18.3)	36/98 (36.7)	52/102 (51.0)						
C4 基準値/高値→低値 [2]	15/92 (16.3)	4/102 (3.9)	5/87 (5.7)						

Data Source: BEL110751 FCSR TE26.1_W76, TE26.2_W76, BEL110752 CSR TE26.1, TE26.2, ISE TE26.1_W76 and TE26.2_W76

NA: 該当せず

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。BEL110751+BEL110752 試験併合の結果として BEL110751 試験（最終解析結果）及び BEL110752 試験の合算結果を示す。

1. C3: 基準値/高値（90 mg/dL 以上）、低値（90 mg/dL 未満）
2. C4: 基準値/高値（16 mg/dL 以上）、低値（16 mg/dL 未満）

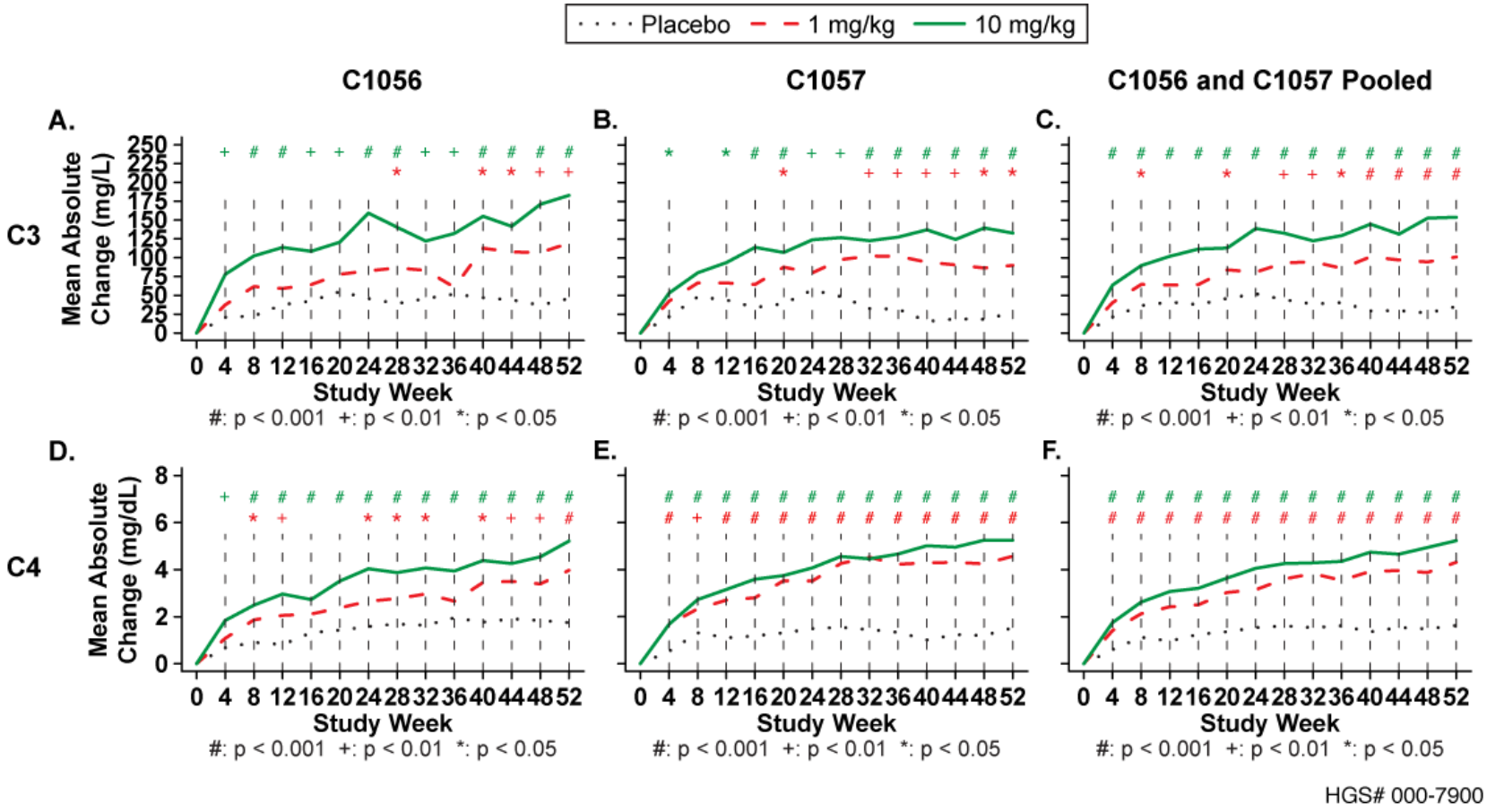


図 2.7.3.3-37　補体値のベースラインからの平均変化量の推移（BEL110751 及び BEL110752 試験：MITT 集団のうちベースラインの C3 又は C4 が低値であった被験者）

Data Source: IV-SCE Figure 20
C1056: BEL110751 試験（中間解析結果）, C1057: BEL110752 試験
C3 の単位：10 mg/L=1 mg/dL

2.7.3.3.2.2.11.3.2. BEL113750 試験

52 週時の補体値のベースラインからの平均変化率を表 2.7.3.3-82 に示す。BEL113750 試験において、C3 及び C4 値のベースラインからの増加率（調整済み平均値）は、52 週間を通してプラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg 群の方が高かった。統計学的に有意な群間差は、C3 値では 4 週時（プラセボ iv 群 0.14%、10 mg/kg 群 6.41%、95%信頼区間：2.40～9.01、p=0.0007）から 52 週時（プラセボ iv 群 2.93%、10 mg/kg-iv 群 14.40%、95%信頼区間：4.86～13.80、p<0.0001）、C4 値では 4 週時（プラセボ iv 群 3.12%、10 mg/kg 群 13.31%、95%信頼区間：4.55～15.25、p=0.0003）から 52 週時（プラセボ iv 群 5.68%、10 mg/kg 群 32.21%、95%信頼区間：15.63～31.87、p<0.0001）まで、いずれも連続して認められた。

ベースラインに補体低値（C3 値 90 mg/dL 未満又は C4 値 10 mg/dL 未満）であった被験者を対象とした評価において、10 mg/kg 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 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率（調整済み平均値）が、C3 値では 4 週時（群間差 7.06%、95%信頼区間：2.76～11.37、p=0.0013）から 52 週時（群間差 13.57%、95%信頼区間：7.82～19.32、p<0.0001）、C4 値でも 4 週時（群間差 14.60%、95%信頼区間：1.20～28.00、p=0.0329）から 52 週時（群間差 47.25%、95%信頼区間：23.89～70.61、p=0.0001）まで、いずれも連続して認められた。同様の結果が、C3 及び C4 のベースラインからの変化量（ベースラインに補体低値の被験者対象）においても認められた。

C3 がベースラインに低値であった被験者のうち 52 週時に正常又は高値に転じた被験者の割合は、プラセボ iv 群（16.4%）と比べて 10 mg/kg 群（27.8%）の方が統計学的に有意に高かった（p=0.0204）。一方、ベースラインに C3 正常又は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（21.9%）と比べて 10 mg/kg 群（17.8%）の方が低かったが、統計学的に有意な群間差は示されなかった（p=0.5510）。

C4 がベースラインに低値であった被験者のうち 52 週時に正常又は高値に転じた被験者の割合は、プラセボ iv 群（26.1%）と比べて 10 mg/kg 群（56.2%）の方が統計学的に有意に高かった（p=0.0007）。ベースラインに C4 正常又は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（9.7%）と比べて 10 mg/kg 群（5.7%）の方が低かった（p=0.1497）。

補体低値の定義は、BEL113750 試験と BEL110751 及び BEL110752 試験で一部異なっており（BEL113750 試験では C3 低値を 90 mg/dL 未満、C4 低値を 10 mg/dL 未満と定義、BEL110752 試験と BEL110751 試験では C3 低値を 90 mg/dL 未満、C4 低値を 16 mg/dL 未満と定義）、統計解析手法も異なっていた（BEL113750 試験ではパラメトリック法、BEL110751 及び BEL110752 試験ではノンパラメトリック法）。それにもかかわらず、日本人集団、全体集団（北東アジア人）、BEL110751 及び BEL110752 試験併合集団を通して、一貫した結果が認められた。いずれの集団でも、ベースラインに補体低値の被験者において、10 mg/kg-iv 群は 52 週時に C3 及び C4 のベースラインからの増加がプラセボ iv 群と比べて数値的に高かった。全体集団（北東アジア人）及び BEL110751 及び BEL110752 試験併合集

団において、10 mg/kg-iv 群の補体値は 52 週間のうち大半の時点でプラセボ iv 群と統計学的に有意な差を示した（図 2.7.3.3-37、図 2.7.3.3-38 及び図 2.7.3.3-39）。しかし、小規模な日本人集団では、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たが統計学的有意差には達しなかった。

以上をまとめると、3 集団［日本人集団、全体集団（北東アジア人）、BEL110751 及び BEL110752 試験併合集団］のいずれにおいてもベリムマブの投与により、プラセボ投与時と比べて補体（C3 及び C4）の改善が示された。この日本人集団での結果は、より大規模な全体集団（北東アジア人）での統計学的に有意な結果との一致性がみられた。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 試験併合集団の結果との一致性も確認された。

表 2.7.3.3-82　52 週時の補体値のベースラインからの平均変化率（BEL113750 試験：Safety 集団、BEL110751+BEL110752 併合：MITT 集団、ベースラインに C3 又は C4 が低値であった被験者）

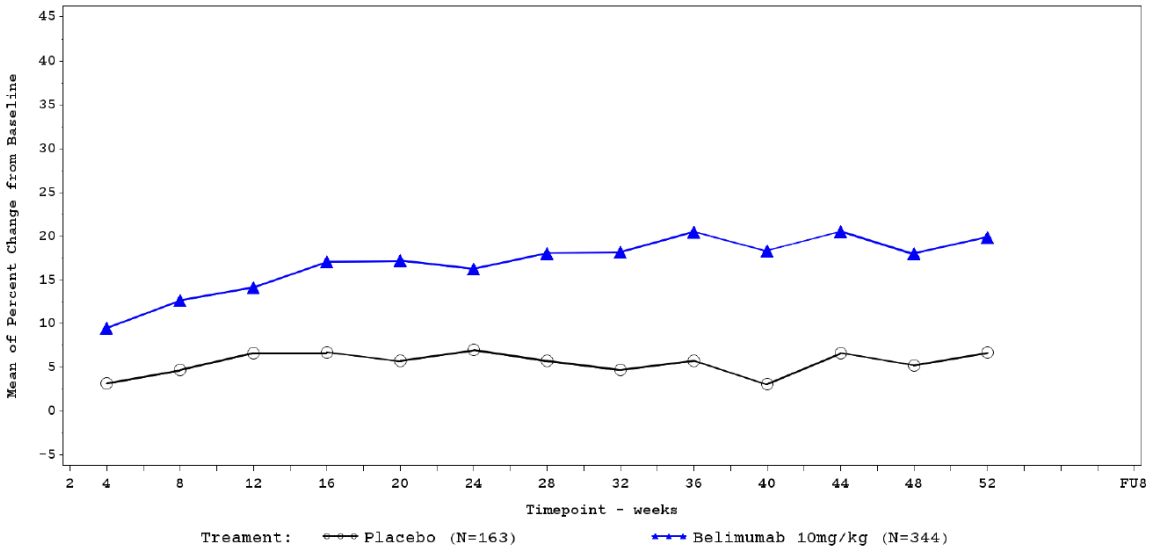
C3 (mg/dL)[6]	BEL113750				BEL110751+BEL110752 併合	
	日本人		全体（北東アジア人）			
	プラセボ iv 群 N=17	10 mg/kg-iv 群 N=33	プラセボ iv 群 N=163	10 mg/kg-iv 群 N=344	プラセボ iv 群 N=248	10 mg/kg-iv 群 N=262
ベースライン, n	17	33	163	344	248	262
平均値(SD)又は(SE)[1]	62.76 (18.606)	60.58 (15.580)	64.87 (15.237)	66.64 (15.181)	67.097 (1.016)	67.027 (0.997)
中央値(範囲)	58.00 (30.0,88.0)	59.00 (32.0,89.0)	67.00 (27.0,89.0)	68.00 (21.0,89.0)	69.000 (20.000,89.000)	70.000 (24.000,89.000)
ベースラインからの変化率（%）[4]						
52 週時, n	10	28	116	281	176	202
平均値(SD)又は(SE)[1]	-0.32 (19.492)	19.87 (29.742)	6.69 (26.270)	19.93 (30.400)	8.35 (2.38)	25.32 (2.64)
中央値(範囲)	5.92 (-37.5, 21.5)	16.16 (-40.4, 96.9)	4.61 (-74.4, 100.0)	16.28 (-48.0, 167.7)	2.19 (-64.04, 195.45)	16.95 (-54.05, 244.44)
最小二乗平均値(SE)[2]	-0.32 (8.709)	19.87 (5.205)	1.56 (2.857)	15.13 (2.074)	-	-
プラセボ iv 群との差[2]	-	20.18	-	13.57	-	-
95%CI	-	(-0.39, 40.76)	-	(7.82, 19.32)	-	-
p 値[2, 3]	-	0.0543	-	<0.0001	-	<0.0001

C4 (mg/dL)	BEL113750				BEL110751+BEL110752 併合	
	日本人		全体（北東アジア人）			
	プラセボ iv 群 N=11	10 mg/kg-iv 群 N=16	プラセボ iv 群 N=77	10 mg/kg-iv 群 N=139	プラセボ iv 群 N=303	10 mg/kg-iv 群 N=327
ベースライン, n	11	16	77	139	303	327
平均値(SD)又は(SE)[1]	6.82 (0.751)	5.94 (2.265)	6.58 (1.584)	6.32 (1.934)	9.21 (0.21)	9.11 (0.20)
中央値(範囲)	7.00 (6.0,8.0)	7.00 (2.0,9.0)	7.00 (3.0,9.0)	7.00 (1.0,9.0)	9.00 (3.00, 15.00)	9.00 (3.00, 15.00)
ベースラインからの変化率（%）[5]						
52 週時, n	6	14	46	105	218	259
平均値(SD)又は(SE)[1]	25.00 (33.325)	62.77 (45.190)	25.55 (66.171)	74.17 (66.685)	27.27 (5.93)	68.82 (5.46)
中央値(範囲)	28.57 (-33.3, 66.7)	58.33 (0.0, 155.6)	12.50 (-85.7, 285.7)	60.00 (-50.0, 260.0)	12.92 (-62.50, 800.00)	50.00 (-46.67, 766.67)
最小二乗平均値(SE)[2]	25.00 (17.240)	62.77 (11.286)	17.45 (10.574)	64.69 (7.614)	-	-
プラセボ iv 群との差[2]	-	37.77	-	47.25	-	-
95%CI	-	(-5.52, 81.06)	-	(23.89, 70.61)	-	-
p 値[2, 3]	-	0.0834	-	0.0001	-	<0.0001

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.114, Table 3.115, Table 9.114, Table 9.115, IV-ISE T79, T81

1. BEL113750 試験は平均値(SD)、BEL110751+BEL110752 試験併合は平均値(SE)
2. BEL113750 試験は、ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群を比較した ANCOVA を用いた。共変量は投与群、ベースラインのバイオマーカー値、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、国とした。日本人集団では、投与群のみを独立変数とした。
3. BEL110751 及び BEL110752 試験ではプラセボとの対比較に Wilcoxon の順位和検定を用いた。
4. ベースラインの C3 低値は、BEL113750 試験及び BEL110751+BEL110752 試験併合で 90 mg/dL 未満
5. ベースラインの C4 低値は、BEL113750 試験で 10 mg/dL 未満及び BEL110751+BEL110752 試験併合で 16 mg/dL 未満
6. BEL110751+BEL110752 試験併合では単位を mg/L から mg/dL に換算して提示

全体（北東アジア人）



日本人

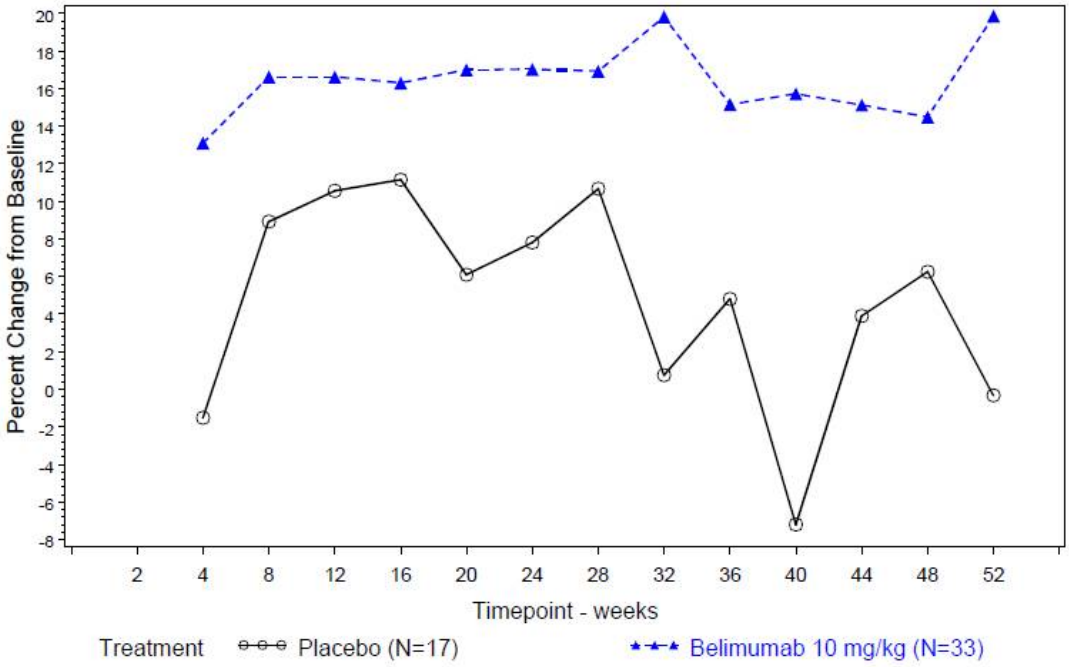
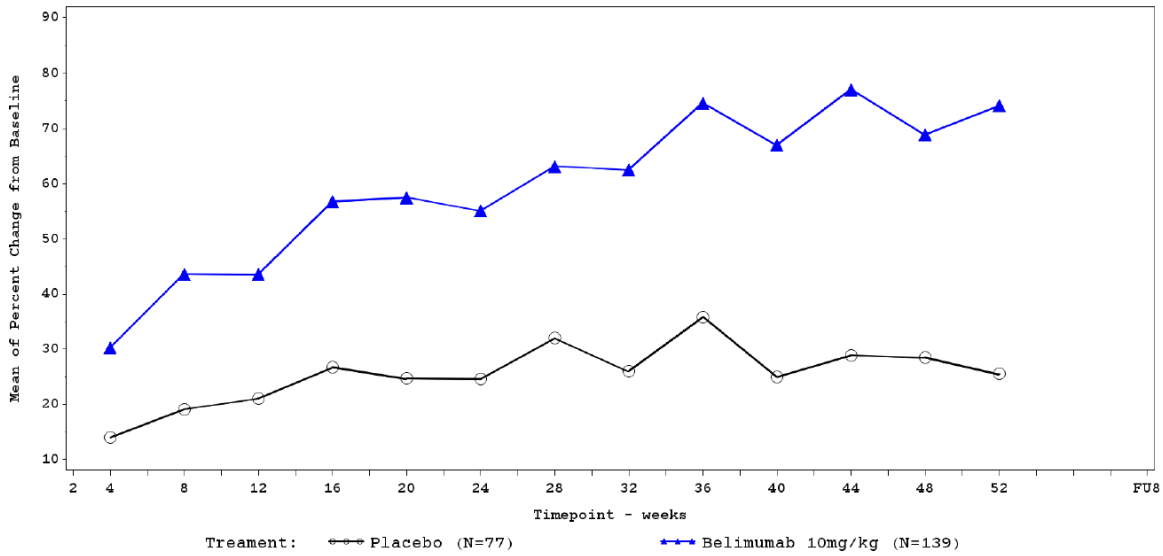


図 2.7.3.3-38　C3 値のベースラインからの平均変化率の推移（BEL113750 試験：Safety 集団のうちベースラインに C3 が低値であった被験者）

Data Source: BEL113750 CSR Figure 3.24, Figure 9.01

全体（北東アジア人）



日本人

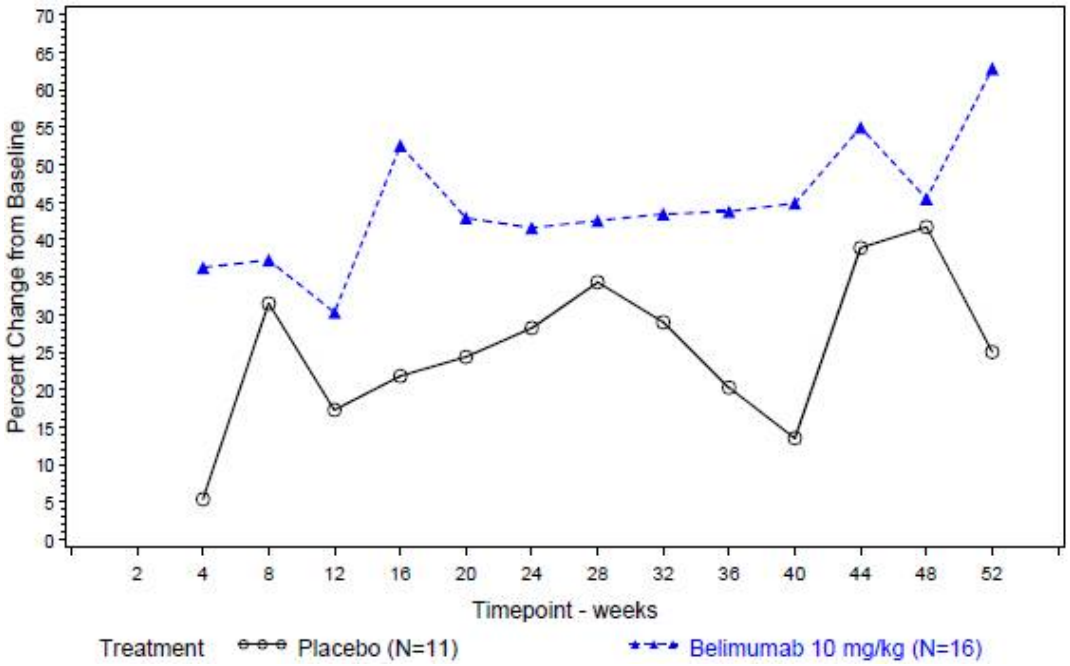


図 2.7.3.3-39　C4 値のベースラインからの平均変化率の推移（BEL113750 試験：Safety 集団のうちベースラインに C4 が低値であった被験者）

Data Source: BEL113750 CSR Figure 3.24, Figure 9.01

2.7.3.3.2.2.11.4.　B 細胞及び T 細胞

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 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。B 細胞サブセットは、第 II 相試験の LBSL02 試験（2.7.3.2.1.1.）、第 III 相試験の BEL110751 試験及び BEL113750 試験の日本人サブグループで評価した。なお、BEL110751 試験では T 細胞サブセットも評価した。

2.7.3.3.2.2.11.4.1. BEL110751 試験

CD19+B 細胞及び CD20+B 細胞

ベリムマブの投与により、24～76 週時まで CD19+B 細胞及び CD20+B 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（図 2.7.3.3-40）。CD19+ B 細胞のベースラインからの減少率（中央値）は、24 週時ではベリムマブの各用量群の 28.62～32.07%に対し、プラセボ iv 群では 2.78%であった。また、52 週時にはベリムマブの各用量群で 47.97～48.39%、プラセボ iv 群で 9.76%となり、76 週時にはベリムマブの各用量群で 55.88～57.69%、プラセボ iv 群で 3.30%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。

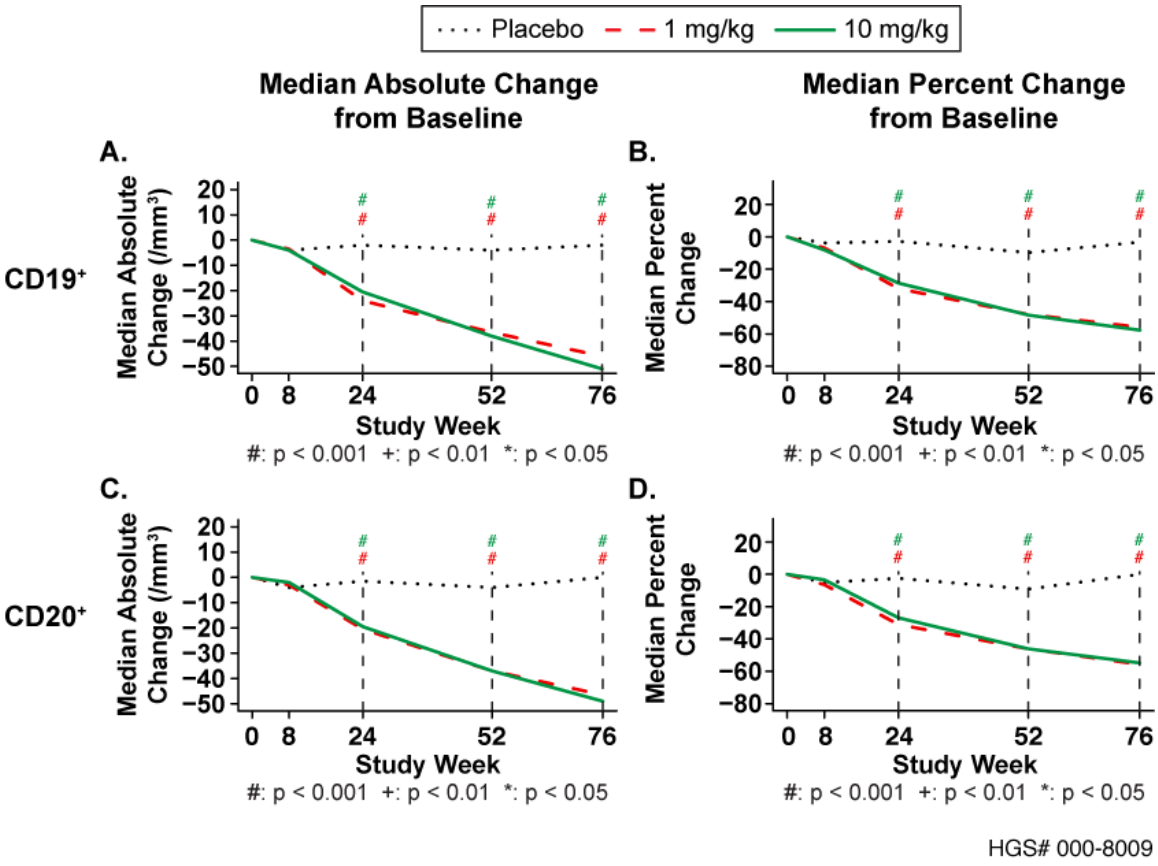


図 2.7.3.3-40 CD19+B 細胞及び CD20+B 細胞のベースラインからの変化量及び変化率（いずれも中央値）の推移（BEL110751 試験：MITT 集団）

Data Source: IV-SCE Figure 21

ナイーブ B 細胞及び活性化 B 細胞

ナイーブ B 細胞では、プラセボ iv 群と比べて統計学的に有意な減少がベリムマブの各用量群で 8、24、52 及び 76 週時に、活性化 B 細胞では 1 mg/kg-iv 群又はベリムマブの各用量群で 52 及び 76 週時に示された（図 2.7.3.3-41）。明確な用量依存性は示されなかった。ナイーブ B 細胞の減少率（中央値）は、ベリムマブの各用量群では 8 週時 27.78～31.71%、24

週時 54.79～55.47%、52 週時 66.67～69.57%及び 76 週時 73.39～76.32%であったが、プラセボ iv 群では約 1.54～8.87%の範囲内であった。活性化 B 細胞の減少率（中央値）（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 15.75%、40.49%及び 45.12%、76 週時 25.19%、43.22%及び 49.12%であった。

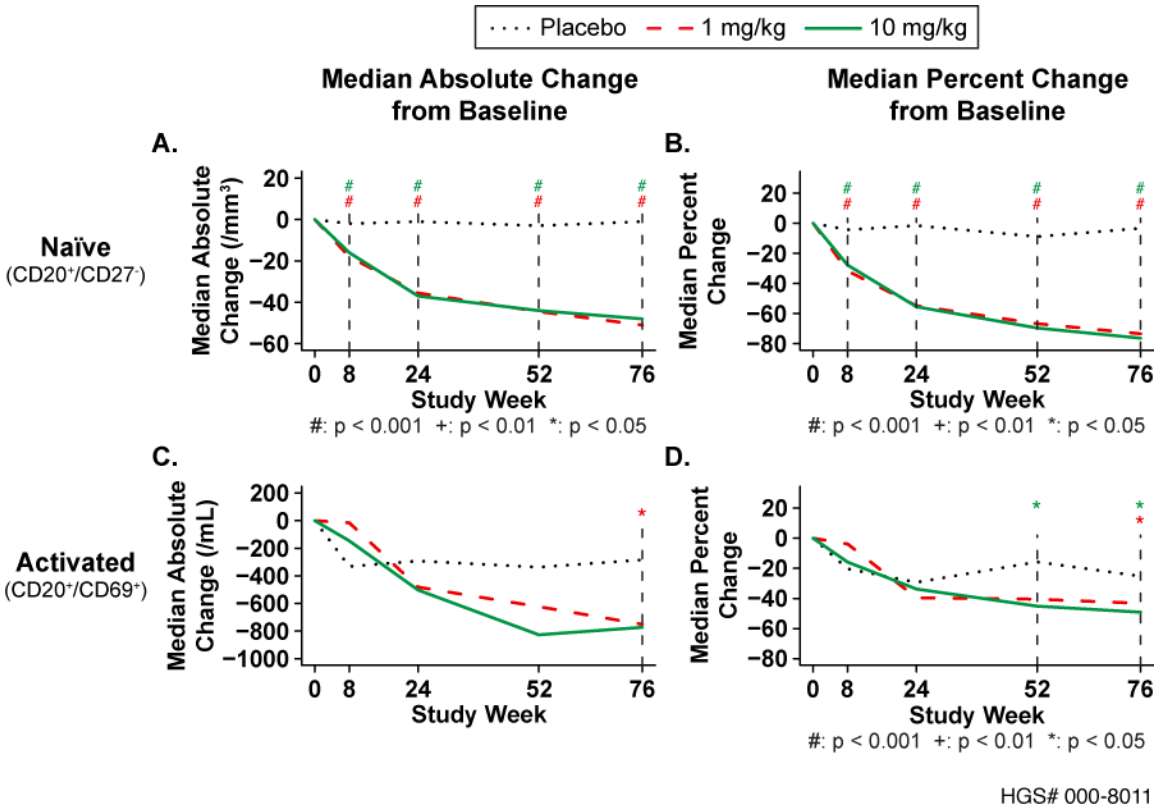


図 2.7.3.3-41　ナイーブ B 細胞及び活性化 B 細胞のベースラインからの変化量及び変化率（いずれも中央値）の推移（BEL110751 試験：MITT 集団）

Data Source: IV-SCE Figure 23
Naïve: ナイーブ B 細胞, Activated: 活性化 B 細胞

メモリーB 細胞

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みられた（図 2.7.3.3-42）。メモリーB 細胞の増加率（中央値）は、ベリムマブの各用量群では 8 週時 105.10～107.41%、24 週時 75.00～95.42%、52 週時 35.29～50.00%及び 76 週時 15.00～22.03%であったが、プラセボ iv 群では増加はみられなかった。ベリムマブ投与量とメモリーB 細胞への作用の間に、用量依存性は認められなかった。メモリーB 細胞増加の機序として、損傷したリンパ組織からの放出、メモリーB 細胞が胚中心へ戻ることが抑制される、又はナイーブ細胞のメモリー細胞への分化促進等が考えられる。ただし、ベリムマブが BLyS と結合した場合は分化促進の可能性は低いと考えられる[Wallace, 2009]。

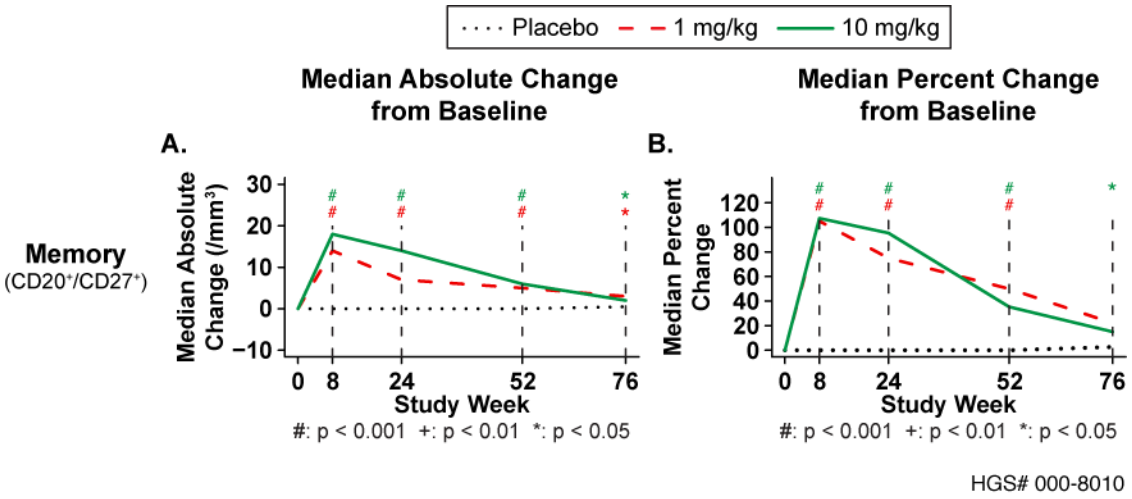


図 2.7.3.3-42　メモリーB 細胞の変化量及び変化率（いずれも中央値）の推移（BEL110751 試験：MITT 集団）

Data Source: IV-SCE Figure 22
Memory: メモリーB 細胞

形質細胞様細胞、形質細胞、短寿命形質細胞、SLE サブセット

形質細胞様細胞、形質細胞、短寿命形質細胞及び SLE サブセットのベースラインからの変化量及び変化率（いずれも中央値）の推移を図 2.7.3.3-43 に示す。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（42.93～44.77%）が示され、この減少は 76 週時まで持続した（55.97～56.69%）。一方、プラセボ iv 群の減少率（中央値）は 24 週時 19.78%、76 週時 35.09%であった。形質細胞は、第 II 相の LBSL02 試験ではベリムマブ投与による効果が見られなかったが（2.7.3.3.2.1.2.）、第 III 相試験では用量の増加に伴う減少が確認された。形質細胞、短寿命形質細胞及び SLE サブセットに対するベリムマブの作用には用量依存性が確認されたが、プラセボ iv 群と比べて統計学的に有意な減少が認められたのは 8、24、52 及び 76 週時の 10 mg/kg-iv 群のみであった。一方、52～76 週時にはプラセボ iv 群で形質細胞様細胞、形質細胞、短寿命形質細胞及び SLE サブセットがわずかに減少したが、1 mg/kg-iv 群では SLE サブセットの増加がみられた。

短寿命形質細胞及び SLE サブセット（SLE の疾患活動性に関連する活性化 B 細胞サブセット）の減少効果は 1 mg/kg-iv 群より 10 mg/kg-iv 群の方が高く、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。

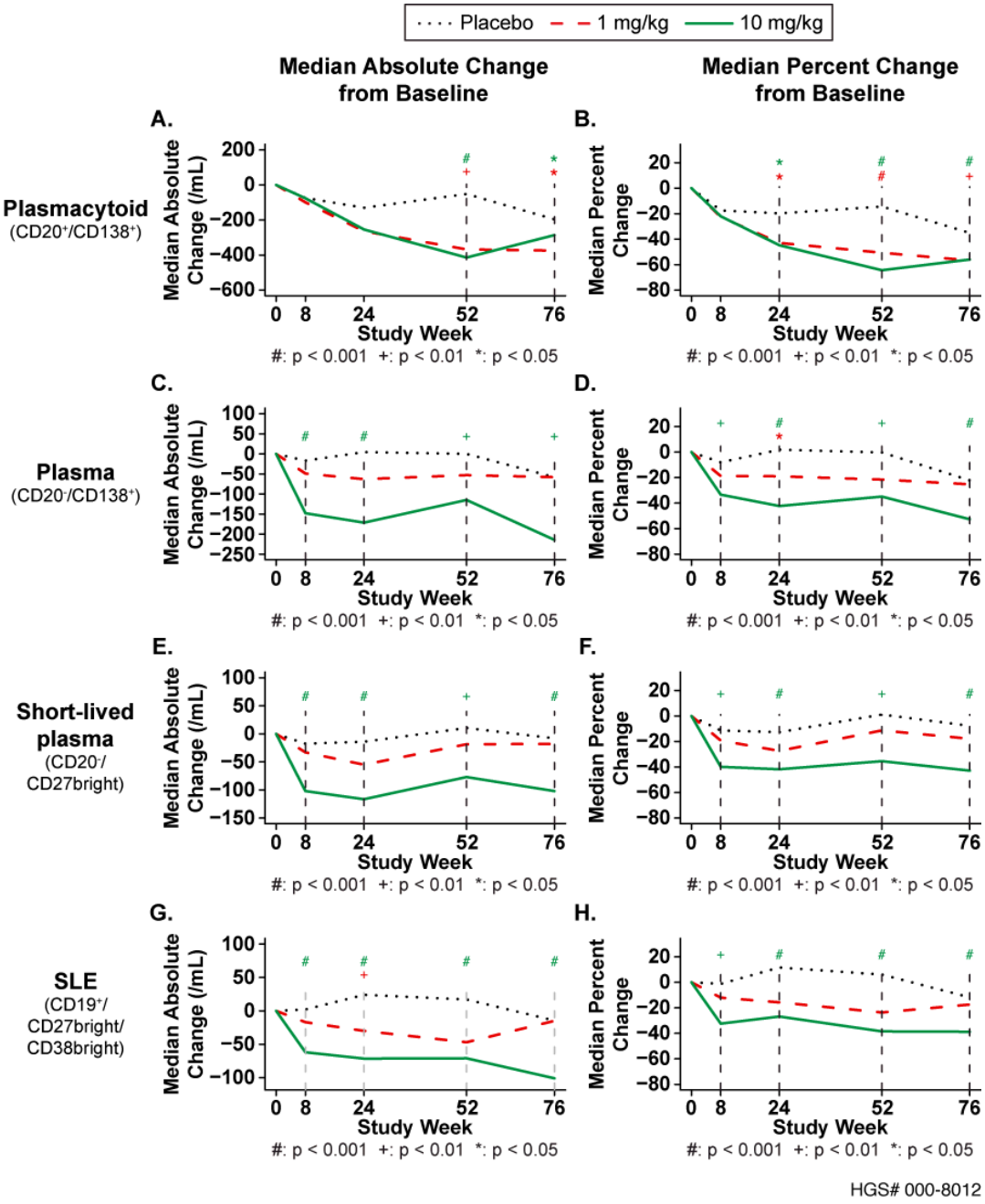


図 2.7.3.3-43　形質細胞様細胞、形質細胞、短寿命形質細胞及び SLE サブセットのベースラインからの変化量及び変化率（いずれも中央値）の推移（BEL110751 試験：MITT 集団）

Data Source: IV-SCE Figure 24
Plasmacytoid: 形質細胞様細胞, plasma: 形質細胞, short-lived plasma: 短寿命形質細胞, SLE: SLE サブセット

ベースラインからの B 細胞サブセットの変化率の AUC

CD20+ B 細胞、ナイーブ B 細胞、活性化 B 細胞及びメモリーB 細胞のベースラインからの変化率の AUC を主要評価項目の反応性別（52 週時の SRI レスポンダーvs.ノンレスポンダー）に比較した結果、差は認められず、用量依存性も示されなかった（2.7.3.6.4. TE33.1、TE33.2、TE33.3、TE33.4）。

T 細胞

ヘルパーT 細胞及びサプレッサーT 細胞を評価した。ヘルパーT 細胞及びサプレッサーT 細胞のいずれも、ベースラインから 52 週時まで軽微な増加が認められた（2.7.3.4.6. Figure 4-1）。この増加は CD19+B 細胞及び CD20+B 細胞の減少により引き起こされたと考えられる。

2.7.3.3.2.2.11.4.2. BEL113750 試験

BEL113750 試験では B 細胞サブセットの測定は日本で組入れた被験者のみを対象とした。B 細胞サブセットの評価は、小規模な日本人集団（プラセボ 21 例、10 mg/kg 群 39 例）を対象としており、結果は慎重に解釈する必要がある。日本人集団と比較可能な B 細胞データは、全体集団（北東アジア人）では得られていない。BEL113750 の日本人集団の他に B 細胞データを収集した試験は BEL110751 試験のみであり、BEL110752 試験では得られていない。

BEL113750 試験及び BEL110751 試験では、各サブセットの B 細胞数の経時的変化を評価した（表 2.7.3.3-83）。日本人集団及び BEL110751 試験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には、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みられたものの、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。この理由の一つとして、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]。

表 2.7.3.3-83　52 週時の B 細胞サブセットのベースラインからの変化率
（BEL113750 試験：Safety 集団、BEL110751 試験：MITT 集団）

	BEL113750 日本人		BEL110751	
	プラセボ iv 群 N=21	10 mg/kg-iv 群 N=39	プラセボ iv 群 N=275	10 mg/kg-iv 群 N=273
CD19+B 細胞 (個/μL)				
ベースライン, n	19	36	262	260
平均値(SD)又は(SE)[1]	92.8 (77.21)	68.1 (59.83)	137.0 (8.63)	134.4 (7.73)
中央値(範囲)	57.0 (12, 244)	53.0 (4, 253)	93.00 (4.00, 947.00)	94.50 (5.00, 859.00)
ベースラインからの変化率（%）				
52 週時, n	10	32	189	193
平均値(SD)又は(SE)[1]	0.55 (66.672)	-42.71 (43.332)	4.44 (4.85)	-33.47 (4.14)
中央値(範囲)	-23.03 (-66.0, 146.9)	-51.47 (-92.9, 123.1)	-9.76 (-84.08, 438.46)	-48.39 (-93.88, 400.00)
p 値 [2]	-	0.0189	-	<0.0001
CD20+ B 細胞(cells/μL)				
ベースライン, n	19	35	249	251
平均値(SD)又は(SE)[1]	86.2 (72.92)	65.2 (56.77)	135.7 (8.88)	131.3 (7.86)
中央値(範囲)	56.0 (12, 239)	49.0 (10, 250)	92.00 (5.00, 938.00)	94.00 (4.00, 850.00)
ベースラインからの変化率（%）				
52 週時, n	10	30	172	173
平均値(SD)又は(SE)[1]	-2.60 (66.436)	-42.47 (43.771)	7.13 (5.42)	-29.40 (5.13)
中央値(範囲)	-24.23 (-70.9, 151.6)	-48.57 (-91.6, 116.7)	-9.17 (-84.28, 479.17)	-46.08 (-93.85, 525.00)
p 値 [2]	-	0.0350	-	<0.0001
ナイーブ B 細胞(cells/μL)				
ベースライン, n	19	35	249	251
平均値(SD)又は(SE)[1]	76.3 (69.80)	55.0 (51.25)	114.3 (7.99)	106.3 (6.75)
中央値(範囲)	45.0 (7, 229)	39.0 (8, 240)	79.00 (2.00, 871.00)	74.00 (2.00, 717.00)
ベースラインからの変化率（%）				
52 週時, n	10	30	172	173
平均値(SD)又は(SE)[1]	-4.36 (56.288)	-62.76 (28.506)	6.96 (5.55)	-57.28 (3.20)
中央値(範囲)	-21.43 (-73.6, 110.0)	-68.91 (-92.3, 33.3)	-8.87 (-87.18, 495.24)	-69.57 (-96.70, 250.00)
p 値 [2]	-	0.0005	-	<0.0001

	BEL113750 日本人		BEL110751	
	プラセボ iv 群 N=21	10 mg/kg-iv 群 N=39	プラセボ iv 群 N=275	10 mg/kg-iv 群 N=273
メモリーB 細胞(cells/μL)				
ベースライン, n	19	35	249	251
平均値(SD)又は(SE)[1]	10.2 (7.99)	10.2 (13.38)	21.7 (1.52)	25.1 (1.79)
中央値(範囲)	7.0 (2, 29)	7.0 (1, 78)	13.00 (1.00, 144.00)	16.00 (0.00, 173.00)
ベースラインからの変化率（%）				
52 週時, n	10	30	172	173
平均値(SD)又は(SE)[1]	11.69 (86.226)	56.07 (105.170)	22.61 (6.90)	89.64 (13.67)
中央値(範囲)	0.00 (-75.9, 227.3)	28.43 (-81.8, 366.7)	0.00 (-90.91, 500.00)	35.29 (-90.70, 1400.00)
p 値 [2]	-	0.1282	-	<0.0001

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.96, BEL110751 IV-ISE TE29.8_W76, TE29.1_W76, TE29.2_W76, TE29.3_W76

1. BEL113750 試験は平均値(SD)、BEL110751+BEL110752 試験併合は平均値(SE)。

2. Wilcoxon 検定

CD19+、CD20+、ナイーブ、活性化 B 細胞

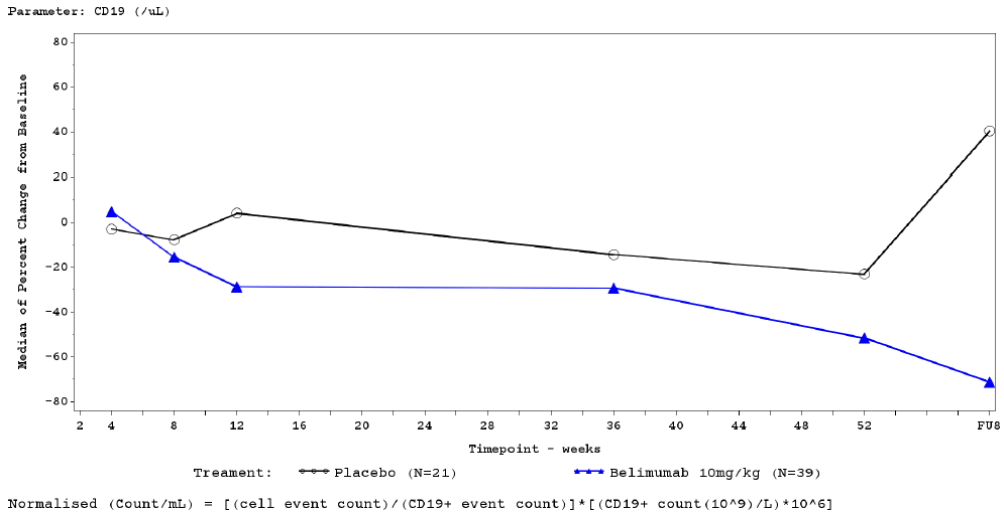
CD19+、CD20+、ナイーブ、活性化 B 細胞のベースラインからの変化率（中央値）の推移を図 2.7.3.3-44（CD19+、CD20+B 細胞）及び図 2.7.3.3-45（ナイーブ、活性化 B 細胞）に示す。CD19+B 細胞のベースラインからの変化率（中央値）から、52 週間を通してプラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg 群の方が CD19+B 細胞は減少した。52 週時の CD19+B 細胞のベースラインからの変化率（中央値）は、プラセボ iv 群（-23.0%）と比べて 10 mg/kg（-51.5%）で統計学的に有意な差を示した。同様の結果が、CD20+B 細胞のベースラインからの変化率（中央値）においても認められた。また、CD19+、CD20+B 細胞のベースラインからの変化量においても、ベースラインからの変化率と同様の結果が示された。

ナイーブ B 細胞は、52 週間を通してプラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg 群の方が減少した。8～52 週時までナイーブ B 細胞の変化率（中央値）に統計学的に有意な群間差が示された。ナイーブ B 細胞の変化率（中央値）は、10 mg/kg 群で 8 週時-34.62%、12 週時-45.38%、36 週時-57.52%、52 週時-68.91%であった。一方、プラセボ iv 群での変化率（中央値）の範囲は-21.43%（52 週時）から 5.71%（12 週時）であった。

活性化 B 細胞の変化率（中央値）は、52 週時にプラセボ iv 群で-81%、10 mg/kg 群で-79%であった。

上記の日本人集団での CD19+及び CD20+B 細胞の結果は、24～52 週時にベースラインからの変化率（中央値）でプラセボ iv 群と比べて統計学的な有意差を示した BEL110751 試験での結果との一致性がみられた。ナイーブ B 細胞についても、日本人集団での結果は、8～52 週時にベースラインからの変化率（中央値）でプラセボ iv 群と比べて統計学的な有意差を示した BEL110751 試験での結果との一致性がみられた。

CD19+B 細胞



CD20+B 細胞

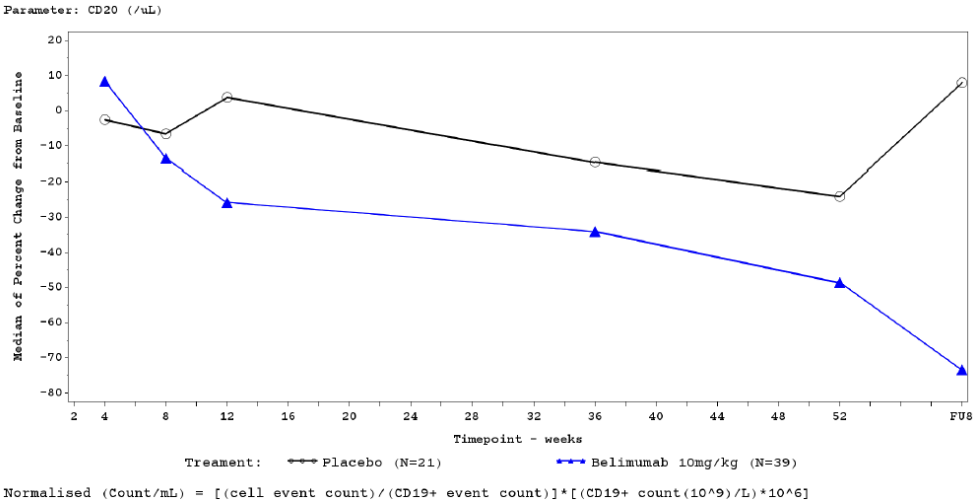
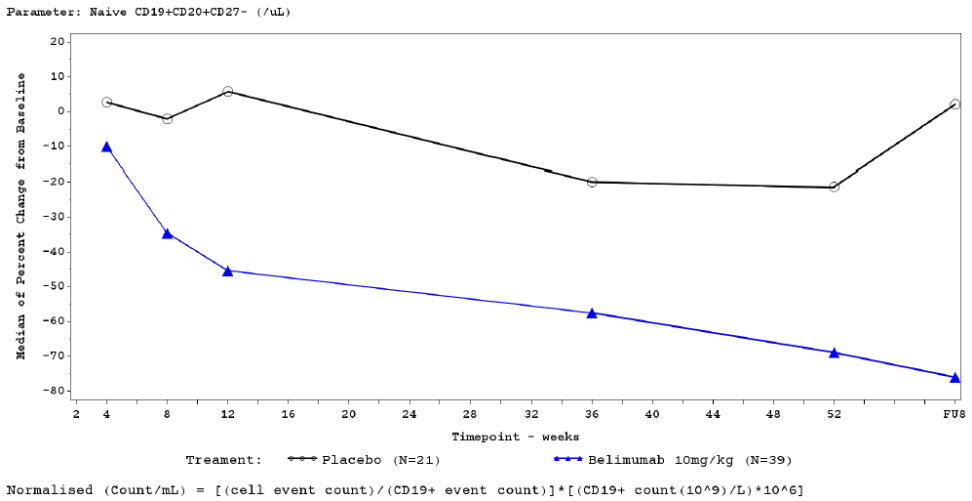


図 2.7.3.3-44　CD19+、CD20+ B 細胞のベースラインからの変化率（中央値）の推移（BEL113750 試験：日本人集団）

Data Source: BEL113750 CSR Figure 3.27

ナイーブ B 細胞



活性化 B 細胞

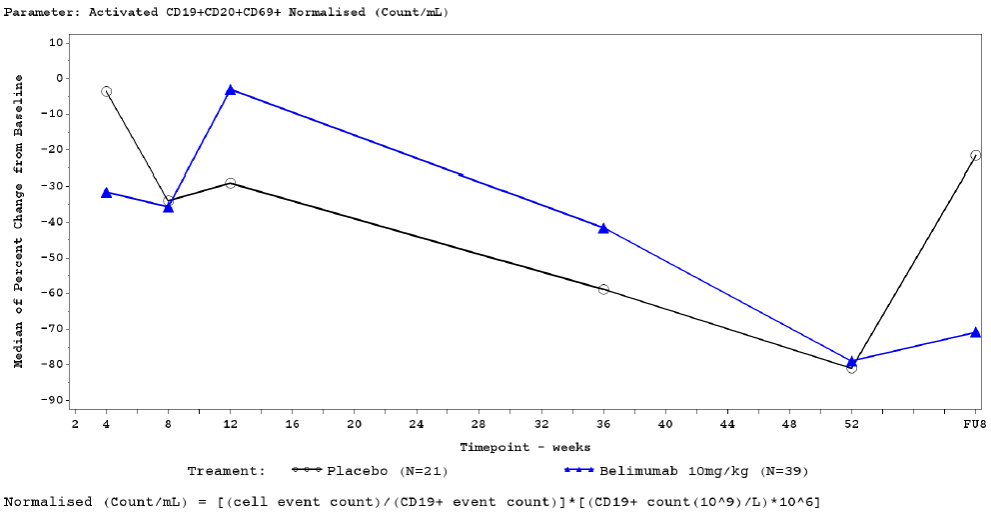


図 2.7.3.3-45　　ナイーブ、活性化 B 細胞のベースラインからの変化率（中央値）の推移（BEL113750 試験：日本人集団）

Data Source: BEL113750 CSR Figure 3.27

メモリーB 細胞

メモリーB 細胞のベースラインからの変化率（中央値）の推移を図 2.7.3.3-46 に示す。メモリーB 細胞は、10 mg/kg 群の被験者では 52 週間を通してベースラインより増加した。10 mg/kg 群のメモリーB 細胞の変化率（中央値）は、4 週時 122.22%、8 週時 140.20%、12 週時 141.67%と増加した後、36 週時 100.00%、52 週時 28.43%と経時的に増加幅は小さくなった。一方、プラセボ iv 群のメモリーB 細胞の変化率（中央値）は 8 週時-16.67%、36 週時及び 52 週時は 0%であった。

上記の日本人集団でのメモリーB 細胞の結果は、8～52 週時にベースラインからの変化率（中央値）でプラセボ iv 群と比べて統計学的に有意な増加を示した BEL110751 試験での結果との一致性がみられた。

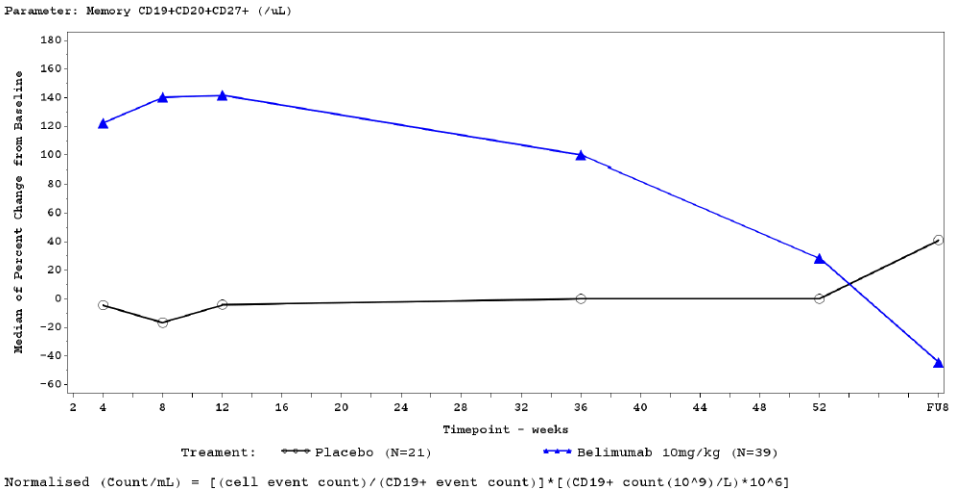


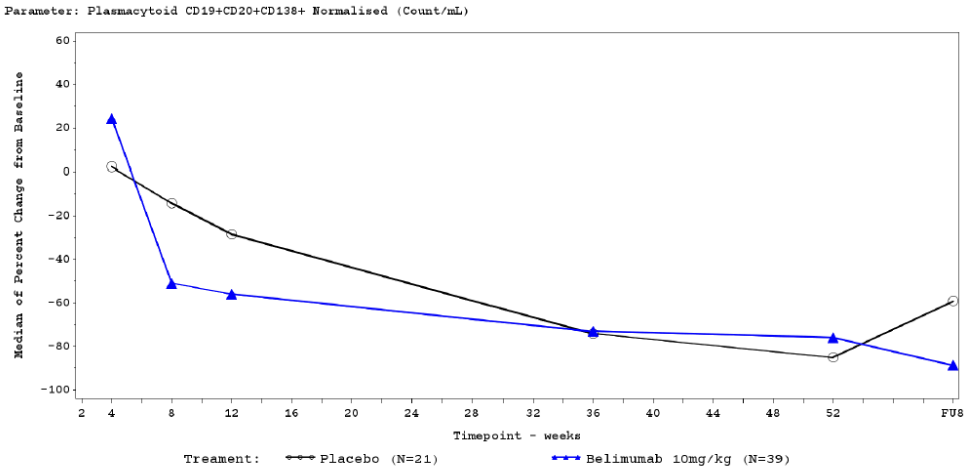
図 2.7.3.3-46　　メモリーB 細胞のベースラインからの変化率（中央値）の推移（BEL113750 試験：日本人集団）

Data Source: BEL113750 CSR Figure 3.27

形質細胞様細胞、形質細胞、SLE サブセット、短寿命形質細胞

形質細胞様細胞、形質細胞、SLE サブセット、短寿命形質細胞のベースラインからの変化率（中央値）の推移を図 2.7.3.3-47（形質細胞様細胞、形質細胞）及び図 2.7.3.3-48（SLE サブセット、短寿命形質細胞）に示す。52 週時の SLE サブセットのベースラインからの変化率（中央値）は、プラセボ iv 群（31.30%）と比べて 10 mg/kg 群（-58.71%）で統計学的に有意な減少を示した。52 週時の短寿命形質細胞のベースラインからの変化率（中央値）は、プラセボ iv 群（42.10%）と比べて 10 mg/kg 群（-65.68%）で統計学的に有意な減少を示した。ただし、形質細胞様細胞、形質細胞、SLE サブセット及び短寿命形質細胞は B 細胞内で占める割合が低く被験者間のばらつきも大きいため、結果は慎重に解釈する必要がある。

形質細胞様細胞



形質細胞

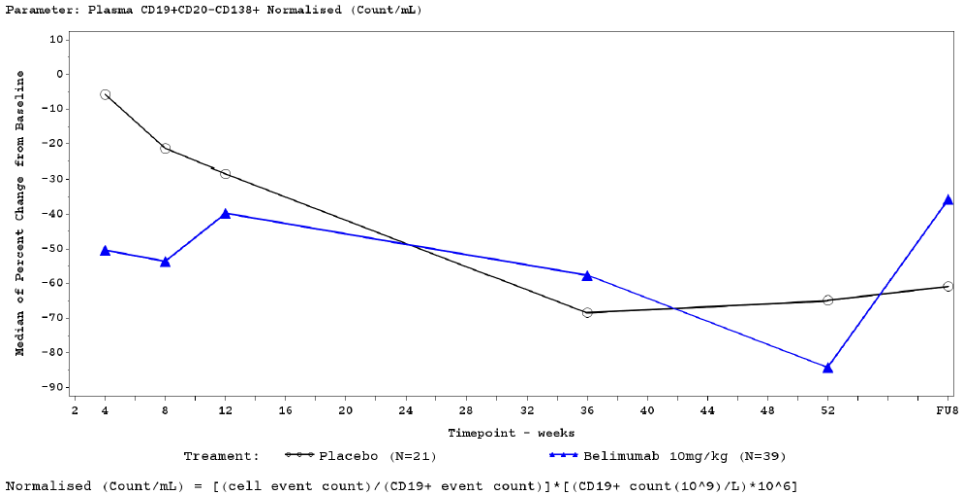
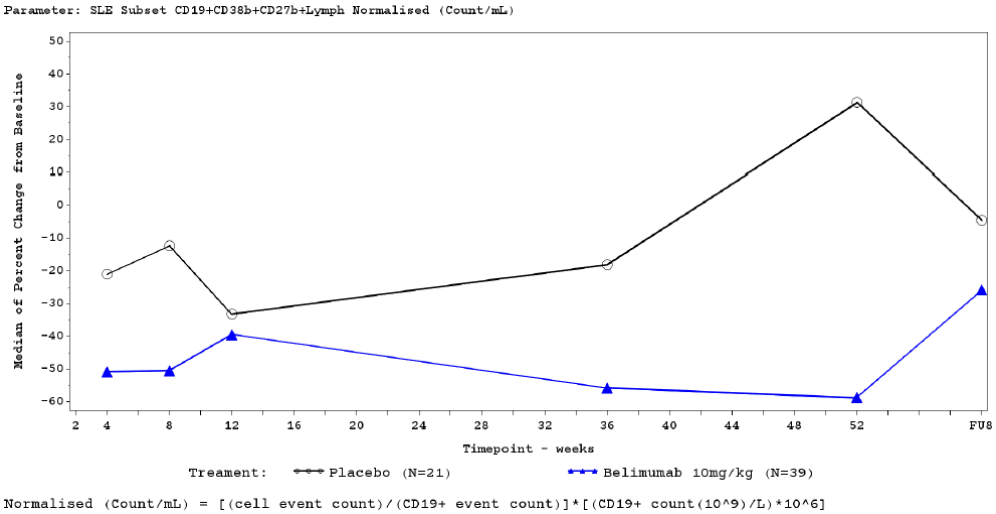


図 2.7.3.3-47　　形質細胞様細胞、形質細胞のベースラインからの変化率（中央値）の推移（BEL113750 試験：日本人集団）

Data Source: BEL113750 CSR Figure 3.27

SLE サブセット



短寿命形質細胞

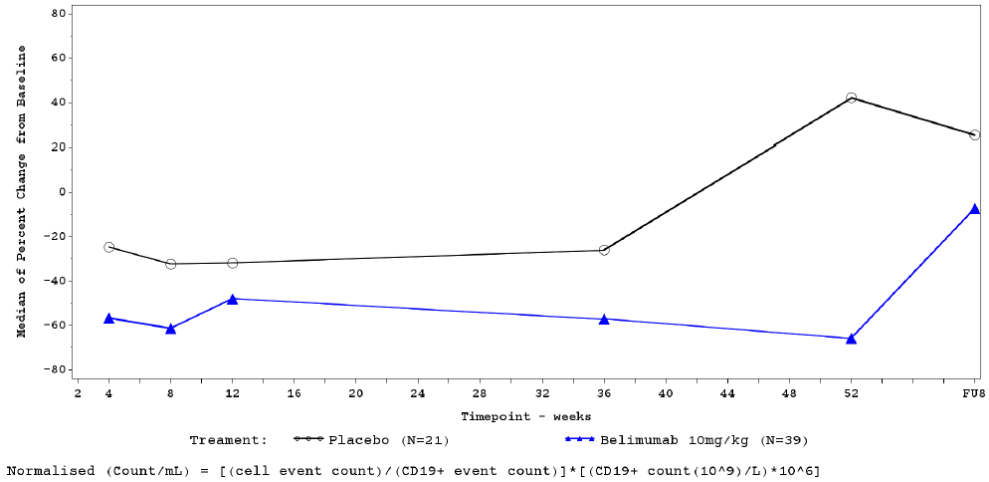


図 2.7.3.3-48 SLE サブセット、短寿命形質細胞のベースラインからの変化率（中央値）の推移（BEL113750 試験：日本人集団）

Data Source: BEL113750 CSR Figure 3.27

2.7.3.3.2.3. 第 III 相試験（76 週）

2.7.3.3.2.3.1. BEL110751 試験

本項では、BEL110751 試験の 76 週時の有効性の主要な結果を要約する。なお、76 週のバイオマーカーの結果は 2.7.3.3.2.2.11.に含めた。なお、被験者の内訳及び曝露状況は 2.7.6.（BEL110751 試験）に記載した。

2.7.3.3.2.3.1.1. SRI レスポンダー率

SRI レスポンダー率及びその構成要素

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（2.7.3.3.2.2.1.）。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 週時の SRI レスポンダー率及びその構成要素を表 2.7.3.3-84 に示す。

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。10 mg/kg-iv 群では全試験期間（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）。

表 2.7.3.3-84　76 週時の SRI レスポンダー率及びその構成要素
（BEL110751 試験：MITT 集団）

	プラセボ iv 群 N=275	1 mg/kg-iv 群 N=271	10 mg/kg-iv 群 N=273
SRI レスポンダー, n (%)	89 (32.4)	106 (39.1)	105 (38.5)
プラセボ iv 群との差, %	-	6.75	6.10
プラセボ iv 群とのオッズ比（95% CI）[1]	-	1.34 (0.94, 1.91)	1.31 (0.92, 1.87)
p 値 [1]	-	0.1050	0.1323
SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善, n (%)	93 (33.8)	114 (42.1)	113 (41.4)
プラセボ iv 群とのオッズ比（95% CI）[1]	-	1.42 (1.00, 2.02)	1.39 (0.98, 1.98)
p 値 [1]	-	0.0486	0.0660
PGA の悪化なし（スコアの増加が 0.3 点未満）, n (%)	160 (58.2)	178 (65.7)	172 (63.0)
プラセボ iv 群とのオッズ比（95% CI）[2]	-	1.40 (0.99, 1.99)	1.22 (0.86, 1.72)
p 値 [2]	-	0.0594	0.2703
BILAG で 1A/2B の悪化なし [3], n (%)	162 (58.9)	187 (69.0)	173 (63.4)
プラセボ iv 群とのオッズ比（95% CI）[4]	-	1.58 (1.10, 2.25)	1.20 (0.84, 1.70)
p 値 [4]	-	0.0123	0.3123

Data Source: ISE TE1.3.1_W76, BEL110751 FCSR TE1.3.1_W76, TE1.1.1_W76

1. ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、ベースラインの尿蛋白（2 g/24 hr 未満 vs. 2 g/24 hr 以上）及び人種（AIA vs. その他）を共変量として、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。

2. 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。脚注 1 の共変量にベースラインの PGA スコアを加えた。

3.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。

4. 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。脚注 1 の共変量にベースラインの BILAG（カテゴリーA の臓器系が 1 つ以上、及び／又はカテゴリーB の臓器系が 2 つ以上 vs. カテゴリーB の臓器系が 1 つ以下）を加えた。

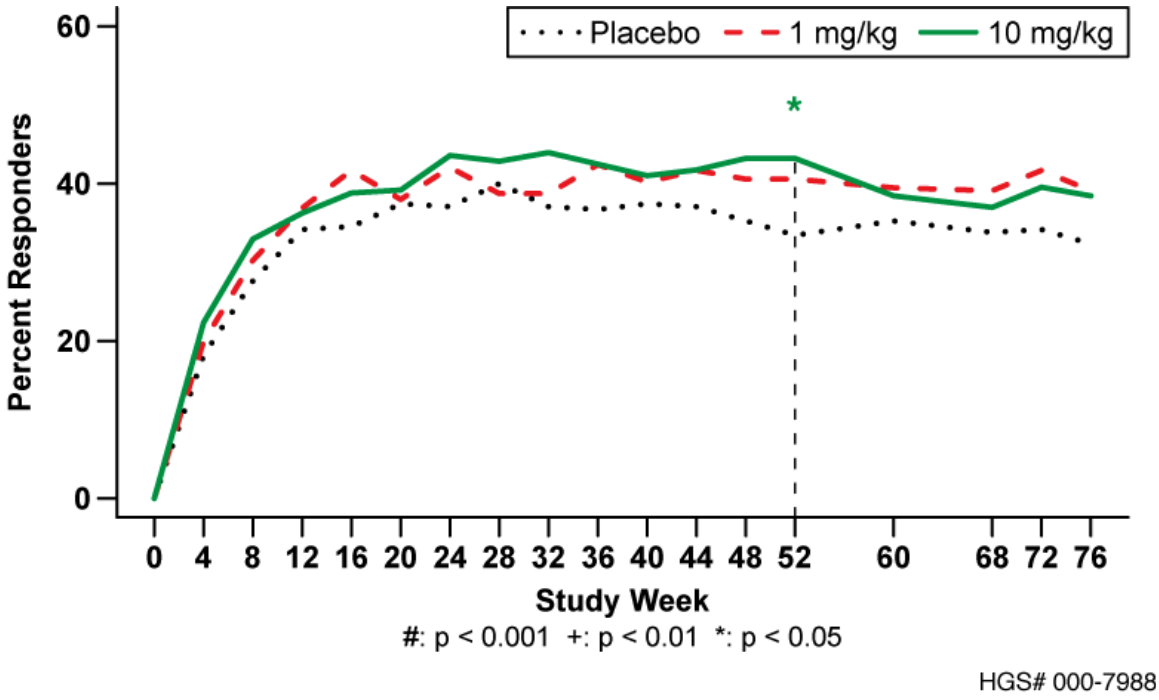


図 2.7.3.3-49　　76 週間の SRI レスポンスの推移（BEL110751 試験：MITT 集団）

Data Source: BEL110751 FCSR Figure 7-3

76 週時の SRI レスポンダーの構成要素でも、プラセボ iv 群と比べてベリムマブの各用量群の方が改善を示した（表 2.7.3.3-84）。76 週時に統計学的な有意差に達した構成要素は、1 mg/kg-iv 群では SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善した被験者の割合及び 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であった。10 mg/kg-iv 群では SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善した被験者の割合で良好な傾向がみられた（p<0.0660）。

76 週間の SRI レスポンダーの構成要素の推移を図 2.7.3.3-50 に示す。SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善した被験者の割合は、8 週時からプラセボ iv 群よりベリムマブの各用量群の方が数値的に高くなり、この傾向は 76 週時まで持続した。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及び PGA で悪化のない被験者（スコアの増加が 0.3 点未満）の割合は、ベリムマブの各用量群とプラセボ iv 群間の差はわずかであり、76 週間のうちプラセボ iv 群と比較して統計学的有意差が認められたのは 1 mg/kg-iv 群のみであった。

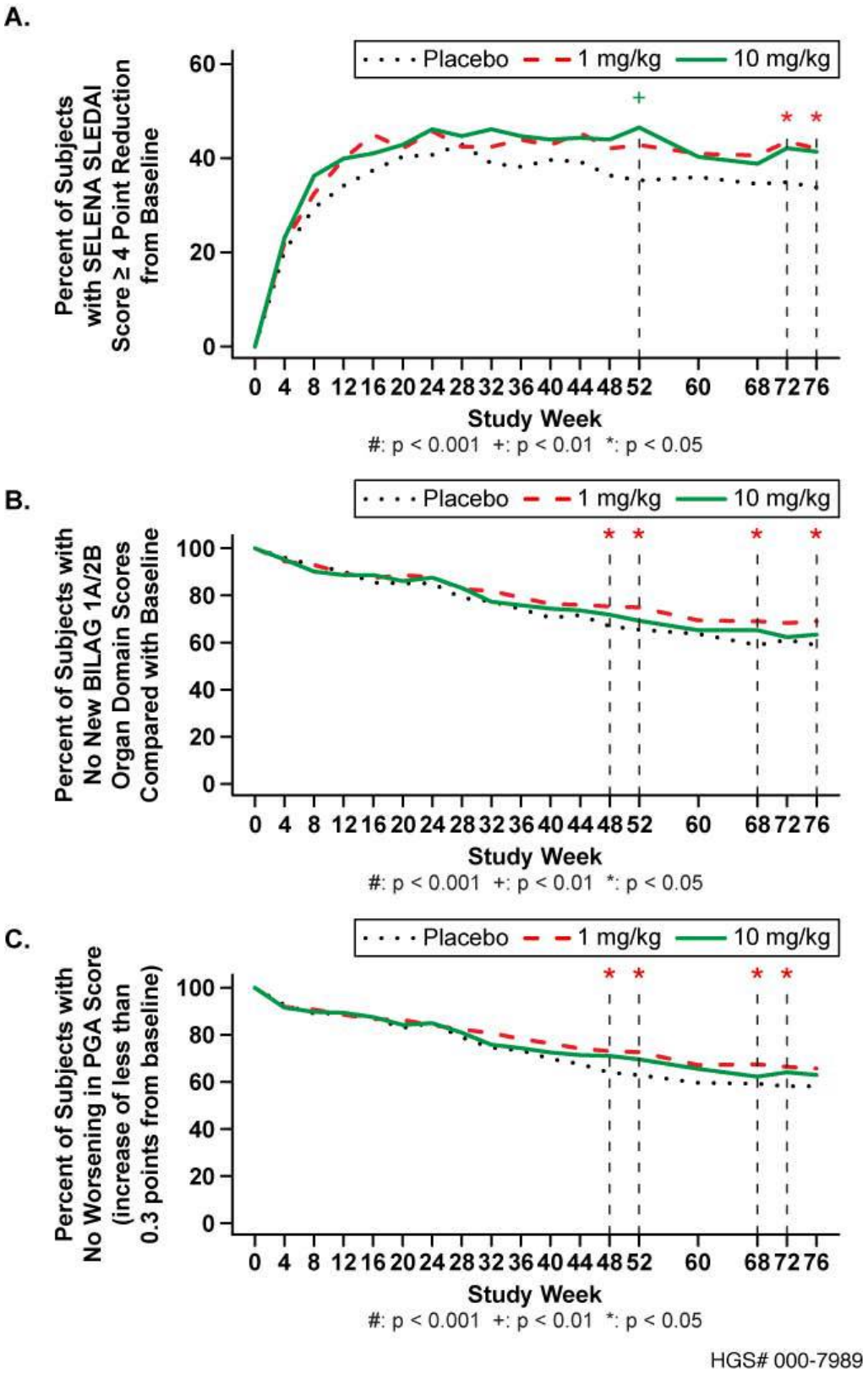


図 2.7.3.3-50　　76 週間の SRI レスポンダーの構成要素の推移
（BEL110751 試験：MITT 集団）

Data sorce: BEL110751 FCSR Figure 7-9, Figure 7-12, Figure 7-13

ノンレスポンダーの内訳

76 週時に SRI レスポンスに至らなかった原因で最も多かったのは、いずれの群でも SELENA SLEDAI スコアの改善が 4 点未満であり、次いで試験中止であった（2.7.6. BEL110751 試験）。このうち、群間で最も差が認められたのは併用禁止薬の使用／SLE 治療の規定を超えた変更（プラセボ iv 群 19.3%、1 mg/kg-iv 群 11.1%、10 mg/kg-iv 群 12.1%）であった。52 週時と同様に、ステロイド使用による Treatment failuer の割合は、プラセボ iv 群（14.9%）と比べてベリムマブの各用量群（1 mg/kg-iv 群 7.4%、10 mg/kg-iv 群 8.1%）の方が低かった。また、免疫抑制剤の開始又は増量による Treatment failuer の割合でも同様であった（プラセボ iv 群 4.0%、1 mg/kg-iv 群 0.4%、10 mg/kg-iv 群 1.1%）。併用禁止薬を使用した被験者は少なかったが、プラセボ iv 群及び 1 mg/kg-iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群の方が併用禁止薬を使用した被験者の割合は低く、HMG-CoA 還元酵素阻害薬の使用では 10 mg/kg-iv 群の方が更に低かった（2.7.3.6.4. TE5.1.1_W76）。

SRI レスポンダー率の感度分析

52 週時の主要評価項目と同様の感度分析（2.7.3.3.2.2.1.2.1.）を、事前に規定した 76 週時の感度分析として実施した。全般的に、76 週時の重要な副次評価項目の解析と事前に規定した感度分析の結果は同様であった。10 mg/kg-iv 群の 76 週時の SRI レスポンダー率の調整済みオッズ比は、主解析の 1.31（p=0.1323）より LOCF 解析の 1.44（p=0.0414）の方が高かった。この結果から、効果不十分以外の理由で試験を中止した被験者は、中止時点でプラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群の方が効果を得られていた可能性が高いと考えられた。

52 週時と同様の Post-hoc 感度分析（2.7.3.3.2.2.1.2.1.）では、SELENA SLEDAI スコアの基準をより高く設定（ベースラインから 5、6、7、8、9、10 点以上の改善に設定）した。76 週時のすべての Post-hoc 感度分析で、プラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群のレスポンダー率は高く、1 mg/kg-iv 群でも同様の傾向が示された。これらの結果は、52 週時の主要解析及び 76 週時の重要な副次評価項目の結果の頑健性を示している。76 週時以外の評価時点も含めた経時的な Post-hoc 感度分析では、10 mg/kg-iv 群では 4～76 週時のすべての時点で SRI 5 及び SRI 6 レスポンダー率がプラセボ iv 群と比べて数値的に高く、統計学的に有意な差も複数時点で示された。10 mg/kg-iv 群の SRI 7 レスポンダー率も高く、52 週時と 76 週時を含む複数時点で統計学的に有意な改善が示された。1 mg/kg-iv 群の経時的な Post-hoc 感度分析でも同様の効果が認められ、複数の時点でプラセボ iv 群よりも統計学的に有意に優れていた。SELENA SLEDAI スコアの基準を更に厳しく設定した解析（SRI 8、SRI 9、SRI 10）ではレスポンダー率はすべての群で低下するが、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、複数の時点で統計学的に有意な差に達した。この結果は SELENA SLEDAI スコアの Post-hoc 感度分析（スコアが 5～10 点以上減少した被験者の割合を評価）の推移と同様の結果であった（図 2.7.3.3-52 及び図 2.7.3.3-53）。

SRI レスポンスの持続期間

52 週時の SRI レスポンスの持続期間の延長効果は 76 週時まで確認された（表 2.7.3.3-85）。76 週間で最も長い 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）。

表 2.7.3.3-85　最も長い SRI レスポンスの持続期間が 6 ヵ月以上の被験者の割合（BEL110751 試験）

	プラセボ iv 群	1 mg/kg-iv 群	10 mg/kg-iv 群
MITT 集団	N=275	N=271	N=273
持続期間が 6 ヵ月[1]以上の被験者, n (%)	78 (28.4)	90 (33.2)	99 (36.3)
p 値[2]	-	0.2197	0.0478
MITT 集団のうち SRI レスポンスが 1 回以上認められた被験者	N=193	N=189	N=194
持続期間が 6 ヵ月[1]以上の被験者, n (%)	78 (40.4)	90 (47.6)	99 (51.0)
p 値[2]	-	0.1559	0.0359

Data Source: ISE TAC49.1_W76, TAC49.2_W76
1. 1 ヵ月は 30 日間とした
2. プラセボ iv 群とベリムマブの各用量群の比較には尤度比検定（期待度数が 5 未満のセルがある場合には Fisher の直接確率検定）を用いた。

2.7.3.3.2.3.1.2.　SELENA SLEDAI

SELENA SLEDAI スコア

SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善した被験者の割合は、76 週時の SRI レスポンダーの構成要素の 1 つとして 2.7.3.3.2.3.1.1.で評価した。この解析では、評価時点より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）、規定来院日の±28 日以内に来院しなかった被験者をノンレスポンダーとして取り扱った（Dropout = failure 解析）。この他に、SELENA SLEDAI スコア減少率の推移を LOCF 解析で評価した。ベリムマブの有効性を別の観点から検討することで、Treatment failure（プラセボ iv 群の方が高い割合で発現）やその他の理由による試験中止の影響を受けずに SELENA SLEDAI に対するベリムマブの効果を確認することが出来ると考えた。SELENA SLEDAI スコアの平均変化率の推移を図 2.7.3.3-51 に示す。SELENA SLEDAI スコアの平均減少率はいずれも 32 週時までにベリムマブの各用量群とプラセボ iv 群で差が認められ、この差は 76 週時まで持続した。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 SELENA SLEDAI スコアの改善が 44～76 週時のすべての時点で認められた。1 mg/kg-iv 群においても、プラセボ iv 群と比べて統計学的に有意な改善が 52～76 週時まで認められた（ただし、60 週時の平均変化率は除く）。

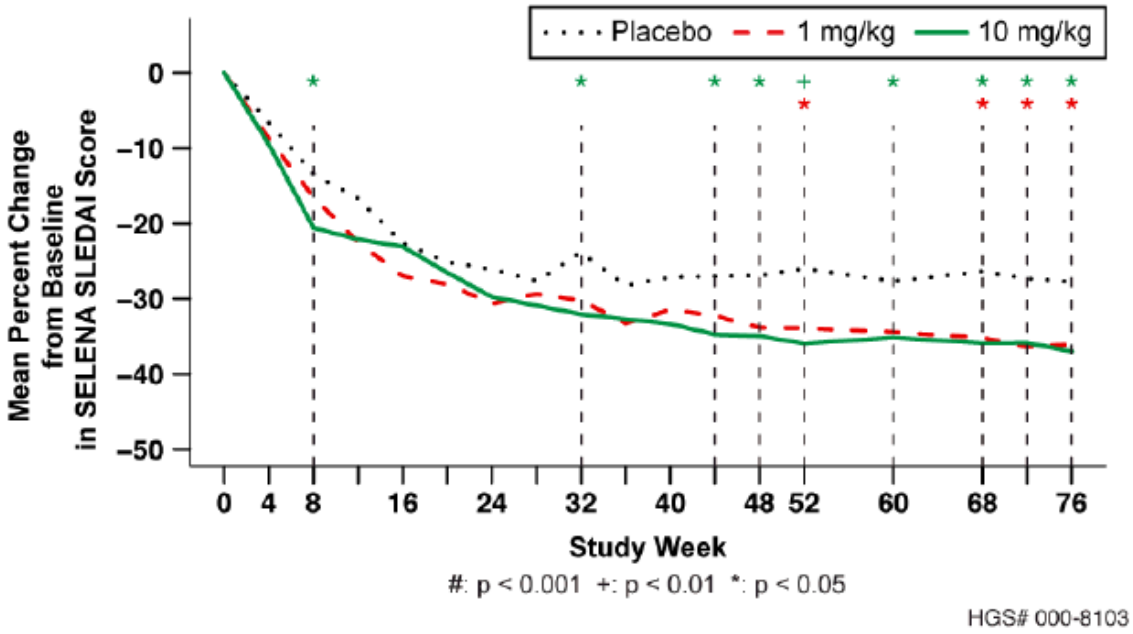


図 2.7.3.3-51　　76 週間における SELENA SLEDAI スコアの平均変化率の推移
（BEL110751 試験：MITT 集団）

Data sorce: BEL110751 FCSR Figure 7-9
LOCF 解析

76 週間の SELENA SLEDAI スコアの推移（Post-hoc 感度分析）を、図 2.7.3.3-52（5、6 又は 7 点以上減少した被験者の割合）及び図 2.7.3.3-53（8、9 又は 10 点以上減少した被験者の割合）に示す。SRI レスポンダーの構成要素である SELENA SLEDAI スコアの基準をより高く設定した Post-hoc 感度分析（76 週時の SRI 5～10 レスポンダー率）の結果を更に詳細に検討するため、76 週時にベースラインから SELENA SLEDAI スコアが 5、6、7、8、9、10 点以上改善した被験者の割合を Post-hoc 感度分析として実施した（Dropout = failure 解析）。予測された通り、これらの結果は 76 週時の SRI 5～10 レスポンダー率の結果と同様であった（2.7.3.3.2.3.1.1.）。SELENA SLEDAI スコアが 5～10 点以上改善した被験者の割合は、ほとんどの来院時点でプラセボ iv 群よりベリムマブの各用量群の方が高く、複数の時点で統計学的に有意な差に達した。

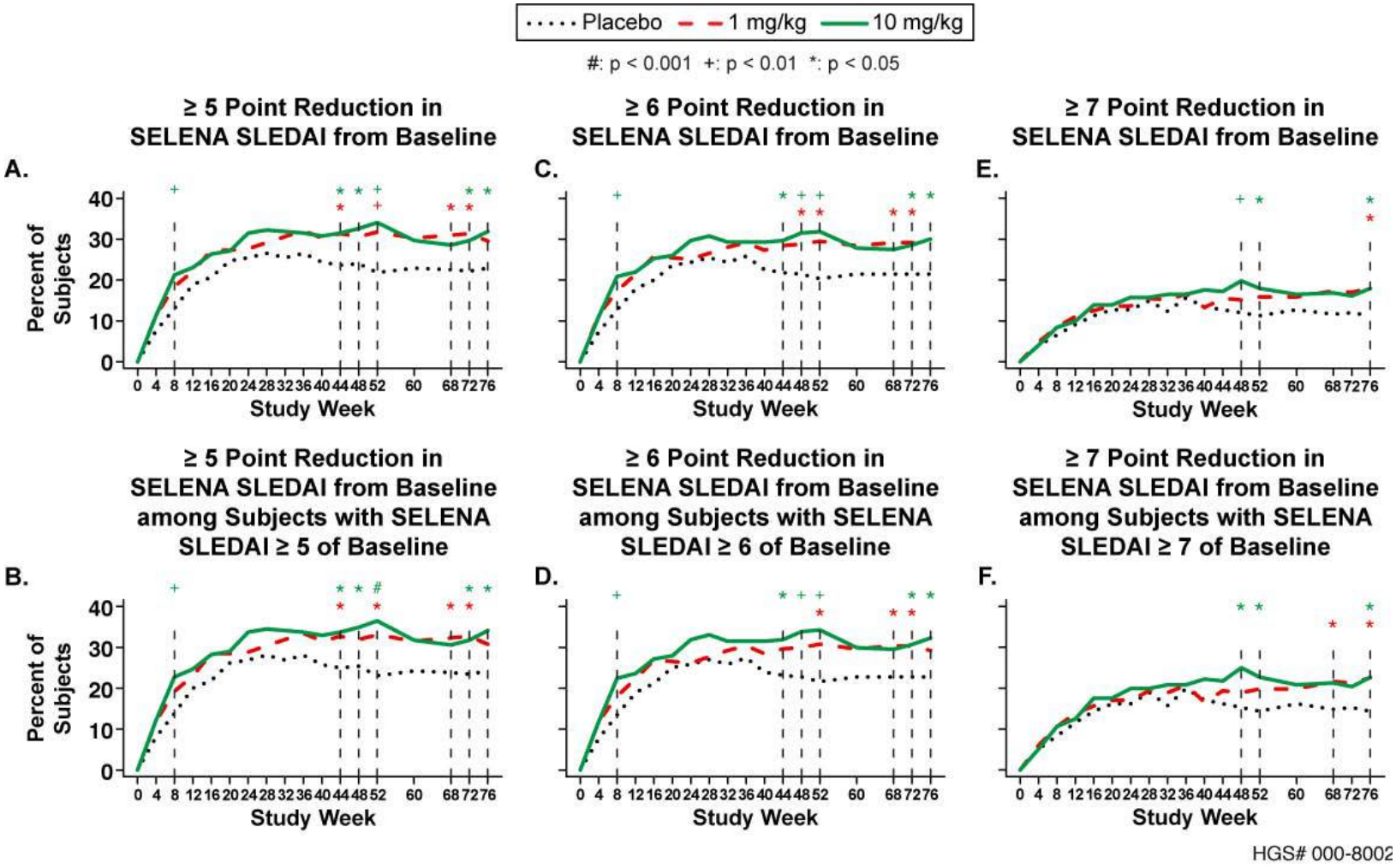


図 2.7.3.3-52　76 週間の SELENA SLEDAI スコアの推移（Post-hoc 感度分析）：5、6 又は 7 点以上減少した被験者の割合（BEL110751 試験：MITT 集団のうちベースラインに 5、6 又は 7 点以上であった被験者）

Data source: BEL110751 FCSR Summary Figure 1

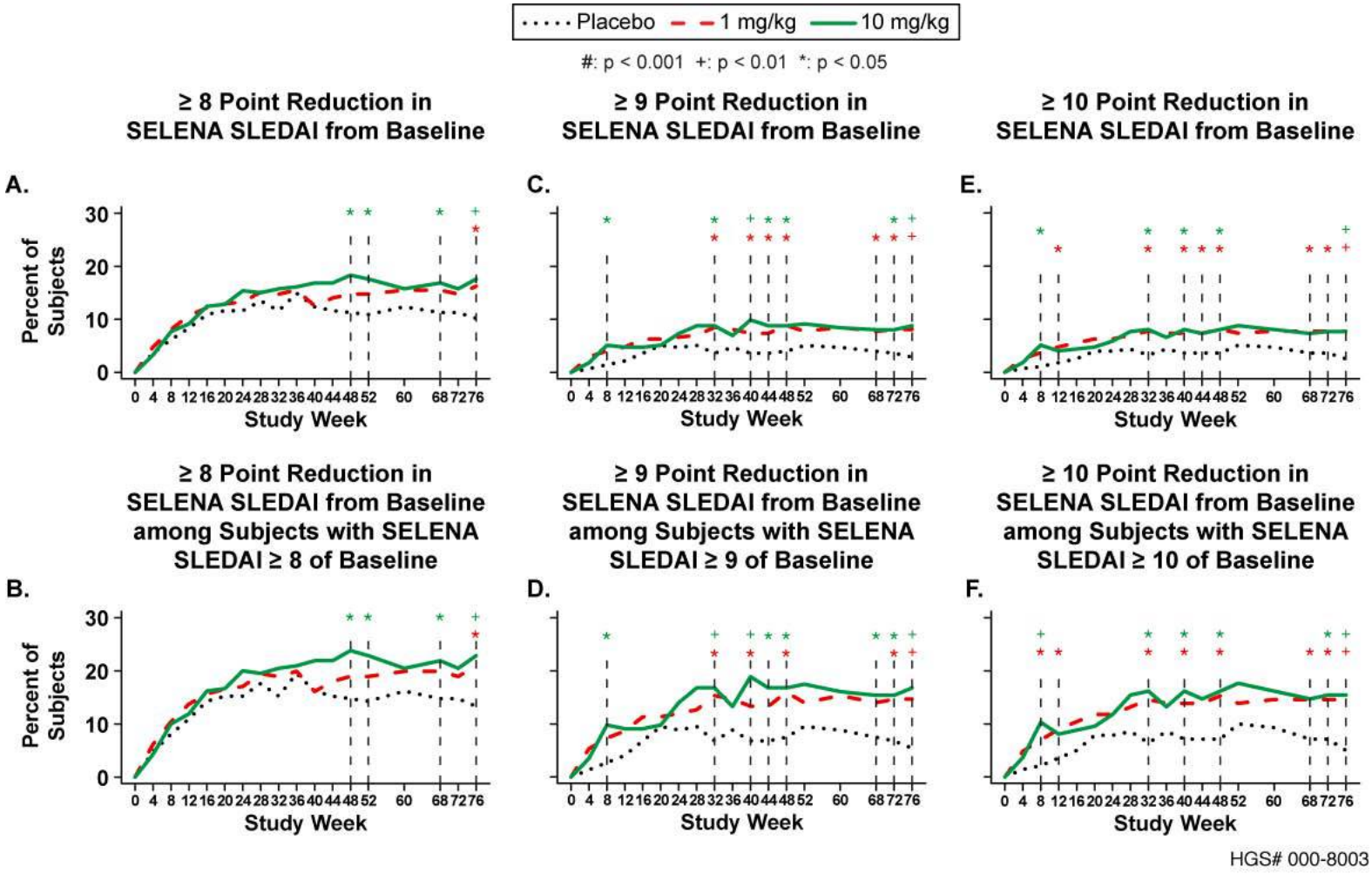


図 2.7.3.3-53　　76 週間の SELENA SLEDAI スコアの推移（Post-hoc 感度分析）：8、9 又は 10 点以上減少した被験者の割合
（BEL110751 試験：MITT 集団のうちベースラインに 8、9 又は 10 点以上だった被験者）

Data source: BEL110751 FCSR Summary Figure 2

SELENA SLEDAI 臓器系別の改善及び悪化

76 週時の SELENA SLEDAI の臓器系別の改善及び悪化を、52 週時の Post-hoc 解析と同様に実施した。この臓器系別の解析は、ベースラインに該当する臓器系で症候／検査値異常が認められた被験者（改善の評価対象）又は症候／検査値異常が認められなかった被験者（悪化の評価対象）を解析対象とするため、各群での検出力は大きく低下する。結果の解釈にはこの点を留意する必要がある。なお、52 週時の併合解析を用いた評価が検出力を上げた臓器系別の解析結果となる（2.7.3.3.2.2.4.1.）。52 及び 76 週時の SELENA SLEDAI の臓器系別改善を表 2.7.3.3-86 に示す。52 及び 76 週時のいずれにおいても改善が認められた被験者の割合は、「心血管系及び呼吸器系」を除くほとんどの臓器系で概ねプラセボ 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。しかし、統計学的な有意差に達した臓器系は少なかった。ベースラインで認められた「心血管系及び呼吸器系」に含まれる臓器系項目は心外膜炎（13 例）及び胸膜炎（61 例）であった。この臓器系でベリムマブの各用量群で改善が認められた被験者の割合がプラセボ iv 群と逆転した理由は胸膜炎による影響と考えられた。ベリムマブの投与により心外膜炎が改善された被験者はプラセボ iv 群より多かったが、胸膜炎が改善した被験者は少なかった。

なお、SELENA SLEDAI の臓器系別の悪化の評価では、「免疫系」の悪化率はプラセボ iv 群と比べてベリムマブの各用量群で統計学的に有意に低かったが、その他の臓器系の悪化率は群間でほぼ同程度であった。

表 2.7.3.3-86　52 及び 76 週時の SELENA SLEDAI の臓器系別改善
（BEL110751 試験：MITT 集団のうちベースラインに該当する臓器系で症候／検査値異常が認められた被験者）

プラセボ iv 群との改善した被験者の割合の差（%）	1 mg/kg-iv 群 N=271		10 mg/kg-iv 群 N=273	
	52 週時	76 週時	52 週時	76 週時
中枢神経系 (n = 28)	55.6[1]	38.9	69.2[1]	37.2
血管系 (n = 47)	4.7	-0.3	24.7	24.7
筋骨格系 (n = 594)	6.7	8.5	5.4	4.2
腎系 (n = 92)	4.8	18.3	11.5	18.5
粘膜皮膚系 (n = 670)	2.7	4.9	7.1	6.2
免疫系 (n = 606)	12.3[2]	15.9[3]	16.5[3]	17.4[3]
血液系（発熱を含む）(n = 95)	23.7	29.61	-1.8	7.3
心血管系及び呼吸器系 (n = 71)	-15.0	-5.6	-13.0	-14.8

Data source: BEL110751 FCSR TE7.1.1.1_W76, TE7.1.1.2_W76, TE7.1.1.3_W76, TE7.1.1.4_W76, TE7.1.1.5_W76, TE7.1.1.6_W76, TE7.1.1.7_W76, TE7.1.1.8_W76
注：各臓器系の n はベースラインに該当する臓器系で症候／検査値異常が認められた被験者数。
1: $p < 0.05$
2: $p < 0.01$
3: $p < 0.0001$

2.7.3.3.2.3.1.3.　SLE flare

SFI に基づく SLE flare（SFI flare）

BEL110751 試験での 76 週時までの SFI flare へのベリムマブの効果は、全般的に 52 週時までの結果と同様であった（2.7.3.3.2.2.2.1.）。76 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を図 2.7.3.3-54 に示す。52 週時までに SFI flare が 1 回以上発現した被験者の割合に群間で差は認められず（約 80%）、76 週時にも群間差は認められなかった。しかし、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 群と比べて低減され（ハザード比は 1 mg/kg-iv 群 0.66、10 mg/kg-iv 群 0.77）、1 mg/kg-iv 群では統計学的に有意な差に達した（p=0.0233）。

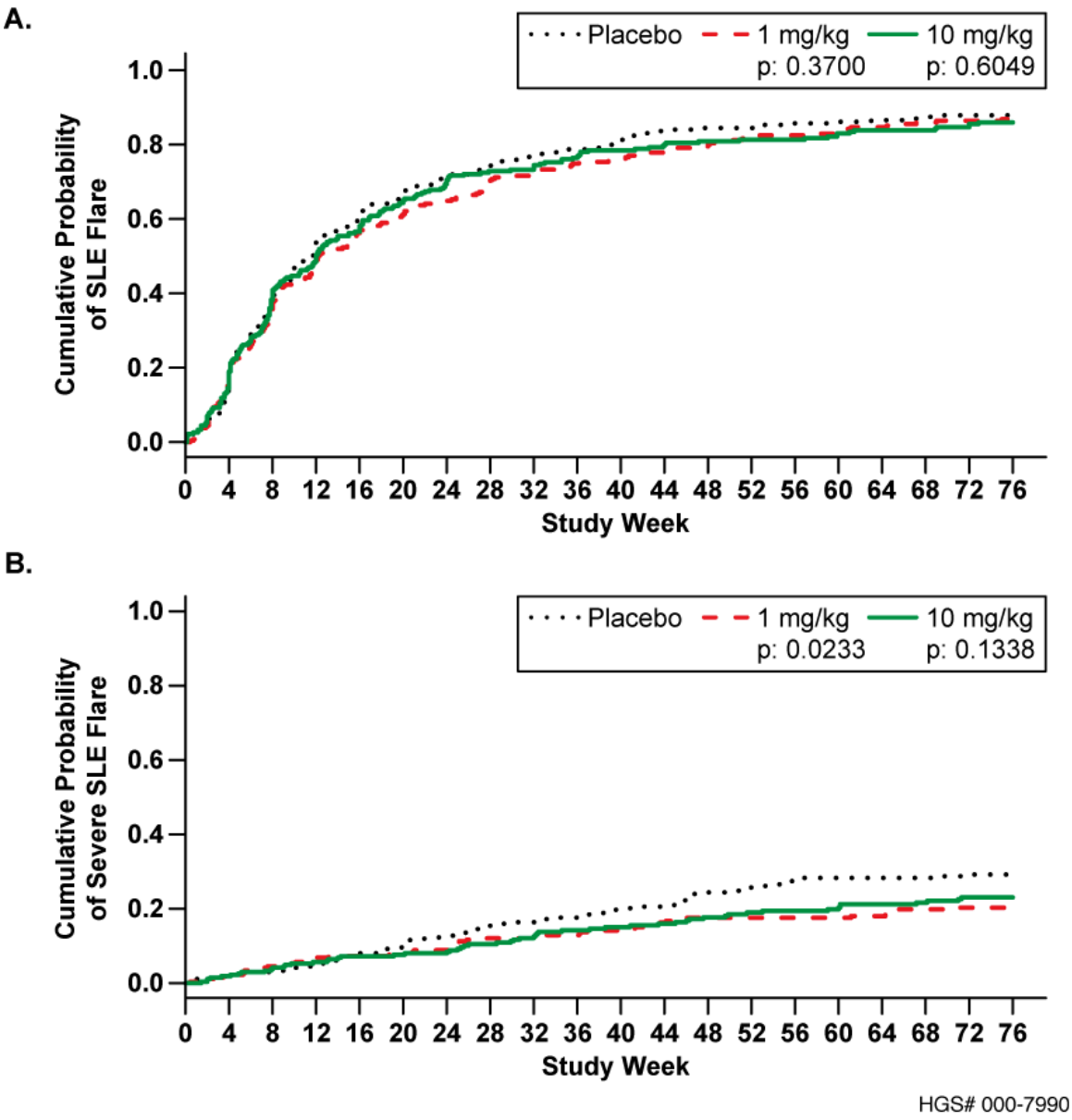


図 2.7.3.3-54　76 週間において、最初に SFI flare 及び重度の SFI flare が発現するまでの時間（BEL110751 試験：MITT 集団）

Data source: BEL110751 FCSR Figure 7-10

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 及び重度の SFI flare の発現リスクが低減された（図 2.7.3.3-55）。10 mg/kg-iv 群では 24 週時以降の SFI flare の発現リスクがプラセボ iv 群と比べて統計学的に有意に低下

し（ハザード比 0.78、p=0.0164）、1 mg/kg-iv 群でも低下傾向が示された（ハザード比 0.84、p=0.0982）。24 週時以降の重度の SFI flare の発現リスクも、プラセボ iv 群と比べてベリムマブの各用量群で低下し、1 mg/kg-iv 群では統計学的に有意な差が示されたが（ハザード比 0.55、p=0.0089）、10 mg/kg-iv 群では有意差には達しなかった（ハザード比 0.70、p=0.1012）。24～76 週時に重度の SFI flare が 1 回以上発現した被験者の割合は、プラセボ iv 群 22%、1 mg/kg-iv 群 13%及び 10 mg/kg-iv 群 16%であった。

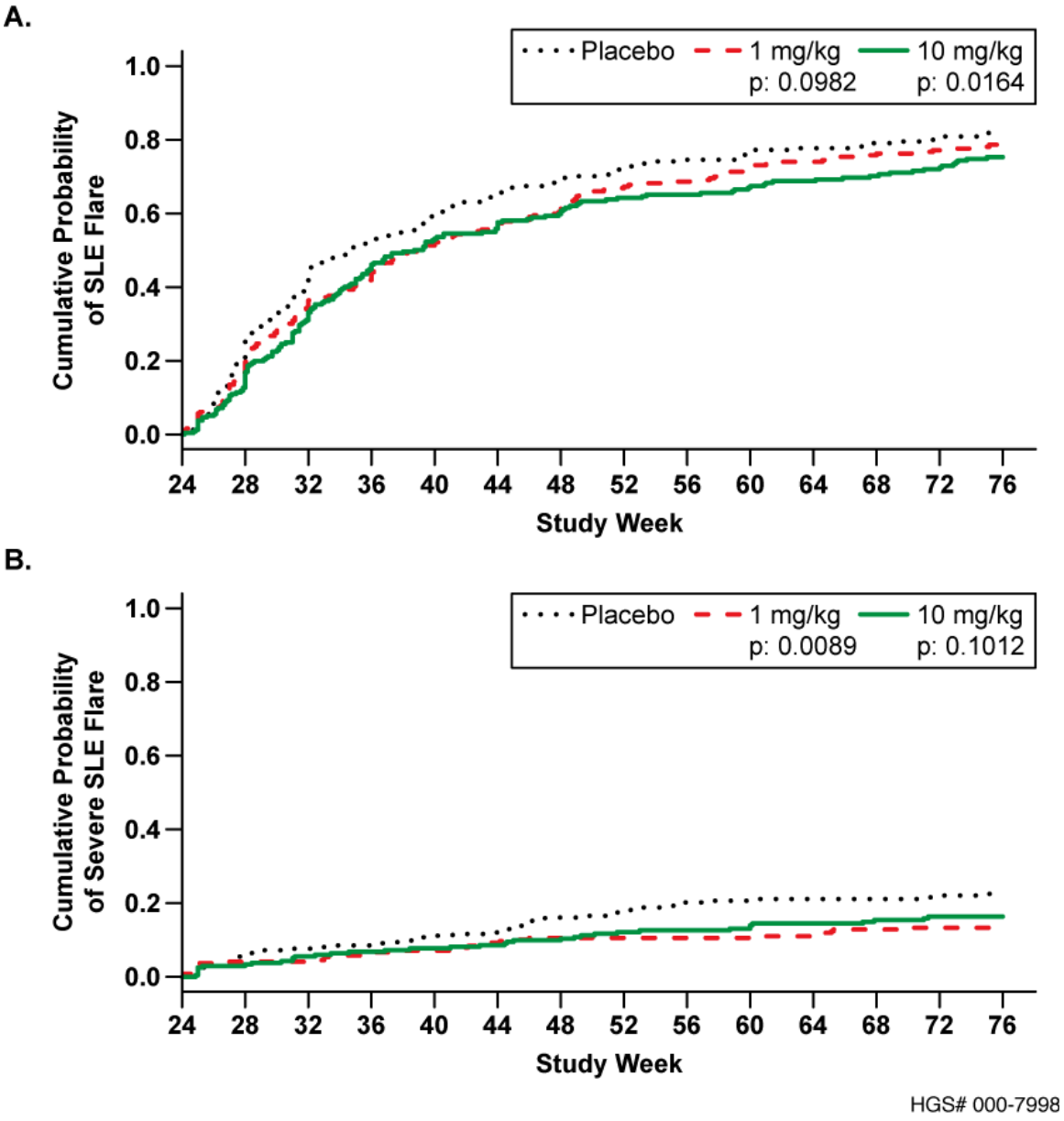


図 2.7.3.3-55　24～76 週時において、最初に SFI flare 及び重度の SFI flare が発現するまでの時間（BEL110751 試験：MITT 集団）

Data source: BEL110751 FCSR Figure 7-11

人年当たりの SFI flare 率について解析を行った結果、SFI flare 及び重度 SFI flare の発現率はプラセボ iv 群と比べてベリムマブの各用量群の方が少なく、特に 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（表 2.7.3.3-87）。

表 2.7.3.3-87　人年当たりの SFI flare 率（BEL110751 試験：MITT 集団）

平均値（SE）	プラセボ iv 群 N=272	1 mg/kg-iv 群 N=267	10 mg/kg-iv 群 N=270
76 週間の人年当たりの SFI flare 率 [1]	3.62 (0.18)	3.17 (0.18)	3.26 (0.19)
p 値 [2]	-	0.0691	0.1501
76 週間の人年当たりの重度の SFI flare 率 [1]	1.14 (0.14)	0.96 (0.15)	1.04 (0.15)
p 値 [2]	-	0.3575	0.5922
平均値（SE）	プラセボ iv 群 N=228	1 mg/kg-iv 群 N=236	10 mg/kg-iv 群 N=230
24～76 週時の人年当たりの SFI flare 率 [1]	3.57 (0.25)	2.86 (0.20)	2.78 (0.21)
p 値 [2]	-	0.0141	0.0108
24～76 週時の人年当たりの重度の SFI flare 率 [1]	1.18 (0.20)	0.88 (0.17)	0.92 (0.16)
p 値 [2]	-	0.1700	0.3090

Data Source: BEL110751 FCSR TE7.14.1_W76, TE7.15.1_W76, TE7.16.1_W76, TE7.17.1_W76
1. 24 週時の 28 日目までに試験中止又は Treatment failure と判定されなかった被験者を評価対象とした。試験中止又は Treatment failure と判定された日より前に欠測となった場合、SFI flare 回数は 0 回とした。
2. プラセボ iv 群とベリムマブの各用量群の比較は共変量で調整した ANCOVA モデルを用いた（最小二乗平均の差の統計解析も含む）。個々の試験では、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）を共変量とした。

2.7.3.3.2.3.1.4.　ステロイド投与量

52 週時に認められたベリムマブ投与によるステロイドの減量効果（2.7.3.3.2.2.3.1.）は、76 週時まで持続した。ステロイドを 7.5 mg/日以下に減量又は 7.5 mg/日超に増量した被験者の割合の推移を図 2.7.3.3-56 に示す。BEL110751 試験ではベースラインにステロイドの投与を受けていない被験者が 24%を占めており、またベースラインのステロイド投与量が 7.5 mg/日以下の被験者も 30%を占めていた。このため、治験薬の投与開始時点で高用量（7.5 mg/日超）のステロイドを使用していた被験者の割合は比較的低く、45.9%であった（表 2.7.3.3-17）。このため、ステロイド投与量の解析では検出力が低下している。

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%、1 mg/kg-iv 群 27%及び 10 mg/kg-iv 群 24%であり、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。

76 週間を通しての全般的なステロイド投与量の解析結果から、ベリムマブの投与を受けた被験者はステロイドを経時的に減量する可能性が高く、一方でステロイドの経時的な増量を必要とする可能性は低いことが示された。

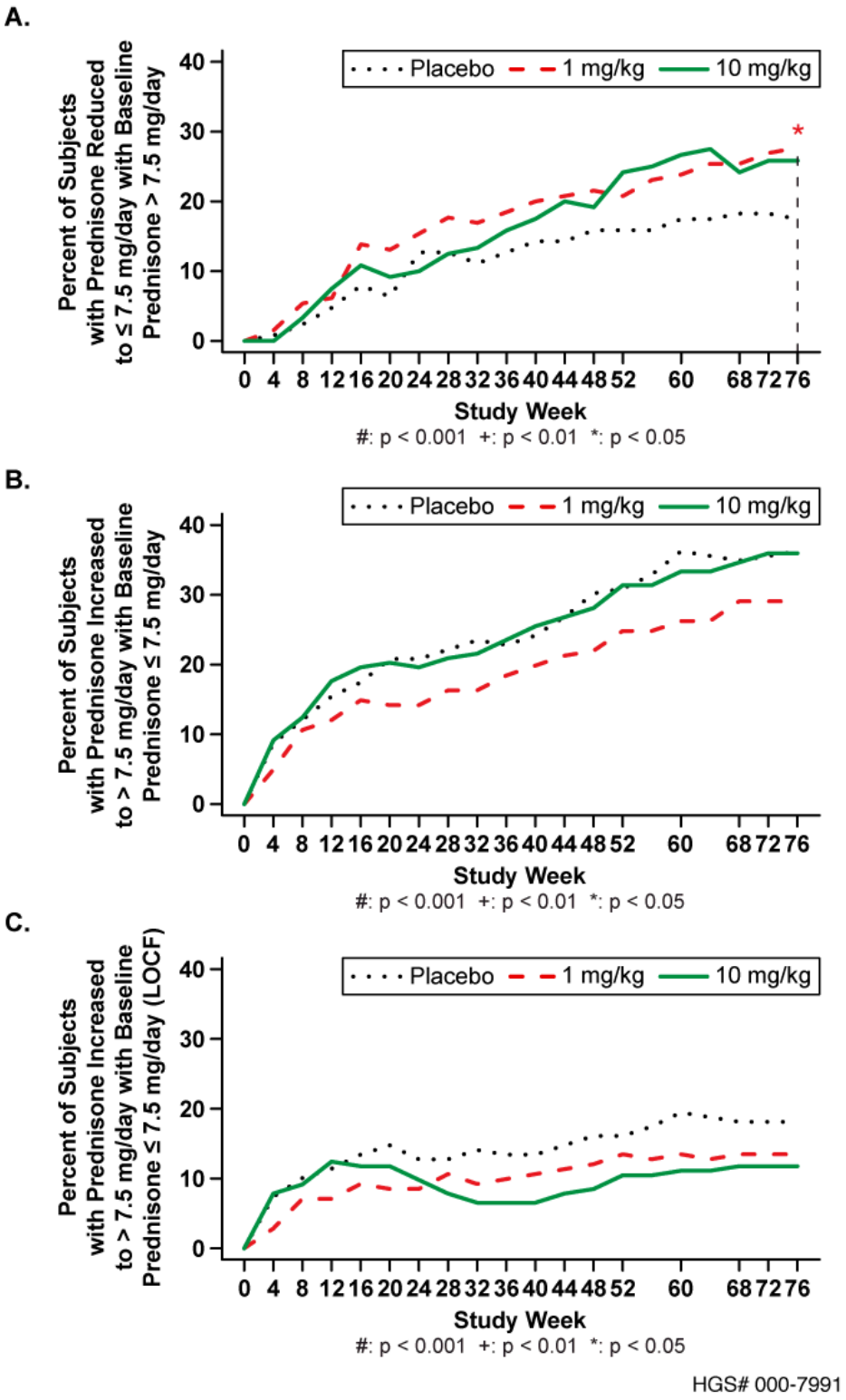


図 2.7.3.3-56　ステロイドを 7.5 mg/日以下に減量又は 7.5 mg/日超に増量した被験者の割合の推移（BEL110751 試験：MITT 集団）

Data sorce: BEL110751 FCSR Figure 7-15
A: ステロイドを 7.5 mg/日以下に減量した被験者の割合（ベースライン 7.5 mg/kg 超の被験者対象、Dropout = failure 解析）, B: ステロイドを 7.5 mg/日超に増加した被験者の割合（ベースライン 7.5 mg/kg 以下の被験者対象、Dropout = failure 解析）, C: ステロイドを 7.5 mg/日超に増加した被験者の割合（ベースライン 7.5 mg/kg 以下の被験者対象、LOCF 解析）
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。

2.7.3.3.2.4. 長期継続投与試験

長期継続投与試験は非対照のオープンラベル試験のため有効性の評価には限界があるが、比較対照試験より長期間にわたる結果が得られているため本項に結果を要約する。第 II 相の長期継続投与試験（BEL112626 試験）、第 III 相の長期継続投与試験（BEL112233、BEL112234、BEL113750 試験オープンラベル期及び BEL114333 試験）のうち、有効性の結果が得られている BEL112626 及び BEL112233 試験の結果を示す。また、BEL112233 及び BEL112234 試験では安全性の結果として SLICC 障害指数の結果が得られているため、ぞれぞれ 2.7.3.3.2.4.1.4.及び 2.7.3.3.2.4.2.1.に提示した。なお、継続投与試験における被験者の内訳及び曝露状況は、各試験の 2.7.6.に記載した。

継続投与試験の投与期間の起点はベリムマブの初回投与時（先行試験でベリムマブ投与に無作為化された被験者は先行試験の初回投与時、先行試験でプラセボ投与に無作為化された被験者は本試験でのベリムマブの初回投与時）とした。また、評価時点ごとの集計は来院スケジュールにあわせてまとめ、継続投与試験では 48 週間を 1 年とした。

2.7.3.3.2.4.1. BEL112233 試験

本項では、BEL112233 試験の有効性の主要な結果（バイオマーカーの結果も含む）を要約する。BEL112233 試験ではベリムマブ投与 7 年目の 24 週時より後は、先行試験でプラセボ iv 群に無作為化された被験者のデータがほとんどなく、8～9 年目は評価対象例数が少ないため（63 例以下）、試験後期の有効性の結果の解釈には注意が必要である。このことから、7 年目の 24 週時まで（IgG は 6 年目の 48 週時まで）の有効性データを要約した。なお、解析時に安全性の評価項目に変更した SLICC 障害指数は、8 年目 48 週時まで提示する。

2.7.3.3.2.4.1.1. SRI レスポンダー率

SRI レスポンダー率及びその構成要素

試験全体での SRI レスポンダー率は、1 年目の 24 週時（41.9%）から 7 年目の 24 週時（75.6%）にかけて全体的に増加した。SRI レスポンダー率と同様に、SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善した被験者の割合は 1 年目の 24 週時（44.4%）から 7 年目の 24 週時（78.2%）にかけて全体的に増加した。更に、BILAG の悪化がない（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）被験者の割合はいずれの評価時点でも高く、95%以上であった。PGA の悪化がない（ベースラインからのスコアの増加が 0.3 点未満）被験者の割合は 7 年目の 24 週時までのいずれの評価時点でも 89%以上であった（2.7.6. BEL112233 試験）。

2.7.3.3.2.4.1.2. SLE flare

SFI に基づく SLE flare（SFI flare）

ベースライン後に評価を受けた被験者のうち、SFI flare が 1 年目の 24 週時までにみられた被験者は 55.8%、7 年目の 24 週時までにみられた被験者は 92.5%であった（2.7.6. BEL112233 試験）。

BILAG に基づく SLE flare（BILAG flare）

ベースライン後に評価を受けた被験者のうち、1 年目の 24 週時までに 1 回以上の BILAG flare を経験した被験者は 12.4%、7 年目の 24 週時までに経験した被験者は 31.5%であった（2.7.6. BEL112233 試験）。

2.7.3.3.2.4.1.3. ステロイド投与量

全体的に、ステロイドの投与量は経時的に減少した。ベースラインにステロイドの投与を受けていた被験者における、ステロイド投与量のベースラインからの変化率の中央値（範囲）は、1 年目の 24 週時には 0%（-100.00～380.84）であったが、7 年目の 24 週時には -47.11%（-100.00～300.00）となった。また、ベースラインのステロイド投与量が 7.5 mg/日超であった被験者のうち、ステロイドを 7.5 mg/日以下に減量できた被験者の割合は、1 年目の 24 週時には 2.5%であったが、7 年目の 24 週時には 38.1%に増加した（2.7.6. BEL112233 試験）。

2.7.3.3.2.4.1.4. SLICC 障害指数

SLICC 障害指数スコアの経時的推移を表 2.7.3.3-88 に示す。ベースラインの SLICC 障害指数スコアの平均値（SD）は 1.2（1.51）であった。試験中の臓器系障害の進行の程度は低く、7 年目の 48 週時の SLICC 障害指数スコアのベースラインからの平均変化量（SD）は 0.4（0.68）であった。なお、SLICC 障害指数スコアがベースラインから増加した被験者は少数であり、7 年目の 48 週時に約 70%の被験者はベースラインから悪化していなかった（変化量=0）。

表 2.7.3.3-88　　SLICC 障害指数スコアの経時的推移（BEL112233 試験：MITT 集団）

	合計 N=268	
	SLICC 障害指数スコア	ベースラインからの変化量
ベースライン		
n	268	0
平均値（SD）	1.2 (1.51)	―
1 年目, 48 週時		
n	263	263
平均値（SD）	1.2 (1.50)	0.1 (0.28)
2 年目, 48 週時		
n	256	256
平均値（SD）	1.3 (1.59)	0.1 (0.40)
3 年目, 48 週時		
n	239	239
平均値（SD）	1.4 (1.64)	0.2 (0.50)
4 年目, 48 週時		
n	212	212
平均値（SD）	1.4 (1.61)	0.3 (0.55)
5 年目, 48 週時		
n	195	195
平均値（SD）	1.4 (1.57)	0.3 (0.56)
6 年目, 48 週時		
n	187	187
平均値（SD）	1.4 (1.56)	0.3 (0.60)
7 年目, 48 週時		
n	126	126
平均値（SD）	1.5 (1.56)	0.4 (0.68)
8 年目, 48 週時		
n	65	65
平均値（SD）	1.5 (1.82)	0.4 (0.63)

Data Source: BEL112233 CSR Table 2.5

注：先行試験でプラセボ投与に無作為化された被験者では継続投与試験の 1 年目の Day 0 の値、先行試験でベリムマブ投与に無作為化された被験者は投与開始前直近の値をベースライン値とした。被験者が試験を中止した年では、48 週時ではなく中止時のデータを用い、翌年以降への補完はしなかった。

注: WOCF（Worst Observation Carried Forward）法を用いた。WOCF 法では、試験期間中にスコアが減少した場合にはそれ以前の最悪値で置き換えた。WOCF で置き変えた後の値を用いて総スコアを算出し、集計及び報告に用いた。

2.7.3.3.2.4.1.5.　　バイオマーカー

B 細胞

BEL112333 試験では、ベリムマブを長期投与したときの B 細胞の反応を解析した。

CD20+B 細胞、CD19+B 細胞及びナイーブ B 細胞は、7 年目の 24 週時にかけて経時的に減少した。ベースラインからの変化率の中央値（1 年目の 24 週時及び 7 年目の 24 週時）は、CD20+B 細胞で-31.82%及び-83.22%（表 2.7.3.3-89）、CD19+B 細胞で-32.56%及び-82.73%（表 2.7.3.3-90）、ナイーブ B 細胞で-55.56%及び-87.39%（表 2.7.3.3-91）であった。メモリーB 細胞のベースラインからの変化率の中央値は、1 年目の 24 週時には 87.65%であったが、7 年目の 24 週時には-67.18%となった（表 2.7.3.3-92）。

表 2.7.3.3-89　CD20+B 細胞数及びベースラインからの変化率（中央値）
（BEL112233 試験：MITT 集団）

	合計 N=268	
	測定値(/μL)	ベースラインからの変化率
ベースライン[1], n	262	-
中央値（25%点, 75%点）	112.50 (55.00, 189.00)	-
1 年目 24 週時, n	251	245
中央値（25%点, 75%点）	68.00 (35.00, 113.00)	-31.82 (-56.40, 9.15)
1 年目 48 週時, n	242	237
中央値（25%点, 75%点）	50.00 (29.00, 87.00)	-51.61 (-70.49, -18.44)
2 年目 24 週時, n	238	233
中央値（25%点, 75%点）	37.50 (21.00, 74.00)	-61.76 (-76.72, -30.69)
2 年目 48 週時, n	224	218
中央値（25%点, 75%点）	34.00 (17.00, 59.50)	-66.21 (-80.40, -41.67)
3 年目 24 週時, n	212	206
中央値（25%点, 75%点）	31.00 (16.00, 54.50)	-69.68 (-81.58, -40.74)
3 年目 48 週時, n	202	196
中央値（25%点, 75%点）	26.00 (15.00, 49.00)	-72.77 (-84.67, -53.11)
4 年目 24 週時, n	196	191
中央値（25%点, 75%点）	27.00 (15.00, 46.00)	-75.16 (-85.00, -57.36)
4 年目 48 週時, n	181	175
中央値（25%点, 75%点）	23.00 (13.00, 39.00)	-78.33 (-87.53, -60.00)
5 年目 24 週時, n	172	166
中央値（25%点, 75%点）	22.00 (13.00, 41.00)	-80.26 (-88.81, -63.64)
5 年目 48 週時, n	166	161
中央値（25%点, 75%点）	18.50 (11.00, 36.00)	-81.06 (-89.66, -66.67)
6 年目 24 週時, n	159	154
中央値（25%点, 75%点）	21.00 (11.00, 35.00)	-81.87 (-88.84, -65.48)
6 年目 48 週時, n	114	109
中央値（25%点, 75%点）	20.00 (12.00, 33.00)	-82.94 (-89.06, -68.70)
7 年目 24 週時, n	111	107
中央値（25%点, 75%点）	20.00 (10.00, 36.00)	-83.22 (-89.24, -69.05)

Data source: BEL112233 CSR Table 4.24 (page 4872)
1. 先行試験でプラセボの投与を受けた被験者は BEL112233 試験の Day 0 の値をベースライン値をとした。先行試験でベリムマブの投与を受けた被験者は先行試験の投与前最終データをベースライン値とした。

表 2.7.3.3-90　CD19+B 細胞数及びベースラインからの変化率（中央値）
（BEL112233 試験：MITT 集団）

	合計 N=268	
	測定値(/μL)	ベースラインからの変化率
ベースライン[1], n	265	-
中央値（25%点, 75%点）	114.00 (58.00, 191.00)	-
1 年目 24 週時, n	253	250
中央値（25%点, 75%点）	69.00 (36.00, 113.00)	-32.56 (-57.58, 5.88)
1 年目 48 週時, n	254	251
中央値（25%点, 75%点）	49.00 (28.00, 88.00)	-51.61(-70.63, -19.59)
2 年目 24 週時, n	247	244
中央値（25%点, 75%点）	37.00 (21.00, 76.00)	-61.71 (-77.11, -37.39)
2 年目 48 週時, n	234	231
中央値（25%点, 75%点）	34.00 (16.00, 59.00)	-66.67 (-81.05, -44.23)
3 年目 24 週時, n	220	217
中央値（25%点, 75%点）	30.00 (15.00, 54.50)	-70.21 (-82.05, -42.81)
3 年目 48 週時, n	212	209
中央値（25%点, 75%点）	26.00 (13.50, 45.50)	-74.24 (-84.64, -53.85)
4 年目 24 週時, n	211	209
中央値（25%点, 75%点）	25.00 (13.00, 43.00)	-75.61 (-85.71, -58.97)
4 年目 48 週時, n	195	192
中央値（25%点, 75%点）	22.00 (12.00, 39.00)	-78.54 (-87.63, -60.94)
5 年目 24 週時, n	190	187
中央値（25%点, 75%点）	19.00 (11.00, 40.00)	-80.56 (-89.19, -64.71)
5 年目 48 週時, n	182	179
中央値（25%点, 75%点）	18.00 (10.00, 34.00)	-81.14(-89.32, -66.67)
6 年目 24 週時, n	175	172
中央値（25%点, 75%点）	19.00 (9.00, 32.00)	-81.85 (-88.76, -67.00)
6 年目 48 週時, n	132	130
中央値（25%点, 75%点）	17.50 (8.00, 31.00)	-82.34 (-89.73, -68.77)
7 年目 24 週時, n	122	120
中央値（25%点, 75%点）	18.50 (8.00, 34.00)	-82.73 (-89.01,-68.73)

Data source: BEL112233 CSR Table 4.24 (Page 4792)
1. 先行試験でプラセボの投与を受けた被験者は BEL112233 試験の Day 0 の値をベースライン値をとした。先行試験でベリムマブの投与を受けた被験者は先行試験の投与前最終データをベースライン値とした。

表 2.7.3.3-91　ナイーブ B 細胞数及びベースラインからの変化率（中央値）
（BEL112233 試験：MITT 集団）

	合計 N=268	
	測定値(/μL)	ベースラインからの変化率
ベースライン [1], n	262	-
中央値（25%点, 75%点）	88.00 (38.00, 155.00)	-
1 年目 24 週時, n	251	245
中央値（25%点, 75%点）	36.00 (16.00, 64.00)	-55.56 (-73.74, -29.41)
1 年目 48 週時, n	242	237
中央値（25%点, 75%点）	25.00 (12.00, 42.00)	-69.70 (-82.37, -47.27)
2 年目 24 週時, n	238	233
中央値（25%点, 75%点）	21.00 (10.00, 35.00)	-77.27 (-85.94, -56.36)
2 年目 48 週時, n	224	218
中央値（25%点, 75%点）	17.00 (8.00, 31.00)	-79.50 (-88.69, -61.13)
3 年目 24 週時, n	212	206
中央値（25%点, 75%点）	16.00 (8.00, 31.50)	-80.11 (-89.53, -60.00)
3 年目 48 週時, n	202	196
中央値（25%点, 75%点）	14.00 (7.00, 27.00)	-84.41 (-90.64, -66.40)
4 年目 24 週時, n	196	191
中央値（25%点, 75%点）	15.00 (8.00, 26.50)	-81.93 (-90.72, -67.90)
4 年目 48 週時, n	181	175
中央値（25%点, 75%点）	12.00 (6.00, 23.00)	-84.21 (-92.45, -71.05)
5 年目 24 週時, n	172	166
中央値（25%点, 75%点）	12.50 (7.00, 22.50)	-86.09 (-92.08, -74.19)
5 年目 48 週時, n	166	161
中央値（25%点, 75%点）	11.00 (6.00, 21.00)	-87.50 (-93.29, -73.68)
6 年目 24 週時, n	159	154
中央値（25%点, 75%点）	12.00 (6.00, 22.00)	-86.88 (-92.62, -75.00)
6 年目 48 週時, n	114	109
中央値（25%点, 75%点）	13.00 (7.00, 22.00)	-86.93 (-92.00, -73.02)
7 年目 24 週時, n	111	107
中央値（25%点, 75%点）	13.00 (6.00, 24.00)	-87.39 (-92.77, -73.53)

Data source: BEL112233 CSR Table 4.24 (page 4862)
1. 先行試験でプラセボの投与を受けた被験者は BEL112233 試験の Day 0 の値をベースライン値をとした。先行試験でベリムマブの投与を受けた被験者は先行試験の投与前最終データをベースライン値とした。

表 2.7.3.3-92　メモリーB 細胞数及びベースラインからの変化率（中央値）
（BEL112233 試験：MITT 集団）

	合計 N=268	
	測定値(/μL)	ベースラインからの変化率
ベースライン[1], n	262	-
中央値（25%点, 75%点）	17.00 (8.00, 28.00)	-
1 年目 24 週時, n	251	244
中央値（25%点, 75%点）	30.00 (14.00, 55.00)	87.65 (27.43, 167.54)
1 年目 48 週時, n	242	237
中央値（25%点, 75%点）	23.00 (10.00, 46.00)	42.86 (0.00, 123.08)
2 年目 24 週時, n	238	233
中央値（25%点, 75%点）	17.00 (9.00, 37.00)	11.11 (-28.57, 90.00)
2 年目 48 週時, n	224	217
中央値（25%点, 75%点）	16.00 (7.00, 30.00)	-7.69 (-44.00, 55.56)
3 年目 24 週時, n	212	205
中央値（25%点, 75%点）	13.00 (7.00, 26.00)	-23.26 (-50.00, 33.33)
3 年目 48 週時, n	202	196
中央値（25%点, 75%点）	11.00 (6.00, 22.00)	-35.29 (-57.14, 15.69)
4 年目 24 週時, n	196	191
中央値（25%点, 75%点）	10.50 (5.00, 20.50)	-40.00 (-58.90, 0.00)
4 年目 48 週時, n	181	175
中央値（25%点, 75%点）	9.00 (4.00, 18.00)	-50.00 (-65.22, -5.26)
5 年目 24 週時, n	172	166
中央値（25%点, 75%点）	8.50 (4.50, 16.00)	-50.00 (-70.59, -11.11)
5 年目 48 週時, n	166	160
中央値（25%点, 75%点）	7.00 (4.00, 14.00)	-58.87 (-73.77, -32.74)
6 年目 24 週時, n	158	153
中央値（25%点, 75%点）	7.00 (4.00, 13.00)	-57.89 (-75.00, -30.00)
6 年目 48 週時, n	114	108
中央値（25%点, 75%点）	6.00 (4.00, 12.00)	-63.40 (-77.57, -44.26)
7 年目 24 週時, n	111	106
中央値（25%点, 75%点）	6.00 (3.00, 12.00)	-67.18 (-80.00, -47.06)

Data source: BEL112233 CSR Table 4.24 (page 4852)
1. 先行試験でプラセボの投与を受けた被験者は BEL112233 試験の Day 0 の値をベースライン値をとした。先行試験でベリムマブの投与を受けた被験者は先行試験の投与前最終データをベースライン値とした。

尿蛋白

ベースラインの尿蛋白が 0.5 g/24 hr 超であった被験者における、尿蛋白のベースラインからの変化率の中央値（25%点、75%点）は、1 年目の 24 週時には-34.50%（-71.03、0.00）であったが、7 年目の 24 週時には-77.30%（-90.35、-51.34）となった。尿蛋白が基準値から高値へ変動した被験者の割合は全体的に低く、1 年目の 24 週時で 1.4%、7 年目の 24 週時で 0.9%であった。一方、尿蛋白がベースラインに高値であったが基準値へ変動した被験者の割合は全体的に増加し、1 年目の 24 週時には 32.4%であったが、7 年目の 24 週時には 64.3%であった。ベースラインの尿蛋白が 0.5 g/24 hr 超であった被験者のうち、尿蛋白が 50%以上減少した被験者の割合は 1 年目の 24 週時に 41.2%、7 年目の 24 週時には 78.6%であった。

IgG

IgG の持続的な減少が 1 年目の 24 週時から認められ、ベースラインからの変化率の中央値は 1 年目の 24 週時に-13.01%、6 年目の 48 週時に-27.63%であった。IgG が基準値下限未満の被験者の割合は全体的に増加し、1 年目の 24 週時には 5.6%であったが、6 年目の 48 週時には 14.0%であった。

抗 dsDNA 抗体、補体（C3 及び C4）、BLyS

ベースラインに抗 dsDNA 抗体陽性であった被験者では、抗 dsDNA 抗体は全体的に減少し、ベースラインからの変化率の中央値は 1 年目の 24 週時に-9.77%、7 年目の 24 週時に-74.74%であった。

ベースラインに C3 が低値（90 mg/dL 未満）であった被験者では C3 の増加が認められ、ベースラインからの変化率の中央値は 1 年目の 24 週時に 10.91%、7 年目の 24 週時に 36.11%であった。ベースラインに C4 が低値（16 mg/dL 未満）であった被験者では C4 の増加が認められ、ベースラインからの変化率の中央値は 1 年目の 24 週時に 30.77%、7 年目の 24 週時に 63.64%であった。

BLyS の平均値はベースライン（n=266）に 1.55 ng/mL であったが、8 週フォローアップ来院時（n=98）では 2.36 ng/mL に増加し、ベースラインからの平均増加率（SD）は 190.7%（796.73）であった。しかしながら、8 週フォローアップ来院時に残留していたベリムマブに BLyS が結合した場合、正確な BLyS の測定ができない可能性があるため、投与後の BLyS の値については解釈に注意が必要である。

2.7.3.3.2.4.2. BEL112234 試験

本項では、BEL112234 試験の中間解析（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）における SLICC 障害指数の結果を提示する。

2.7.3.3.2.4.2.1. SLICC 障害指数

SLICC 障害指数スコアの経時的推移を表 2.7.3.3-93 に示す。ベースラインの SLICC 障害指数スコアの平均値（SD）は 0.6（1.02）であった。7 年目の 48 週時の SLICC 障害指数スコアのベースラインからの平均変化量（SD）は 0.2（0.49）であった。本試験中の被験者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[Sutton, 2013]よりも良好な結果が得られた。

表 2.7.3.3-93　SLICC 障害指数スコアの経時的推移（BEL112234 試験：MITT 集団）

	合計 N=735	
	SLICC 障害指数スコア	ベースラインからの変化量
ベースライン		
n	728	0
平均値（SD）	0.6 (1.02)	―
1 年目, 48 週時		
n	719	717
平均値（SD）	0.7 (1.08)	0.1 (0.28)
2 年目, 48 週時		
n	676	674
平均値（SD）	0.7 (1.09)	0.1 (0.33)
3 年目, 48 週時		
n	595	593
平均値（SD）	0.7 (1.14)	0.1 (0.36)
4 年目, 48 週時		
n	509	507
平均値（SD）	0.8 (1.14)	0.1 (0.40)
5 年目, 48 週時		
n	479	475
平均値（SD）	0.7 (1.12)	0.2 (0.47)
6 年目, 48 週時		
n	337	337
平均値（SD）	0.8 (1.15)	0.2 (0.45)
7 年目, 48 週時		
n	139	139
平均値（SD）	0.9 (1.32)	0.2 (0.49)

Data Source: BEL112234 CSR Table 2.1
注：先行試験でプラセボ投与に無作為化された被験者では継続投与試験の 1 年目の Day 0 の値、先行試験でベリムマブ投与に無作為化された被験者は投与開始前直近の値をベースライン値とした。被験者が試験を中止した年では、48 週時ではなく中止時のデータを用い、翌年以降への補完はしなかった。BEL112232 試験から移行した被験者は先行試験でベースライン値となるデータがないため、本解析から除外した。
注: WOCF 法を用いた。WOCF 法では、試験期間中にスコアが減少した場合にはそれ以前の最悪値で置き換えた。WOCF で置き変えた後の値を用いて総スコアを算出し、集計及び報告に用いた。

2.7.3.3.2.4.3.　BEL112626 試験

本項では、BEL112626 試験の有効性の主要な結果（バイオマーカーの結果も含む）を要約する。BEL112626 試験では、ベリムマブ投与 12 年目の 32 週時より後は評価対象例数が少ないため（71 例以下）、試験後期の有効性の結果の解釈には注意が必要である。このことから、12 年目の 32 週時までの有効性データを要約した。

2.7.3.3.2.4.3.1.　SRI レスポンダー率

SRI レスポンダー率及びその構成要素

SRI レスポンダー率は 1 年目の 16 週時（32.8%）から 12 年目の 32 週時（75.6%）にかけて全体的に増加した。SRI レスポンダー率が最も高かったのは 12 年目の 32 週時であった。SRI レスポンダー率と同様に、SELENA SLEDAI スコアが改善（ベースラインから 4 点以上改善）した被験者の割合は 1 年目の 16 週時（33.7%）から 12 年目の 32 週時（76.7%）にかけて全体的に増加した。SELENA SLEDAI スコアが改善した被験者の割合が最も高かったの

は 12 年目の 32 週時であった。BILAG の悪化がない（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）被験者の割合はいずれの評価時点でも高く 90%を超えていた。BILAG の悪化がない被験者の割合には全体的に大きな変動は見られず、90.2%（1 年目の 32 週時）から 98.4%（11 年目の 32 週時）の範囲内であった。PGA の悪化がない（ベースラインからのスコアの増加が 0.3 点未満）被験者の割合はいずれの評価時点でも 88%を超えていた。PGA の悪化がない被験者の割合は 1 年目の 8 週時で 88.6%であり、12 年目の 32 週時で 97.7%であった。PGA の悪化がない被験者の割合が最も高かったのは 11 年目の 32 週時の 99.2%であった（2.7.6. BEL112626 試験）。

2.7.3.3.2.4.3.2. SLE flare

SFI に基づく SLE flare（SFI flare）

ベースライン後に評価を受けた被験者のうち、重度の SFI flare が 1 年目の 16 週時までに 1 回以上みられた被験者は 15.9%であった。この重度の SFI flare が 1 回以上みられた被験者の割合は 11 年目の 48 週時に 42.6%となり、12 年目の 32 週時までその割合に変化はなかった。また、ベースライン後に評価を受けた被験者のうち SFI flare（軽度、中等度又は重度）が 1 年目の 16 週時までにみられた被験者は 60.5%、9 年目の 16 週時までにみられた被験者は 96.6%となり、12 年目の 32 週時までその割合に変化はなかった（2.7.6. BEL112626 試験）。

BILAG に基づく SLE flare（BILAG flare）

ベースライン後に評価を受けた被験者のうち、1 年目の 16 週時までに 1 回以上の BILAG flare がみられた被験者は 18.6%であった。この 1 回以上の BILAG flare がみられた被験者の割合は 11 年目の 16 週時までで 60.8%となり、12 年目の 32 週時までその割合に変化はなかった（2.7.6. BEL112626 試験）。

2.7.3.3.2.4.3.3. ステロイド投与量

全体的に、ステロイドの投与量は経時的に減少した。ベースラインにステロイドの投与を受けていた被験者における、ステロイド投与量のベースラインからの変化率の平均値（SD）は、1 年目の 8 週時には 6.492%（44.126）であったが、12 年目の 32 週時には -38.258%（100.919）となった。また、ベースラインのステロイド投与量が 7.5 mg/日超であった被験者のうち、ステロイドを 7.5 mg/日以下に減量できた被験者は 1 年目の 8 週時には認められなかったが、12 年目の 32 週時には 40.0%の被験者がステロイドを 7.5 mg/日以下に減量した（2.7.6. BEL112626 試験）。

2.7.3.3.2.4.3.4. バイオマーカー

免疫グロブリン

IgG のベースラインからの変化率の平均値（SD）は 12 年目の 32 週時は-30.65%（16.631）であり、IgM も同様に経時的に減少した。減少幅はやや小さくなるが IgA 及び IgE も減少した。IgG が LLN より低値の被験者の割合はベースラインに 5.8%であったが、

12 年目の 32 週時には 21.6%に増加した。IgA が LLN より低値の被験者の割合はベースラインに 6.1%であったが、12 年目の 32 週時には 17.0%に増加した。IgM が LLN より低値の被験者の割合はベースラインに 15.4%であったが、12 年目の 32 週時には 77.3%に増加した（2.7.6. BEL112626 試験）。

抗 dsDNA 抗体

ベースラインに抗 dsDNA 抗体陽性であった被験者では、抗 dsDNA 抗体は全体的に減少し、ベースラインからの変化率の平均値（SD）は 1 年目の 16 週時に-11.30%（46.417）、12 年目の 32 週時に-77.90%（33.165）であった。7 年目の 48 週時から 12 年目の 32 週時のほとんどの時点で、ベースラインからの抗 dsDNA 抗体価の変化率の平均値で 50%を超える減少が示された。同様に、MITT 集団全体（ベースラインの抗 dsDNA 抗体陽性・陰性を問わない）でも抗 dsDNA 抗体は減少し、ベースラインからの変化率の平均値（SD）は 1 年目の 16 週時に 8.91%（97.573）、12 年目の 32 週時に-18.62%（104.717）であった（2.7.6. BEL112626 試験）。

補体（C3 及び C4）

ベースラインに C3 が低値（90 mg/dL 未満）であった被験者では C3 の増加が認められ、ベースラインからの変化率の平均値（SD）は 1 年目の 16 週時に 10.83%（18.489）、12 年目の 32 週時に 31.82%（38.328）であった。同様に、MITT 集団全体（ベースラインの C3 値を問わない）でも C3 の増加が認められ、ベースラインからの変化率の平均値（SD）は 1 年目の 16 週時に 0.87%（16.201）、12 年目の 32 週時に 6.98%（36.751）であった。

ベースラインに C4 が低値（16 mg/dL 未満）であった被験者では C4 の増加が認められ、ベースラインからの変化率の平均値（SD）は 1 年目の 16 週時に 32.07%（39.626）、12 年目の 32 週時に 129.55%（109.510）であった。同様に、MITT 集団全体（ベースラインの C4 値を問わない）でも C4 の増加が認められ、ベースラインからの変化率の平均値（SD）は 1 年目の 16 週時に 16.64%（30.357）、12 年目の 32 週時に 61.36%（105.617）であった（2.7.6. BEL112626 試験）。

2.7.3.3.3. 部分集団における結果の比較

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 2 試験併合、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。本項で評価したサブグループを、以下に示す（Post-hoc 解析を含む）。

BEL110751 及び BEL110752 試験

- 性別
- 年齢
- 人種／民族
  - 標準的な人種の分類及び民族
  - ベースラインの層別因子（AIA）
- 地域
- ベースラインの疾患活動性
  - SELENA SLEDAI スコア
  - BILAG
  - 抗 dsDNA 抗体
  - 補体値（C3 及び C4）
  - 尿蛋白
  - バイオマーカー（BLyS、抗 Sm 抗体、ANA）
  - ステロイド使用及び投与量
  - 免疫抑制剤の使用

BEL113750 試験

- 性別
- 国
- ベースラインの疾患活動性
  - SLENA SLEDAI スコア
  - 補体値（C3 及び C4）
  - ステロイド使用及び投与量
  - ステロイド、抗マラリア薬又は免疫抑制剤の使用

サブグループ解析の全般的な結果として、BEL110751+BEL110752 試験併合解析を用いた 52 週時の SRI レスポンダー率のサブグループ別のオッズ比を図 2.7.3.3-57 に示す。各サブグループの SRI レスポンダー率のオッズ比の 95%信頼区間は、主要解析のオッズ比を含んでいた。このことから、主要評価項目に対するベリムマブの効果は、各サブグループと MITT 集団で一貫性が認められた。

また BEL113750 試験においても、全般的に各サブグループの SRI レスポンダー率は全体集団での結果と整合していた。

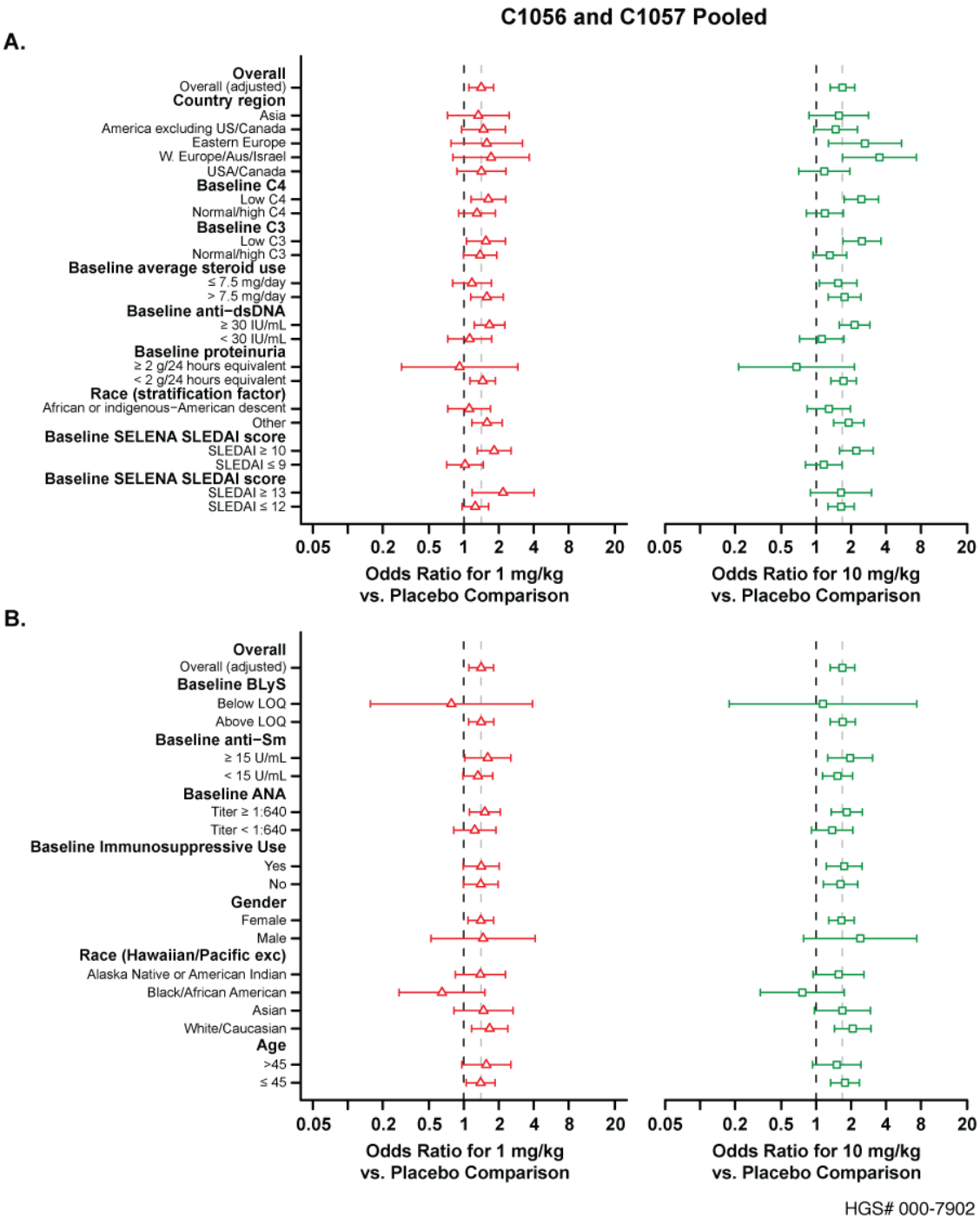


図 2.7.3.3-57　52 週時の SRI レスポンダー率のオッズ比：サブフループ別（BEL110751+BEL110752 試験併合：MITT 集団）

Data Source: IV-SCE Figure 25
C1056: BEL110751 試験（中間解析結果）, C1057: BEL110752 試験
A: 事前に規定したサブグループ解析、B: 探索的/Post-hoc サブグループ解析
△又は□: オッズ比、記号を中心とした横線: 95% CI
薄いグレーの縦の破線: MITT 集団を対象とした有効性の主要解析のオッズ比（95% CI がこの破線と交差している場合、該当するサブグループでの効果は MITT 集団での治療効果の範囲内にあることを意味する）。
黒色の縦の破線: オッズ比 1、すなわちプラセボ iv 群と比べて治療効果に差がないことを表している（オッズ比がこの破線より右側の位置にあればプラセボ iv 群より治療効果が高いことを意味し、左側の位置にあればプラセボ iv 群より治療効果が低いことを意味する）。

以下に、第 III 相の 3 試験を対象とした主なサブグループ解析の結果を要約する。なお、BEL110751 及び BEL110752 試験は併合データを用いて検討した。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 0.10 とした。BEL110751 及び BEL110752 試験の個々の試験でのサブグループ解析の結果は、2.7.6.（BEL110751 及び BEL110752 試験）に記載した。なお、SRI レスポンダーの構成要素に対するサブグループ解析も行ったが、全般的に全体集団で認められた効果と同程度の結果が確認されている。

2.7.3.3.3.1. 性別及び年齢

2.7.3.3.3.1.1. BEL110751 及び BEL110752 試験

過半数の被験者の年齢は 45 歳以下（74.1%）であり、ほとんどの被験者が女性（94.1%）であった。65 歳以上の被験者の割合は 2%未満であった（表 2.7.3.3-2）。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ず、いずれのサブグループ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良好な効果が確認された（表 2.7.3.3-94 及び表 2.7.3.3-95）。

表 2.7.3.3-94 52 週時の SRI レスポンダー率：年齢別
（BEL110751+BEL110752 試験併合：MITT 集団）

	45 歳以下			45 歳超		
	プラセボ iv 群 N=414	1 mg/kg-iv 群 N=420	10 mg/kg-iv 群 N=414	プラセボ iv 群 N=148	1 mg/kg-iv 群 N=139	10 mg/kg-iv 群 N=149
SRI レスポンダー, n (%)	164 (39.6)	193 (46.0)	219 (52.9)	54 (36.5)	65 (46.8)	66 (44.3)
プラセボ iv 群との差, %	-	6.34	13.29	-	10.28	7.81
プラセボ iv 群とのオッズ比（95% CI）[1]	-	1.40 (1.05, 1.86)	1.77 (1.33, 2.36)	-	1.56 (0.96, 2.54)	1.51 (0.93, 2.44)
交互作用の p 値 [2]	-	0.7790	0.5363	-	NA	NA

Data Source: IV-ISE T94
Dropout = failure 解析
NA: 該当せず
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。共変量は、投与群、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、ベースラインの尿蛋白（2 g/24 hr 未満 vs. 2 g/24 hr 以上）、人種（AIA vs. その他）及び試験を含めた。
2. 治療とサブグループの交互作用を検討したロジスティック回帰分析。脚注 1 のモデルにサブグループと交互作用を加えた。

表 2.7.3.3-95　52 週時の SRI レスポンダー率：性別
（BEL110751+BEL110752 試験併合：MITT 集団）

	男性			女性		
	プラセボ iv 群 N=40	1 mg/kg-iv 群 N=35	10 mg/kg-iv 群 N=24	プラセボ iv 群 N=522	1 mg/kg-iv 群 N=524	10 mg/kg-iv 群 N=539
SRI レスポンダー, n (%)	15 (37.5)	15 (42.9)	13 (54.2)	203 (38.9)	243 (46.4)	272 (50.5)
プラセボ iv 群との差, %	-	5.36	16.67	-	7.49	11.57
プラセボ iv 群とのオッズ比（95% CI）[1]	-	1.47 (0.52, 4.12)	2.40 (0.78, 7.37)	-	1.40 (1.09, 1.81)	1.65 (1.29, 2.13)
交互作用の p 値 [2]	-	0.8989	0.5507	-	NA	NA

Data Source: IV-ISE T95
Dropout = failure 解析
NA: 該当せず
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。共変量は、投与群、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、ベースラインの尿蛋白（2 g/24 hr 未満 vs. 2 g/24 hr 以上）、人種（AIA vs. その他）及び試験を含めた。
2. 治療とサブグループの交互作用を検討したロジスティック回帰分析。脚注 1 のモデルにサブグループと交互作用を加えた。

2.7.3.3.3.1.2.　BEL113750 試験

BEL113750 試験では年齢別のサブグループ解析は行っていない。

52 週時の SRI レスポンダー率を性別に表 2.7.3.3-96 示す。BEL113750 試験において、ほとんどの被験者が女性（92.9%）であった。女性及び男性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 52 週時の SRI レスポンダー率は高かった（図 2.7.3.3-58）。治療と性別のサブグループの統計学的に有意な交互作用（有意水準 0.10）は認められなかった（交互作用 p=0.5188）。ただし、男性集団は小規模（46 例）なため、このサブグループ解析には限界がある。

表 2.7.3.3-96　52 週時の SRI レスポンダー率：性別（BEL113750 試験：MITT 集団）

	BEL113750	
	プラセボ iv 群 N=226	10 mg/kg-iv 群 N=451
女性, n	203	414
SRI レスポンダー率, n (%)	82 (40.4)	221 (53.4)
プラセボ iv 群との差(%)	-	12.99
プラセボ iv 群とのオッズ比(95%CI)[1]	-	1.69 (1.20, 2.37)
p 値 [1]	-	0.0025
男性, n	14	32
SRI レスポンダー率, n (%)	5 (35.7)	19 (59.4)
プラセボ iv 群との差(%)	-	23.66
プラセボ iv 群とのオッズ比(95%CI)[1]	-	2.63 (0.72, 9.66)
p 値 [1]	-	0.1451
交互作用の p 値 [2]	-	0.5188

Data Source: BEL113750 CSR Table 2.57
1. プラセボ iv 群と 10 mg/kg-iv 群を比較したロジスティック回帰分析。独立変数は投与群とした。
2. 治療とサブグループの交互作用はロジスティック回帰分析を用いた。

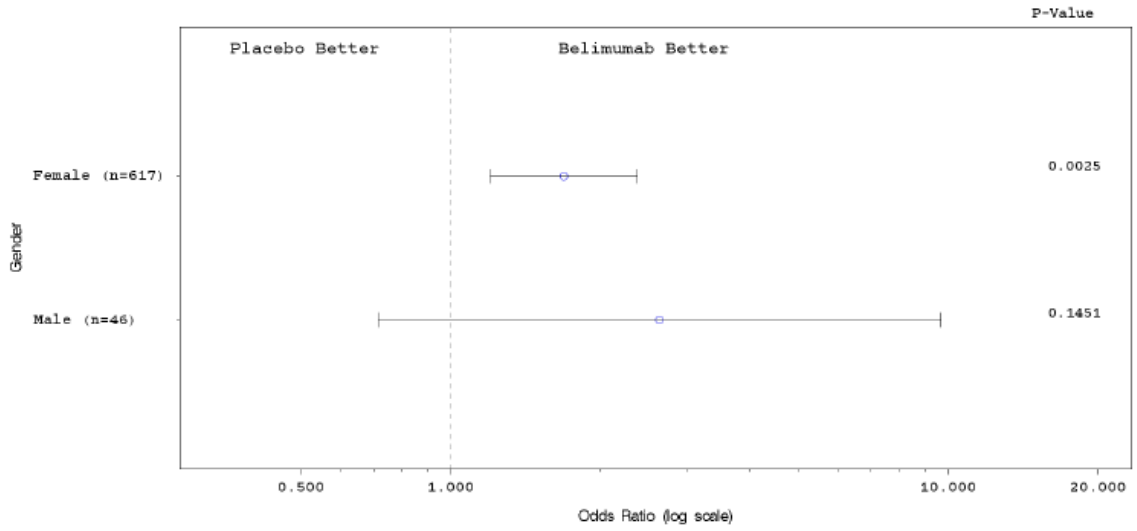


図 2.7.3.3-58　52 週時の SRI レスポンダー率のオッズ比
（BEL113750 試験：MITT 集団）

Data Source: BEL113750 CSR Figure 2.43
オッズ比及び p 値は、プラセボ iv 群と 10 mg/kg-iv 群を比較したロジスティック回帰分析。独立変数は投与群とした。

2.7.3.3.3.2.　人種／民族

2.7.3.3.3.2.1.　BEL110751 及び BEL110752 試験

ベリムマブの人種別の効果として、まず人種の標準的な分類別（白人、アジア人、黒人ー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（AIA vs.その他）の評価も行った。52 週時の SRI レスポンダー率を人種／民族別に表 2.7.3.3-97 に示す。

表 2.7.3.3-97　52 週時の SRI レスポンダー率：人種／民族別
（BEL110751+BEL110752 試験併合：MITT 集団）

	プラセボ iv 群 N=562	1 mg/kg-iv 群 N=559	10 mg/kg-iv 群 N=563
MITT 集団での SRI レスポンダー, n(%)	218 (38.8)	258 (46.2)	285 (50.6)
人種, n/n (%)			
白人	94/270 (34.8)	125/268 (46.6)	133/260 (51.2)
アジア人	41/116 (35.3)	44/112 (39.3)	59/127 (46.5)
黒人ーアフリカ系アメリカ人	22/50 (44.0)	15/48 (31.3)	18/50 (36.0)
アラスカ先住民又はアメリカインディアン	61/125(48.8)	74/131 (56.5)	75/126 (59.5)
民族, n/n (%)			
ヒスパニック／ラテン民族	95/198 (48.0)	113/203 (55.7)	111/192 (57.8)
その他	123/364 (33.8)	145/356 (40.7)	174/371 (46.9)
人種（層別因子）, n/n (%)			
AIA	83/174 (47.7)	89/180 (49.4)	93/175 (53.1)
その他	135/388 (34.8)	169/379 (44.6)	192/388 (49.5)

Data Source: IV-ISE T24, T88, T89, T90, T91, T92, TA89.1
Dropout = failure 解析

注: ハワイ先住民、又はその他の太平洋諸島系のサブグループの被験者は 1 例であったため（表 2.7.3.3-2）、人種別サブグループ解析の対象にはしなかった。

人種別の検討

白人、アジア人、アラスカ先住民又はアメリカインディアンのサブグループにおいて、プラセボ iv 群と比べてベリムマブの各用量群で良好な効果が確認された（表 2.7.3.3-98）。プラセボ iv 群とベリムマブの各用量群の比較において、黒人－アフリカ系アメリカ人を除く人種と治療の間に有意な交互作用は認められなかった。アジア人サブグループにおいても治療との有意な交互作用は認められなかった（交互作用：1 mg/kg-iv 群 p= 0.8036、10 mg/kg-iv 群 p=0.8278）。

表 2.7.3.3-98　52 週時の SRI レスポンダー率：アジア人 vs. その他の人種（BEL110751+BEL110752 試験併合：MITT 集団）

	アジア人			その他の人種		
	プラセボ iv 群 N=116	1 mg/kg-iv 群 N=112	10 mg/kg-iv 群 N=127	プラセボ iv 群 N=446	1 mg/kg-iv 群 N=447	10 mg/kg-iv 群 N=436
SRI レスポンダー, n (%)	41 (35.3)	44 (39.3)	59 (46.5)	177 (39.7)	214 (47.9)	226 (51.8)
プラセボ iv 群との差, %	-	3.94	11.11	-	8.19	12.15
プラセボ iv 群とのオッズ比（95% CI）[1]	-	1.48 (0.82, 2.66)	1.69 (0.97, 2.94)	-	1.42 (1.08, 1.87)	1.71 (1.30, 2.25)
交互作用の p 値 [2]	-	0.8036	0.8278	-	NA	NA

Data Source: IV-ISE T91
Dropout = failure 解析
NA: 該当せず
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。共変量は、投与群、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、ベースラインの尿蛋白（2 g/24 hr 未満 vs. 2 g/24 hr 以上）及び試験を含めた。
2. 治療とサブグループの交互作用を検討したロジスティック回帰分析。脚注 1 のモデルにサブグループと交互作用を加えた。

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交互作用の傾向（交互作用 p<0.06）が認められた（表 2.7.3.3-99）。このため、黒人－アフリカ系アメリカ人のサブグループについては、以下で詳細な検討を行った。なお、全ての人種で 10 mg/kg は 1 mg/kg よりも高い効果を示した。

黒人－アフリカ系アメリカ人サブグループでの検討

黒人－アフリカ系アメリカ人サブグループにおける 52 週時の SRI レスポンダー率を表 2.7.3.3-99 に示す。黒人－アフリカ系アメリカ人被験者（このうち 79.7%が BEL110751 試験の被験者）におけるプラセボ iv 群の SRI レスポンダー率は 44.0%であり、MITT 集団及び黒人以外のサブグループ（38.3%）よりも高かった。一方で、黒人－アフリカ系アメリカ人被験者におけるベリムマブの各用量群の SRI レスポンダー率（1 mg/kg-iv 群 31.3%及び 10 mg/kg-iv 群 36.0%）は、MITT 集団（1 mg/kg-iv 群 46.2%及び 10 mg/kg-iv 群 50.6%）と黒人以外のサブグループ（1 mg/kg-iv 群 47.6%及び 10 mg/kg-iv 群 52.0%）より低かった。これ

らの結果を受け、黒人はSLEの有病率及び重症度が高い重要な患者集団であること[Alarcon, 2006]も考慮し、更に詳細な検討を行った。

表 2.7.3.3-99　52週時のSRIレスポンダー率：黒人 vs. その他の人種（BEL110751+BEL110752試験併合：MITT集団）

	黒人ーアフリカ系アメリカ人			その他の人種		
	プラセボiv群 N=50	1 mg/kg-iv群 N=48	10 mg/kg-iv群 N=50	プラセボiv群 N=512	1 mg/kg-iv群 N=511	10 mg/kg-iv群 N=513
SRIレスポンダー, n (%)	22 (44.0)	15 (31.3)	18 (36.0)	196 (38.3)	243 (47.6)	267 (52.0)
プラセボiv群との差, %	-	-12.75	-8.00	-	9.27	13.77
プラセボiv群とのオッズ比（95% CI）[1]	-	0.65 (0.28, 1.52)	0.76 (0.33, 1.75)	-	1.52 (1.18, 1.96)	1.81 (1.40, 2.34)
交互作用のp値[2]	-	0.0584	0.0521	-	NA	NA

Data Source: IV-ISE T90
Dropout = failure解析
NA: 該当せず
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。共変量は、投与群、ベースラインのSELENA SLEDAIスコア（9点以下 vs. 10点以上）、ベースラインの尿蛋白（2 g/24 hr未満 vs. 2 g/24 hr以上）及び試験を含めた。
2. 治療とサブグループの交互作用を検討したロジスティック回帰分析。脚注1のモデルにサブグループと交互作用を加えた。

＜ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性＞

黒人ーアフリカ系アメリカ人被験者のベースラインの疾患活動性は、プラセボiv群よりベリムマブの各用量群（特に10 mg/kg-iv群）の方が低かった（表 2.7.3.3-100）。この結果はベースラインのSLE治療にも反映されており、ステロイド及び抗マラリア薬を使用していた被験者の割合はベリムマブの各用量群の方が低かった。一方で、血清学的な活動性はベリムマブの各用量群の方が高い傾向も示された。総合的に判断すると、黒人ーアフリカ系アメリカ人サブグループにおいてベリムマブの各用量群の被験者は、効果の検出に大きな影響を及ぼすほどベースラインの疾患活動性が低かったと考えられた。

表 2.7.3.3-100　ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性：黒人ーアフリカ系アメリカ人 vs. その他の人種（BEL110751+BEL110752 試験併合：MITT 集団）

		黒人ーアフリカ系アメリカ人				その他
		プラセボ iv 群 N=50	1 mg/kg-iv 群 N=48	10 mg/kg-iv 群 N=50	合計 N=148	合計 N=1536
人口統計学的特性	性別, n (%)					
	女性	46 (92.0)	47 (97.9)	49 (98.0)	142 (95.9)	1143 (93.9)
	年齢, n (%)					
	45 歳以下	40 (80.0)	35 (72.9)	36 (72.0)	111 (75.0)	1137 (74.0)
疾患活動性	SELENA SLEDAI スコア					
	0～3[1] 点, n (%)	0	0	3 (6.0)	3 (2.0)	21(1.4)
	10 点以上, n (%)	27 (54.0)	20 (41.7)	22 (44.0)	69 (46.6)	809 (52.7)
	平均値（SD）	10.42 (4.43)	9.46 (3.69)	9.00 (3.94)	9.63 (4.05)	9.72 (3.73)
	SFI, n (%)					
	1 点以上	19 (38.0)	9 (18.8)	9 (18.0)	37 (25.0)	333 (21.7)
	BILAG, n (%)					
	1A 以上及び／又は 2B 以上 [2]	33 (66.0)	30 (62.5)	27 (54.0)	90 (60.8)	934 (60.8)
	1A 以上 [3]	9 (18.0)	8 (16.7)	6 (12.0)	23 (15.5)	240 (15.6)
	PGA スコア					
	1 点超, n (%)	47 (94.0)	42 (87.5)	39 (78.0)	128 (86.5)	1320 (85.9)
	平均値（SD）	1.59 (0.45)	1.40 (0.47)	1.28 (0.57)	1.42 (0.51)	1.43 (0.48)
	SLICC 障害指数					
	平均値（SD）	1.12 (1.48)	1.33 (1.34)	1.08 (1.44)	1.18 (1.42)	0.73 (1.20)
	蛋白尿（g/24 hr）					
	0.5 未満, n (%)	38 (76.0)	42 (87.5)	44 (88.0)	124 (83.8)	1216 (79.2)
	平均値（SD）	0.40 (0.51)	0.37 (0.71)	0.31 (0.52)	0.36 (0.59)	0.50 (0.95)
	SLE 治療薬					
	ステロイド, n (%)	43 (86.0)	40 (83.3)	40 (80.0)	123 (83.1)	1330 (86.6)
	7.5 mg/日超	34 (68.0)	28 (58.3)	27 (54.0)	89 (60.1)	887 (57.7)
	抗マラリア薬, n (%)	36 (72.0)	33 (68.8)	31 (62.0)	100 (67.6)	1000 (65.1)
	免疫抑制剤, n (%)	24 (48.0)	33 (68.8)	26 (52.0)	83 (56.1)	737 (48.0)
血清学的活動性	自己抗体, n (%)					
	抗 dsDNA 陽性（30 IU/mL 以上）	36 (72.0)	33 (68.8)	35 (70.0)	104 (70.3)	1064 (69.3)
	補体, n (%)					
	C3 低値（90 mg/dL 未満）	13 (26.0)	22 (45.8)	22 (44.0)	57 (38.5)	701 (45.6)
	C4 低値（16 mg/dL 未満）	19 (38.0)	24 (50.0)	24 (48.0)	67 (45.3)	877 (57.1)
	免疫グロブリン, n (%)					
	IgG 基準値上限（16.18 g/L）超	31 (62.0)	29 (60.4)	36 (72.0)	96 (64.9)	648 (42.2)

Data Source: IV-ISE TA3.6, TA8.6, TA10.6, TA12.6, TA14.6, TA22.6
1. SELENA SLEDAI スコアの 4 点以上の改善は検出不可能
2. カテゴリーA の臓器系が 1 つ以上、及び／又はカテゴリーB の臓器系が 2 つ以上
3. カテゴリーA の臓器系が 1 つ以上

＜ベースラインの SELENA SLEDAI スコア別での SRI レスポンダー率＞

SELENA SLEDAI スコア（9 点以下、10 点以上）は層別因子の 1 つであり、共変量で解析したロジスティック回帰分析で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も特定されている（2.7.3.3.3.5.）。更に、黒人ーアフリカ系アメリカ人サブグループではベースラインの SELENA SLEDAI スコアに不均衡が認められた。これらの点を考慮し、黒人ーアフリカ系アメリカ人被験者を対象に、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア別に SRI レスポンダー率を評価した。その結果、ベースラインの SELENA SLEDAI スコアが高値

（10 点以上）の黒人ーアフリカ系アメリカ人被験者のレスポンダー率はベリムマブの各用量群で高くなり、10 mg/kg-iv 群（59.1%）ではプラセボ iv 群（44.4%）より高くなった（表 2.7.3.3-101）。ただし、この結果の解釈には各群の被験者が少ない点を考慮する必要がある。

表 2.7.3.3-101　52 週時の SRI レスポンダー率：ベースラインの SELENA SLEDAI スコア別（BEL110751+BEL110752 試験併合：MITT 集団の黒人ーアフリカ系アメリカ人サブグループ）

	ベースラインの SELENA SLEDAI スコア					
	9 点以下			10 点以上		
	プラセボ iv 群 N=23	1 mg/kg-iv 群 N=28	10 mg/kg-iv 群 N=28	プラセボ iv 群 N=27	1 mg/kg-iv 群 N=20	10 mg/kg-iv 群 N=22
SRI レスポンダー, n (%)	10 (43.5)	7 (25.0)	5 (17.9)	12 (44.4)	8 (40.0)	13 (59.1)
プラセボ iv 群との差, %	-	-18.48	-25.62	-	-4.44	14.65
プラセボ iv 群とのオッズ比（95% CI）[1]	-	0.43 (0.13, 1.42)	0.28 (0.08, 1.01)	-	0.83 (0.26, 2.69)	1.81 (0.58, 5.64)
交互作用の p 値 [2]	-	0.4427	0.0332	-	NA	NA

Data Source: IV-ISE TA85.2
Dropout = failure 解析
NA: 該当せず
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（調整は行っていない）。
2. 治療とサブグループの交互作用を検討したロジスティック回帰分析。脚注 1 のモデルにサブグループと交互作用を加えた。

＜第 II 相の LBSL02 試験のデータを用いた検討＞

BEL110751 及び BEL110752 試験の黒人ーアフリカ系アメリカ人サブグループの結果を受け、第 II 相の LBSL02 試験の黒人ーアフリカ系アメリカ人サブグループにおけるベリムマブの有効性を Post-hoc 解析（52 週時に SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善した被験者の割合及びスコアの変化率）で検討した。その結果、黒人ーアフリカ系アメリカ人被験者においてもベリムマブの効果が確認された（表 2.7.3.3-102）。

表 2.7.3.3-102　52 週時に SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善した被験者の割合及びスコアの変化率（LBSL02 試験：MITT 集団の黒人ーアフリカ系アメリカ人サブグループ）

SELENA SLEDAI スコア	プラセボ iv 群 N=23	1 mg/kg-iv 群 N=24	4 mg/kg-iv 群 N=31	10 mg/kg-iv 群 N=28	ベリムマブ iv 併合群 N=83	p 値 [1]
4 点以上の改善 (LOCF 解析), n (%)	5 (21.7)	13 (54.2)	17 (54.8)	10 (35.7)	40 (48.2)	0.0192
ベースラインからの変化率(LOCF 解析), %						
平均値 (SD)	14.9 (15.86)	-32.4 (9.92)	-38.4 (7.43)	-23.4 (8.68)	-31.6 (4.94)	-
中央値	0.0	-41.4	-45.5	-21.1	-33.3	-
t 検定による p 値 [2]	-	0.0141	0.0017	0.0312	0.0003	-
Dunnett 検定による p 値 [2]	-	0.0082	0.0013	0.0321	-	-

Data Source: IV-ISE TA51, TA52
1. ベリムマブ iv 併合群とプラセボ iv 群を比較した尤度比検定又は Fisher の直接確率検定。
2. ベリムマブの各用量群とプラセボ iv 群との比較。

＜まとめ＞

BEL110751 及び BEL110752 試験の黒人－アフリカ系アメリカ人被験者でベリムマブの効果（SRI レスポンダー率）が低かった理由として、小規模なサブグループにおけるベースラインの疾患特性の不均衡（特にベースラインの疾患活動性の相違）の影響が考えられた。この結論は、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、共変量で解析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（2.7.3.3.3.5.）。

民族別の検討

BEL110751 及び BEL110752 試験には、593 例のヒスパニック／ラテン民族の被験者が含まれていた。治療と民族の交互作用は認められず（交互作用：1 mg/kg-iv 群 p= 0.9373、10 mg/kg-iv 群 p=0.6271）、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（表 2.7.3.3-97）。

層別因子別［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］の検討

治療と人種（層別因子）の交互作用は認められなかったが、AIA 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が AIA 以外のサブグループと比べて小さかった（表 2.7.3.3-103）。この理由は、AIA ではプラセボ iv 群の SRI レスポンダー率が高かったためと考えられる。併合解析におけるプラセボ iv 群の SRI レスポンダー率は、AIA の 47.7%に対し、AIA 以外では 34.8%であった（MITT 集団では 38.8%、表 2.7.3.3-29）。一方、ベリムマブの各用量群の SRI レスポンダー率は各集団（AIA、AIA 以外、MITT 集団）で同程度であった（1 mg/kg-iv 群で 44.6～49.4%、10 mg/kg-iv 群で 49.5～53.1%）。個々の試験結果では、AIA のサブグループは試験間で異なる結果を示した。併合解析（AIA 529 例）と同様に BEL110751 試験（AIA 220 例）では、プラセボ iv 群の SRI レスポンダー率が MITT 集団（33.8%）より AIA（48.6%）で高かったが、ベリムマブの各用量群の SRI レスポンダー率は AIA と MITT 集団で同程度（40.3～43.2%の範囲内）であった。また、AIA 以外のサブグループの結果は、いずれの群でも MITT 集団と同様であった（AIA 以外及び MITT 集団の SRI レスポンダー率：プラセボ iv 群 27.9%及び 33.5%、1 mg/kg-iv 群いずれも 40.6%、10 mg/kg-iv 群 44.3%及び 43.2%）（表 2.7.3.3-29）。これらの結果から、BEL110751 試験において AIA のプラセボ iv 群の SRI レスポンダー率が高かった影響を受け、治療と人種の層別因子（AIA vs. AIA 以外）に有意な交互作用が示されたと考えられた（交互作用：1 mg/kg-iv 群 p=0.0265、10 mg/kg-iv 群 p=0.0088）。

表 2.7.3.3-103　52 週時の SRI レスポンダー率：人種の層別因子別
（BEL110751 及び BEL110752 試験：MITT 集団）

SRI レスポンダー n/n(%)	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
AIA	36/74 (48.6)	30/74 (40.5)	29/72 (40.3)	47/100 (47.0)	59/106 (55.7)	64/103 (62.1)	83/174 (47.7)	89/180 (49.4)	93/175 (53.1)
AIA 以外	56/201 (27.9)	80/197 (40.6)	89/201 (44.3)	78/187 (41.7)	89/182 (48.9)	103/187 (55.1)	135/388 (34.8)	169/379 (44.6)	192/388 (49.5)
交互作用の p 値 [1]	-	0.0227	0.0074	-	0.8709	0.8278	-	0.2185	0.1673

Data Source: BEL110751 FCSR TE1.10_W76, BEL110752 CSR TE1.10, IV-ISE T88
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 試験併合には BEL110751 試験の中間解析の結果が含まれている。
1. 治療とサブグループの交互作用を検討したロジスティック回帰分析

上記の結果を受け、BEL110751 試験では AIA のベースラインの疾患特性を検討した。その結果、AIA では疾患活動性の高い被験者がベリムマブの各用量群よりプラセボ iv 群で多く、ベースラインにステロイド、抗マラリア薬及び免疫抑制剤を使用していた被験者が 10 mg/kg-iv 群で少なかった。そこで、AIA のうちベースラインに疾患活動性の高かった被験者（SELENA SLEDAI スコア 10 点以上、各群 38～49 例）を対象に SRI レスポンダー率を評価した。その結果、ベリムマブの各用量群の SRI レスポンダー率は 40.3～40.5%（AIA 全体）から 50.0%（AIA のうち疾患活動性の高かった被験者）に上昇し、プラセボ iv 群と同程度（51.0%）となった。ただし、この結果の解釈は被験者が少数であったため慎重な判断が必要である（2.7.3.6.4. TA237_W76）。

注目すべきことに、BEL110752 試験の AIA では治療との有意な交互作用は認められなかった（2.7.6. BEL110752 試験）。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%未満であったことに留意すべきである。

2.7.3.3.3.2.2.　BEL113750 試験

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。BEL113750 試験の国別のサブグループ解析の結果は 2.7.3.3.3.3.2.に記載した。

2.7.3.3.3.3.　地域／国

2.7.3.3.3.3.1.　BEL110751 及び BEL110752 試験

地域別の 52 週時の SRI レスポンダー率を表 2.7.3.3-104 に、アジアでの詳細データを表 2.7.3.3-105 に示す。なお、国別の 52 週時の SRI レスポンダー率を 2.7.3.6.4. T109 に提示した。

プラセボ iv 群と 10 mg/kg-iv 群の比較において、西欧／イスラエル／オーストラリア（217 例）とその他の地域（1467 例）間にのみ、有意な交互作用が認められた（交互作用 p=0.0220）。10 mg/kg-iv 群の SRI レスポンダー率は、両サブグループで同程度であり（西欧／イスラエル／オーストラリア 51.9%及びその他の地域 50.4%）、MITT 集団とも同程度で

あった。しかし、西欧／イスラエル／オーストラリアでは、プラセボ iv 群の SRI レスポンダー率（24.3%）が顕著に低かったため、治療と地域間の交互作用が有意となった。また、東欧（191 例）でも、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）が大きかった。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（交互作用 p=0.6675）。

有意な交互作用は示されなかったが、米国／カナダでは、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）が小さかった（表 2.7.3.3-106）。このため、米国／カナダのサブグループについては、詳細な検討を行った。

表 2.7.3.3-104　52 週時の SRI レスポンダー率：地域別
（BEL110751+BEL110752 試験併合：MITT 集団）

	プラセボ iv 群 N=562	1 mg/kg-iv 群 N=559	10 mg/kg-iv 群 N=563
MITT 集団での SRI レスポンダー, n(%)	218 (38.8)	258 (46.2)	285 (50.6)
地域, n/n (%)			
米州（米国／カナダを除く）[1]	88/175 (50.3)	100/169 (59.2)	102/172 (59.3)
米国／カナダ	46/145 (31.7)	59/155 (38.1)	47/136 (34.6)
アジア [2]	40/103 (38.8)	42/106 (39.6)	56/115 (48.7)
西欧 [3]／イスラエル／オーストラリア	17/70 (24.3)	25/68 (36.8)	41/79 (51.9)
東欧 [4]	27/69 (39.1)	32/61 (52.5)	39/61 (63.9)

Data Source: IV-ISE T5, T24, T104, T105, T106, T107, T108
1. アルゼンチン、ブラジル、チリ、コロンビア、コスタリカ、メキシコ、ペルー、プエルトリコ
2. 香港、インド、韓国、フィリピン、台湾
3. オーストリア、ベルギー、フランス、ドイツ、イタリア、オランダ、スペイン、スウェーデン、英国
4. チェコ、ポーランド、ルーマニア、ロシア、スロバキア

表 2.7.3.3-105　52 週時の SRI レスポンダー率：アジア vs. その他の地域
（BEL110751+BEL110752 試験併合：MITT 集団）

	アジア			その他の地域		
	プラセボ iv 群 N=103	1 mg/kg-iv 群 N=106	10 mg/kg-iv 群 N=115	プラセボ iv 群 N=459	1 mg/kg-iv 群 N=453	10 mg/kg-iv 群 N=448
SRI レスポンダー, n (%)	40 (38.8)	42 (39.6)	56 (48.7)	178 (38.8)	216 (47.7)	229 (51.1)
プラセボ iv 群との差, %	-	0.79	9.86	-	8.90	12.34
プラセボ iv 群とのオッズ比（95% CI）[1]	-	1.33 (0.72, 2.46)	1.57 (0.87, 2.83)	-	1.46 (1.12,1.90)	1.69 (1.29, 2.21)
交互作用の p 値 [2]	-	0.4645	0.6675	-	NA	NA

Data Source: IV-ISE T108
Dropout = failure 解析
NA: 該当なし
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。共変量は、投与群、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）及びベースラインの尿蛋白（2 g/24 hr 未満 vs. 2 g/24 hr 以上）を含めた。
2. 治療とサブグループの交互作用を検討したロジスティック回帰分析。脚注 1 のモデルにサブグループと交互作用を加えた。

米国／カナダのサブグループでの検討

米国／カナダにおける 52 週時の SRI レスポンダー率を表 2.7.3.3-106 に示す。各群の SRI レスポンダー率は他の地域と比べて米国／カナダで低く、ベリムマブの各用量群（特に 10 mg/kg-iv 群）のプラセボ iv 群との差（改善幅）がその他の地域と比べて小さかった。

表 2.7.3.3-106　52 週時の SRI レスポンダー率：米国／カナダ vs. その他の地域（BEL110751+BEL110752 試験併合：MITT 集団）

	米国／カナダ			その他の地域		
	プラセボ iv 群 N=145	1 mg/kg-iv 群 N=155	10 mg/kg-iv 群 N=136	プラセボ iv 群 N=417	1 mg/kg-iv 群 N=404	10 mg/kg-iv 群 N=427
SRI レスポンダー, n (%)	46 (31.7)	59 (38.1)	47 (34.6)	172 (41.2)	199 (49.3)	238 (55.7)
プラセボ iv 群との差, %	-	6.34	2.83	-	8.01	14.49
プラセボ iv 群とのオッズ比（95% CI）[1]	-	1.42 (0.87, 2.30)	1.17 (0.71, 1.95)	-	1.42 (1.07, 1.89)	1.84 (1.39, 2.44)
交互作用の p 値 [2]	-	0.9847	0.1604	-	NA	NA

Data Source: IV-ISE T104
Dropout = failure 解析
NA: 該当なし
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。共変量は、投与群、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）及びベースラインの尿蛋白（2 g/24 hr 未満 vs. 2 g/24 hr 以上）を含めた。
2. 治療とサブグループの交互作用を検討したロジスティック回帰分析。脚注 1 のモデルにサブグループと交互作用を加えた。

＜ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性＞

米国／カナダで SRI レスポンダー率のが低かった原因として、複数の評価基準（SELENA SLEDAI を含む）で評価したベースラインの疾患活動性、ステロイド投与率及び血清学的活動性が、その他の地域より低かったためと考えられる（表 2.7.3.3-107）。また、米国／カナダでは、ベースラインの疾患活動性がプラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群でやや低かったことから、投与群間にも不均衡が生じた。なお、米国／カナダではベースラインの臓器系病変がその他の地域と比べて多い傾向が認められ、特にベリムマブの各用量群では顕著であった。

表 2.7.3.3-107　ベースラインの疾患特性：米国/カナダ vs. その他の地域
（BEL110751+BEL110752 試験併合：MITT 集団）

		米国/カナダ				その他
		プラセボ iv 群 N=145	1 mg/kg-iv 群 N=155	10 mg/kg-iv 群 N=136	合計 N=436	合計 N=1248
疾患活動性	SELENA SLEDAI スコア					
	0～3[1] 点, n (%)	2 (1.4)	4 (2.6)	6 (4.4)	12 (2.8)	12 (1.0)
	10 点以上, n (%)	71 (49.0)	64 (41.2)	59 (43.3)	194 (45.0)	684 (54.8)
	平均値（SD）	9.59 (4.03)	8.89 (3.30)	9.13 (3.55)	9.20 (3.64)	9.89 (3.78)
	SFI, n (%)					
	1 点以上	51 (35.2)	39 (25.2)	39 (28.7)	129 (29.6)	241 (19.3)
	BILAG, n (%)					
	1A 以上及び／又は 2B 以上[2]	97 (66.9)	95 (61.3)	81 (59.6)	273 (62.6)	751 (60.2)
	1A 以上[3]	15 (10.3)	16 (10.3)	10 (7.4)	41 (9.4)	222 (17.8)
	PGA スコア					
	1 点超, n (%)	128 (88.3)	131 (84.5)	113 (83.1)	372 (85.3)	1076 (86.2)
	平均値（SD）	1.47 (0.50)	1.40 (0.50)	1.42 (0.55)	1.43 (0.51)	1.43 (0.47)
	SLICC 障害指数					
	平均値（SD）	1.12 (1.54)	1.21 (1.56)	1.24 (1.62)	1.19 (1.57)	0.63 (1.05)
	蛋白尿（g/24 hr）					
	0.5 未満, n (%)	122 (84.1)	134 (86.5)	119 (87.5)	375 (86.0)	965 (77.3)
	平均値（SD）	0.35 (0.75)	0.30 (0.58)	0.36 (0.68)	0.33 (0.67)	0.54 (1.00)
	SLE 治療薬					
	ステロイド, n (%)	97 (66.9)	103 (66.5)	82 (60.3)	282 (64.7)	1171 (93.8)
	7.5 mg/日超	60 (41.4)	61 (39.4)	48 (35.3)	169 (38.8)	807 (64.7)
	抗マラリア薬, n (%)	107 (73.8)	108 (69.7)	94 (69.1)	309 (70.9)	791 (63.4)
	免疫抑制剤, n (%)	79 (54.5)	86 (55.5%)	73 (53.7)	238 (54.6)	582 (46.6)
血清学的活動性	自己抗体, n (%)					
	抗 dsDNA 陽性（30 IU/mL 以上）	85 (58.6)	82 (52.9)	74 (54.4)	241 (55.3)	927 (74.3)
	補体, n (%)					
	C3 低値（90 mg/dL 未満）	54 (37.2)	50 (32.3)	48 (35.3)	152 (34.9)	606 (48.6)
	C4 低値（16 mg/dL 未満）	66 (45.5)	69 (44.5)	54 (39.7)	189 (43.3)	755 (60.5)
	免疫グロブリン, n (%)					
	IgG 基準値上限（16.18 g/L）超	63 (43.4)	60 (38.7)	49 (36.0)	172 (39.4)	572 (45.8)

Data Source: IV-ISE T9, T11, T13, T15, T23
1. SELENA SLEDAI スコアの 4 点以上の改善は検出不可能
2. カテゴリーA の臓器系が 1 つ以上、及び／又はカテゴリーB の臓器系が 2 つ以上
3. カテゴリーA の臓器系が 1 つ以上

＜ベースラインの SELENA SLEDAI スコア別及び人種別の SRI レスポンダー率＞

米国／カナダの被験者におけるベースラインの SELENA SLEDAI スコア別及び人種別の SRI レスポンダー率を、BEL110751 試験の結果を用いて検討した。

ベースラインに疾患活動性の低かった被験者の割合がその他の地域と比べて米国／カナダで高かった。しかし、米国／カナダにおける 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数値的に高かった。ベースラインに疾患活動性の高かった被験者（SELENA SLEDAI スコアが 10 点以上）の SRI レスポンダー率は、米国／カナダ、その他の地域及び MITT 集団で同程度であった（表 2.7.3.3-108 及び表 2.7.3.3-110）。これらの結果は、ベースラインの疾患活動性が高い被験者ほど、ベリムマブの効果が高いという仮説を裏付けている。疾患活動性の高い被験者ほど、安定した効果を示す傾向が確認された。

黒人ーアフリカ系アメリカ人サブグループでベースラインの特性に不均衡がみられたこと（2.7.3.3.3.2.1.）、また、米国／カナダの被験者の 25.0%を黒人ーアフリカ系アメリカ人被験者が占めていたことから、米国／カナダのうち黒人ーアフリカ系アメリカ人とその他の人種を比較した（表 2.7.3.3-108）。米国／カナダの黒人ーアフリカ系アメリカ人における SRI レスポンダー率は、ベリムマブの各用量群ではその他の人種より低かったが、プラセボ iv 群ではその他の人種より高かった。ただし、この結果の解釈には黒人ーアフリカ系アメリカ人の被験者が少ない点を考慮する必要がある。

表 2.7.3.3-108　52 週時の SRI レスポンダー率：ベースラインの SELENA SLEDAI スコア及び人種別（BEL110751 試験：MITT 集団のうち米国/カナダの被験者）

	プラセボ iv 群 N=145	1 mg/kg-iv 群 N=155	10 mg/kg-iv 群 N=136
SRI レスポンダー, n(%)	45 (31.0)	59 (38.1)	47 (34.6)
SELENA SLEDAI スコア, n/n (%)			
9 点以下	20/75 (26.7)	26/91 (28.6)	20/77 (26.0)
10 点以上	25/70 (35.7)	33/64 (51.6)	27/59 (45.8)
人種, n/n (%)			
黒人ーアフリカ系アメリカ人	15/34 (44.1)	12/38 (31.6)	12/37 (32.4)
その他	30/111 (27.0)	47/117 (40.2)	35/99 (35.4)

Data Source: BEL110751 FCSR TE1.16_W76, TA225_W76, TA333_W76

2.7.3.3.3.3.2.　BEL113750 試験

52 週時の SRI レスポンダー率を国別に表 2.7.3.3-109 に示す。BEL113750 試験の日本、中国及び韓国の集団において、プラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群で高い SRI レスポンダー率が示された。日本で組み入れられた被験者は少なく統計学的な有意差には達しなかったが、全体集団（北東アジア人）、韓国及び中国の結果と一致していた。また、治療と国別のサブグループに統計学的に有意な交互作用は認められなかった（交互作用 p=0.1550）（図 2.7.3.3-59）。

表 2.7.3.3-109　52 週時の SRI レスポンダー率：国別（BEL113750 試験：MITT 集団）

	BEL113750	
	プラセボ iv 群 N=226	10 mg/kg-iv 群 N=451
日本, n	20	39
SRI レスポンダー率, n (%)	5 (25.0)	18 (46.2)
プラセボ iv 群との差(%)	-	21.15
プラセボ iv 群とのオッズ比(95%CI)[1]	-	2.57 (0.78, 8.47)
p 値 [1]	-	0.1204
中国, n	163	341
SRI レスポンダー率, n (%)	74 (45.4)	187 (54.8)
プラセボ iv 群との差(%)	-	9.44
プラセボ iv 群とのオッズ比(95%CI)[1]	-	1.46 (1.00, 2.12)
p 値 [1]	-	0.0477
韓国, n	34	66
SRI レスポンダー率, n (%)	8 (23.5)	35 (53.0)
プラセボ iv 群との差(%)	-	29.50

	BEL113750	
	プラセボ iv 群 N=226	10 mg/kg-iv 群 N=451
プラセボ iv 群とのオッズ比(95%CI)[1]	-	3.67 (1.45, 9.28)
p 値 [1]	-	0.0061
日本及び韓国, n	54	105
SRI レスポンダー率, n (%)	13 (24.1)	53 (50.5)
プラセボ iv 群との差(%)	-	26.40
プラセボ iv 群とのオッズ比(95%CI)[1]	-	3.21 (1.55, 6.68)
p 値 [1]	-	0.0018
交互作用の p 値 [2]	-	0.1550

Data Source: BEL113750 CSR Table 2.58
1.プラセボ iv 群と 10 mg/kg-iv 群を比較したロジスティック回帰分析。独立変数は投与群とした。
2. 国と治療の交互作用は、個々の国々（中国、日本、韓国）にあてはめたロジスティック回帰分析を用いた。

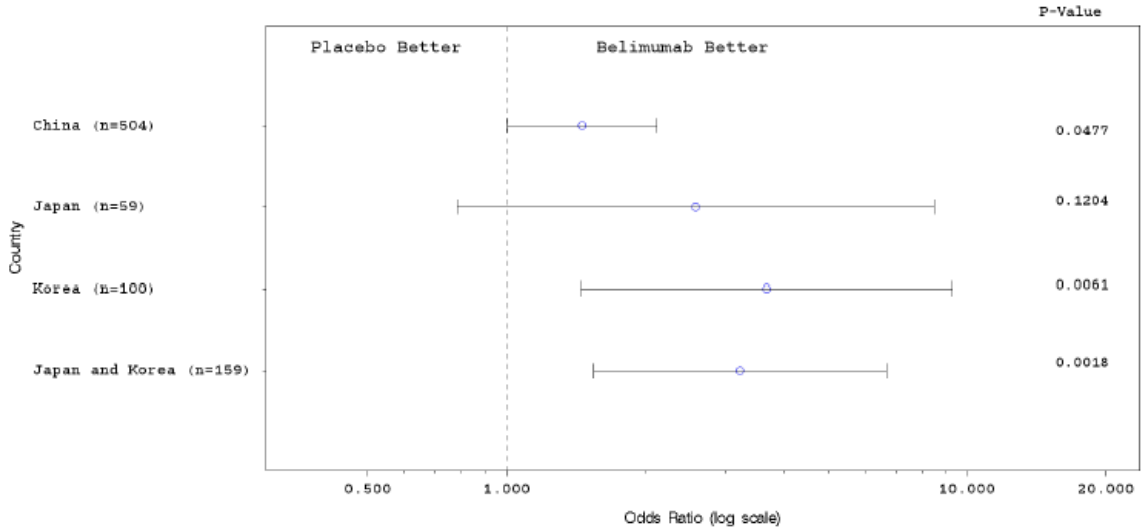


図 2.7.3.3-59　国別の 52 週時の SRI レスポンダー率のオッズ比（BEL113750 試験：MITT 集団）

Data Source: BEL113750 CSR Figure 2.44
オッズ比及び p 値は、プラセボ iv 群と 10 mg/kg-iv 群を比較したロジスティック回帰分析。独立変数は投与群とした。

BEL110751+BEL110752 試験併合集団で 52 週時の SRI レスポンダー率を地域別に検討した結果においても、治療と地域に統計学的に有意な交互作用は認められていない（交互作用 p=0.6675）（表 2.7.3.3-105）。したがって、BEL113750 試験での国別のサブグループ解析の結果は BEL110751+BEL110752 試験併合集団の地域別サブグループのアジアの結果とも整合している。

2.7.3.3.3.4.　ベースラインの疾患活動性

2.7.3.3.3.4.1.　BEL110751 及び BEL110752 試験

以下の SLE の疾患活動性のサブグループ別に、52 週時の SRI レスポンダー率を評価した。

- SELENA SLEDAI スコア
- BILAG（カテゴリーA の臓器が 1 つ以上又はカテゴリーB の臓器が 2 つ以上 vs. カテゴリーB の臓器が 1 つ以下）

- 補体 C3 及び C4（低値 vs. 基準値／高値）
- 抗 dsDNA 抗体（陽性 vs. 陰性）
- 尿蛋白（2 g/24 hr 未満 vs. 2 g/24 hr 以上）
- バイオマーカー：BLyS、抗 Sm 抗体、ANA（陽性 vs. 陰性）
- ステロイド使用なし vs. 使用あり
- ステロイド 7.5 mg/日以下 vs 7.5 mg/日超
- 免疫抑制剤の使用あり vs. 使用なし

全般的に図 2.7.3.3-57 に示したオッズ比から示された通り、疾患活動性別のサブグループを通してベリムマブの治療効果はほぼ同様であった。ただし、一部のサブグループでは、ベリムマブの両用量群又はいずれか 1 用量群で、プラセボ iv 群と比べて有意な（又は、$p<0.1$ で有意な傾向のある）治療とサブグループの交互作用を示した。

ベースラインの SELENA SLEDAI スコア及び BILAG

ベースラインの SELENA SLEDAI スコアが 9 点以下の被験者の SRI レスポンダー率は MITT 集団（表 2.7.3.3-29）のレスポンダー率より低く（プラセボ iv 群 32.7%、1 mg/kg-iv 群 34.1%及び 10 mg/kg-iv 群 36.7%）、かつ各群で同程度であった。ベースラインの SELENA SLEDAI スコアが 10 点以上の被験者の SRI レスポンダー率は MITT 集団（表 2.7.3.3-29）より高く（プラセボ iv 群 44.1%、1 mg/kg-iv 群 58.0%及び 10 mg/kg-iv 群 63.2%）、またプラセボ iv 群よりベリムマブの各用量群の方が SRI レスポンダー率は高かった（調整なしのオッズ比は 1 mg/kg-iv 群 1.82 及び 10 mg/kg-iv 群 2.22）。この結果から、疾患活動性の高い被験者ほど、ベリムマブの治療効果は更に頑健であることが示唆された。なお、ベースラインの SELENA SLEDAI スコアの低い被験者は、スコアの高い被験者と比べて 4 点以上の改善（減少）（SRI レスポンダーの構成要素の 1 つ）が得られる可能性が低いため、プラセボ iv 群とベリムマブの各用量群の差の検出力にも限界がある。なお、SELENA SLEDAI スコア 12 点以下と 13 点以上の間に治療との交互作用は認められなかった（ただし、13 点以上のサブグループは 1 群あたり約 90 例と少なかった）（2.7.3.6.4. T86）。

治療との交互作用は示されなかったが、ベースラインに BILAG でカテゴリーA の臓器系が 1 つ以上又はカテゴリーB の臓器系が 2 つ以上であった被験者は、ベースラインにカテゴリーB の臓器系が 1 つ以下であった被験者と比べて、プラセボと比較したベリムマブの治療効果が一層高く、この結果は MITT 集団での効果（及び SELENA SLEDAI スコア 10 点以上のサブグループにみられた効果）と一致していた（2.7.3.6.4. TA86.4）。ベースラインに BILAG でカテゴリーA の臓器系が 1 つ以上又はカテゴリーB の臓器系が 2 つ以上であった被験者はそれら臓器病変に伴う疾患活動性も高いため、これらの結果は疾患活動性の高い被験者ほどベリムマブの治療効果が期待できるというこれまでの検討結果を裏付けるものと考えられる。

表 2.7.3.3-110　52 週時の SRI レスポンダー率：ベースラインの SELENA SLEDAI スコア別（BEL110751+BEL110752 試験併合：MITT 集団）

	SELENA SLEDAI スコア 9 点以下			SELENA SLEDAI スコア 10 点以上		
	プラセボ iv 群 N=263	1 mg/kg-iv 群 N=276	10 mg/kg-iv 群 N=267	プラセボ iv 群 N=299	1 mg/kg-iv 群 N=283	10 mg/kg-iv 群 N=296
SRI レスポンダー, n (%)	86 (32.7)	94 (34.1)	98 (36.7)	132 (44.1)	164 (58.0)	187 (63.2)
プラセボ iv 群との差, %	-	1.36	4.00	-	13.80	19.03
プラセボ iv 群とのオッズ比（95% CI）[1]	-	1.02 (0.71, 1.47)	1.16 (0.81, 1.67)	-	1.82 (1.31, 2.55)	2.22 (1.59, 3.10)
交互作用の p 値 [2]	-	0.0228	0.0109	-	NA	NA

Data Source: IV-ISE T85
Dropout = failure 解析
NA: 該当なし
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。共変量は、投与群、ベースラインの尿蛋白（2 g/24 hr 未満 vs. 2 g/24 hr 以上）、人種（AIA vs. その他）及び試験を含めた。
2. 治療とサブグループの交互作用を検討したロジスティック回帰分析。脚注 1 のモデルにサブグループと交互作用を加えた。

その他のベースラインの疾患活動性

その他のベースラインの疾患活動性（尿蛋白、抗 dsDNA 抗体、ANA、抗 Sm 抗体、補体、BLyS、ステロイド薬の使用及び免疫抑制剤の使用）を検討した結果、一部のサブグループで治療との有意な交互作用又はその傾向がプラセボ iv 群と 10 mg/kg-iv 群の比較において示された。ベースラインに抗 dsDNA 抗体陽性の被験者及び補体（C3 又は C4）が低値であった被験者は、MITT 集団、ベースラインに抗 dsDNA 抗体陰性又は補体が基準値であった被験者と比べて、プラセボ投与と比べてベリムマブ投与でより高い SRI レスポンダー率を示した（表 2.7.3.3-111）。これらの交互作用は、プラセボ iv 群の SRI レスポンダー率には各サブグループで差が認められたが（抗 dsDNA 抗体：陰性 44.8% vs. 陽性 35.9%、C3：基準値／高値 44.3% vs.低値 31.9%、C4：基準値／高値 46.3% vs.低値 32.3%）、10 mg/kg-iv 群の SRI レスポンダー率はサブグループ間でほぼ同程度であった（抗 dsDNA 抗体サブグループ 49.4～51.1%、C3 サブグループ 50.5～50.8%、C4 サブグループ 50.4～50.8%）ための影響が大きいと考えられた。いずれの場合も、有意な交互作用はプラセボ iv 群と 10 mg/kg-iv 群間の差（改善幅）に対するものであり、効果の有無に対する交互作用ではなかった（すなわち、いずれのサブグループの SRI レスポンダー率も、プラセボ iv 群よりも 10 mg/kg-iv 群の方が高かった）。1 mg/kg-iv 群では、プラセボ iv 群との比較において有意な交互作用は認められなかった。なお、ANA（陽性 vs. 陰性）及び抗 Sm 抗体（陽性 vs. 陰性）のサブグループでは治療との有意な交互作用は認められなかったが、プラセボ iv 群と 10 mg/kg-iv 群の比較においては傾向が認められた（2.7.3.6.4. T99、T100）。

上記の結果は、疾患活動性の高い被験者ほどベリムマブの治療効果が期待できるという仮説を裏付けるものと考えられる。なお、ベースラインに BLyS が検出された被験者と BLyS が検出されなかった被験者のサブグループ解析の結果は、ベースラインに BLyS 濃度が定量下限を下回っていた被験者数が各群 9～15 例であった点を考慮すると評価は困難である（2.7.3.6.4. T103）。同様に、ベースラインの尿蛋白のサブグループ解析の結果も、ベースラ

インの尿蛋白が 2 g/24 hr 以上であった被験者は各群 32～34 例であったため評価は困難であった（2.7.3.6.4. T87）。

表 2.7.3.3-111　52 週時の SRI レスポンダー率：ベースラインの抗 dsDNA 抗体又は補体（C3 及び C4）別（BEL110751+BEL110752 試験併合：MITT 集団）

	抗 dsDNA 30 IU/mL 未満			抗 dsDNA 30 IU/mL 以上		
	プラセボ iv 群 N=183	1 mg/kg-iv 群 N=167	10 mg/kg-iv 群 N=166	プラセボ iv 群 N=379	1 mg/kg-iv 群 N=392	10 mg/kg-iv 群 N=397
SRI レスポンダー, n (%)	82 (44.8)	80 (47.9)	82 (49.4)	136 (35.9)	178 (45.4)	203 (51.1)
プラセボ iv 群との差, %	-	3.10	4.59	-	9.52	15.25
プラセボ iv 群とのオッズ比（95% CI）[1]	-	1.12 (0.73, 1.74)	1.12 (0.72, 1.74)	-	1.66 (1.23, 2.25)	2.14 (1.58, 2.90)
交互作用の p 値 [2]	-	0.1366	0.0151	-	NA	NA
	C3 基準値/高値			C3 低値		
	プラセボ iv 群 N=314	1 mg/kg-iv 群 N=311	10 mg/kg-iv 群 N=301	プラセボ iv 群 N=248	1 mg/kg-iv 群 N=248	10 mg/kg-iv 群 N=262
SRI レスポンダー, n (%)	139 (44.3)	159 (51.1)	152 (50.5)	79 (31.9)	99 (39.9)	133 (50.8)
プラセボ iv 群との差, %	-	6.86	6.23	-	8.06	18.91
プラセボ iv 群とのオッズ比（95% CI）[1]	-	1.38 (0.99, 1.92)	1.31 (0.94, 1.82)	-	1.55 (1.05, 2.27)	2.48 (1.70, 3.62)
交互作用の p 値 [2]	-	0.7518	0.0173	-	NA	NA
	C4 基準値/高値			C4 低値		
	プラセボ iv 群 N=259	1 mg/kg-iv 群 N=245	10 mg/kg-iv 群 N=236	プラセボ iv 群 N=303	1 mg/kg-iv 群 N=314	10 mg/kg-iv 群 N=327
SRI レスポンダー, n (%)	120 (46.3)	127 (51.8)	119 (50.4)	98 (32.3)	131 (41.7)	166 (50.8)
プラセボ iv 群との差, %	-	5.50	4.09	-	9.38	18.42
プラセボ iv 群とのオッズ比（95% CI）[1]	-	1.30 (0.90, 1.87)	1.19 (0.82, 1.72)	-	1.62 (1.15, 2.29)	2.45 (1.74, 3.45)
交互作用の p 値 [2]	-	0.4320	0.0056	-	NA	NA

Data Source: IV-ISE T98, T101, T102
Dropout = failure 解析
NA: 該当なし
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。共変量は、投与群、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、ベースラインの尿蛋白（2 g/24 hr 未満 vs. 2 g/24 hr 以上）、人種（AIA vs. その他）及び試験を含めた。
2. 治療とサブグループの交互作用を検討したロジスティック回帰分析。脚注 1 のモデルにサブグループと交互作用を加えた。

ベースラインのステロイド及び免疫抑制剤の使用

試験開始前の疾患活動性の指標の 1 つとして、ステロイド及び免疫抑制剤の使用別のサブグループについても検討した。上記の SELENA SLEDAI 及び疾患活動性の血清学的評価基準のサブグループ解析の結果と同様に、ベースラインにステロイドを使用していた被験者は、ステロイドを使用していなかった被験者と比べて、プラセボ iv 群と 10 mg/kg-iv 群の比較において改善傾向（p=0.0576）が示された（表 2.7.3.3-112）。しかし、ステロイド使用のサブグループ別の SRI レスポンダー率は、プラセボ iv 群では同程度（ステロイド使用：38.7%、使用なし 39.2%）であったが、10 mg/kg-iv 群では差が認められた（ステロイド使用：53.1%、使用なし：36.5%）。ただし 1 mg/kg-iv 群では同様の傾向はみられなかった（SRI レスポン

ダー率は両サブグループで 45.8～46.2%）。また、ベースラインにステロイドを使用していなかったサブグループは小規模（各群 72～85 例）であったため、これらの結果は慎重に解釈する必要がある。更に、ベースラインに臨床的に問題となる投与量（7.5 mg/日超）のステロイドを使用していた被験者のサブグループと治療に交互作用は認められなかったが、7.5 mg/日以下の被験者と比べてステロイドが 7.5 mg/日を超えていた被験者の SRI レスポンダー率は高かった（プラセボ iv 群とベリムマブの各用量群との比較、表 2.7.3.3-112）。この結果からも、疾患活動性の高い被験者ほどベリムマブの治療効果が期待できるという仮説を裏付けるものと考えられる。

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、プラセボ iv 群との SRI レスポンダー率の差はいずれのサブグループにおいても同程度（1 mg/kg-iv 群で免疫抑制剤使用：7.32%、使用なし：7.34%、10 mg/kg-iv 群で免疫抑制剤使用：12.05%、使用なし：11.42%）であった（表 2.7.3.3-113）。

表 2.7.3.3-112　52 週時の SRI レスポンダー率：ベースラインのステロイド使用別（BEL110751+BEL110752 試験併合：MITT 集団）

	ステロイド使用なし			ステロイド使用あり		
	プラセボ iv 群 N=74	1 mg/kg-iv 群 N=72	10 mg/kg-iv 群 N=85	プラセボ iv 群 N=488	1 mg/kg-iv 群 N=487	10 mg/kg-iv 群 N=478
SRI レスポンダー, n (%)	29 (39.2)	33 (45.8)	31 (36.5)	189 (38.7)	225 (46.2)	254 (53.1)
プラセボ iv 群との差, %	-	6.64	-2.72	-	7.47	14.41
プラセボ iv 群とのオッズ比（95% CI）[1]	-	1.43 (0.72, 2.81)	0.91 (0.47, 1.76)	-	1.41 (1.08, 1.83)	1.86 (1.42, 2.42)
交互作用の p 値 [2]	-	NA	NA	-	0.9242	0.0576
	ステロイド 7.5 mg/日以下			ステロイド 7.5 mg/日超		
	プラセボ iv 群 N=244	1 mg/kg-iv 群 N=225	10 mg/kg-iv 群 N=239	プラセボ iv 群 N=318	1 mg/kg-iv 群 N=334	10 mg/kg-iv 群 N=324
SRI レスポンダー, n (%)	89 (36.5)	90 (40.0)	111 (46.4)	129 (40.6)	168 (50.3)	174 (53.7)
プラセボ iv 群との差, %	-	3.52	9.97	-	9.73	13.14
プラセボ iv 群とのオッズ比（95% CI）[1]	-	1.17 (0.80, 1.72)	1.54 (1.06, 2.25)	-	1.58 (1.14, 2.18)	1.75 (1.27, 2.43)
交互作用の p 値 [2]	-	0.2967	0.6863	-	NA	NA

Data Source: IV-ISE T96, TA96.4
Dropout = failure 解析
NA: 該当なし
注: ステロイド投与量は Prednisone 換算
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。共変量は、投与群、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、ベースラインの尿蛋白（2 g/24 hr 未満 vs. 2 g/24 hr 以上）、人種（AIA vs. その他）及び試験を含めた。
2. 治療とサブグループの交互作用を検討したロジスティック回帰分析。脚注 1 のモデルにサブグループと交互作用を加えた。

表 2.7.3.3-113　52 週時の SRI レスポンダー率：ベースラインの免疫抑制剤使用別（BEL110751+BEL110752 試験併合：MITT 集団）

	免疫抑制剤使用なし			免疫抑制剤使用あり		
	プラセボ iv 群 N=286	1 mg/kg-iv 群 N=286	10 mg/kg-iv 群 N=292	プラセボ iv 群 N=276	1 mg/kg-iv 群 N=273	10 mg/kg-iv 群 N=271
SRI レスポンダー, n (%)	127 (44.4)	148 (51.7)	163 (55.8)	91 (33.0)	110 (40.3)	122 (45.0)
プラセボ iv 群との差, %	-	7.34	11.42	-	7.32	12.05
プラセボ iv 群とのオッズ比（95% CI）[1]	-	1.40 (0.99, 1.97)	1.62 (1.15, 2.29)	-	1.41 (0.99, 2.02)	1.75 (1.22, 2.49)
交互作用の p 値 [2]	-	NA	NA	-	0.9088	0.7286

Data Source: IV-ISE T97
Dropout = failure 解析
NA: 該当なし
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。共変量は、投与群、SELENA SLEDAI score（9 点以下 vs. 10 点以上）、ベースラインの尿蛋白（2 g/24 hr 未満 vs. 2 g/24 hr 以上）、人種（AIA vs. その他）及び試験を含めた。
2. 治療とサブグループの交互作用を検討したロジスティック回帰分析。脚注 1 のモデルにサブグループと交互作用を加えた。

52 週間における SRI レスポンダー率の推移：疾患活動性のサブグループ別

上記の通り 52 週時の SRI レスポンダー率をベースラインの疾患活動性のサブグループ別に解析した結果、SELENA SLEDAI スコア 10 点以上、補体低値、抗 dsDNA 抗体陽性及びステロイドの使用量から見て疾患活動性の高い被験者において、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。この結果を受け、52 週間における SRI レスポンダー率の推移（経時的変化）をベースラインの SELENA SLEDAI スコア（図 2.7.3.3-60）、抗 dsDNA 抗体（図 2.7.3.3-61）、ステロイド薬の使用（図 2.7.3.3-62）、補体 C3（図 2.7.3.3-63）及び C4（図 2.7.3.3-64）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に出現し、この結果は個々の試験結果及び併合データのいずれにおいても同様であった。

BEL110751 試験では、ベースラインに SELENA SLEDAI スコアが高値（10 点以上）の被験者又はステロイドを使用していた被験者は、24 週時にはプラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群で統計学的に有意に高い SRI レスポンダー率が認められ、52 週時まで持続を示した（ただし 44 週時は有意傾向であり、SELENA SLEDAI 高値のサブグループでは p=0.0645 及びステロイド使用のサブグループ p=0.0582 であった）（2.7.3.6.4. TA25.2、TA25.5）。更に BEL110751 試験では、抗 dsDNA 抗体陽性の被験者は、32 週時よりプラセボ iv 群より 10 mg/kg-iv 群で SRI レスポンダー率の改善傾向が示されたが、抗 dsDNA 抗体陽性はベリムマブの効果に大きな影響は与えなかった（2.7.3.6.4. TA25.4）。BEL110752 試験のプラセボ iv 群と 10 mg/kg-iv 群の比較においても、これらのサブグループでより頑健かつ早期にベリムマブの効果が発現する結果が認められた。ベースラインに補体低値であった被験者においても、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（図 2.7.3.3-63 及び図 2.7.3.3-64）。

併合データに基づくと、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア 10 点以上の被験者では、プラセボ iv 群と比較してベリムマブの各用量群では用量依存的な効果が 12～52 週時まで認

められた。同様に、ベースラインに抗 dsDNA 抗体価が陽性であった被験者及び補体低値であった被験者にも、プラセボ iv 群と比較してベリムマブの各用量群では用量依存的な効果が 24～52 週時まで認められた。ベースラインにステロイドを使用していた被験者については、プラセボ iv 群と比べてベリムマブの各用量群では用量依存的な効果が BEL110751 試験の 16～52 週時まで、BEL110752 試験及び併合解析では 12～52 週時まで認められた。

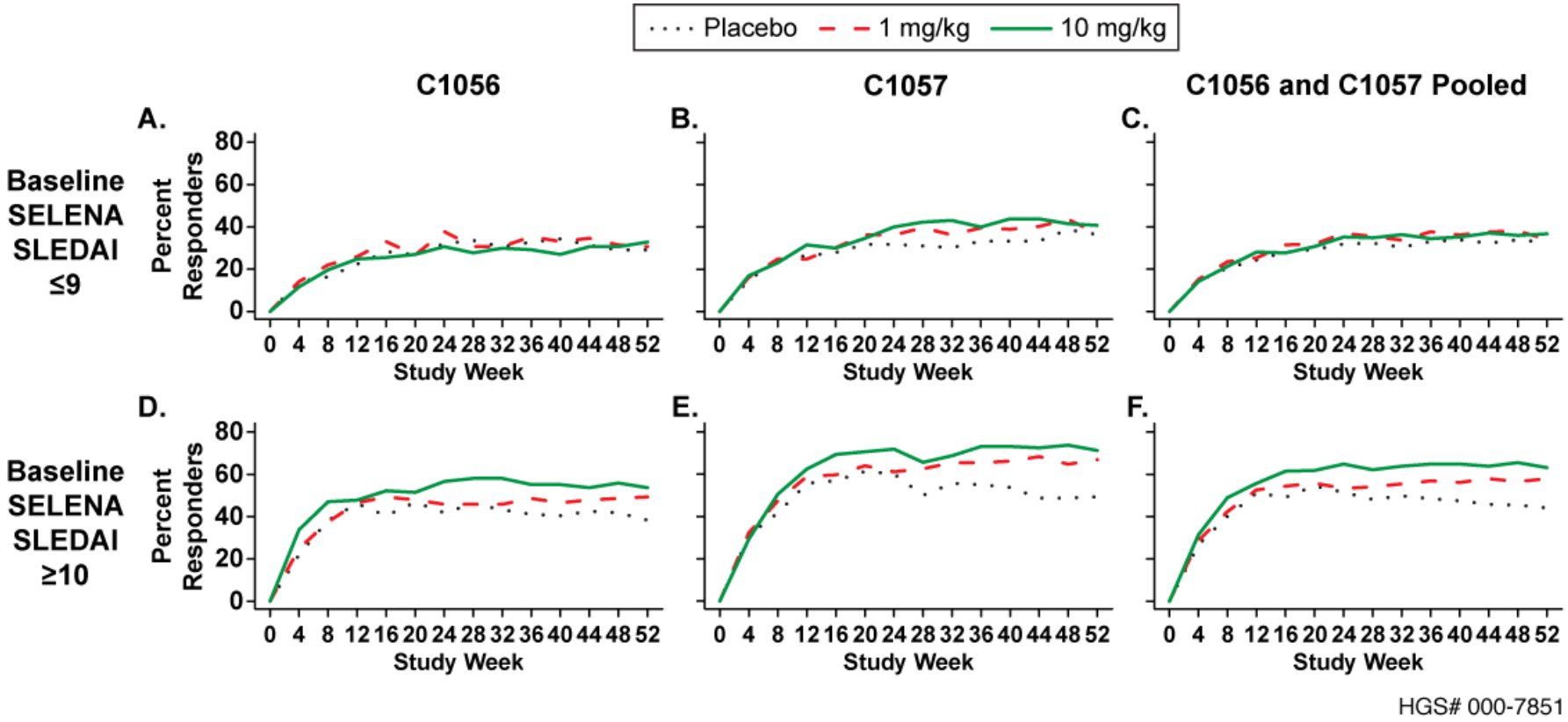


図 2.7.3.3-60　　52 週間における SRI レスポンダー率の推移：SLENA SLEDAI スコア別（BEL110751+BEL110752 試験併合：MITT 集団）

Data sorce: IV-SCE Figure 26
C1056: BEL110751 試験（中間解析結果）, C1057: BEL110752 試験
Dropout = failure 解析

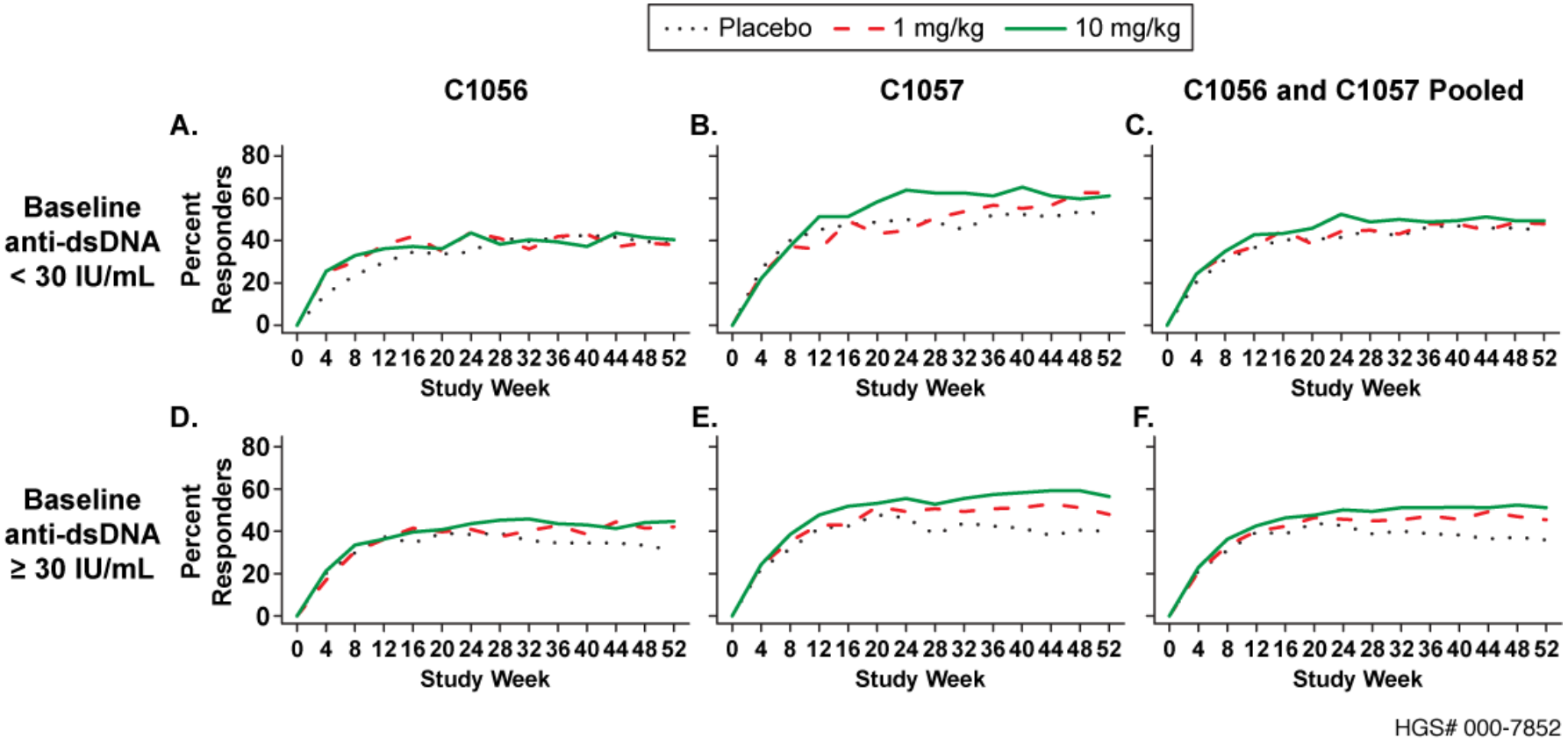


図 2.7.3.3-61　　52 週間における SRI レスポンダー率の推移：抗 dsDNA 抗体別（BEL110751+BEL110752 試験併合：MITT 集団）

Data sorce: IV-SCE Figure 27
C1056: BEL110751 試験（中間解析結果）, C1057: BEL110752 試験
Dropout = failure 解析

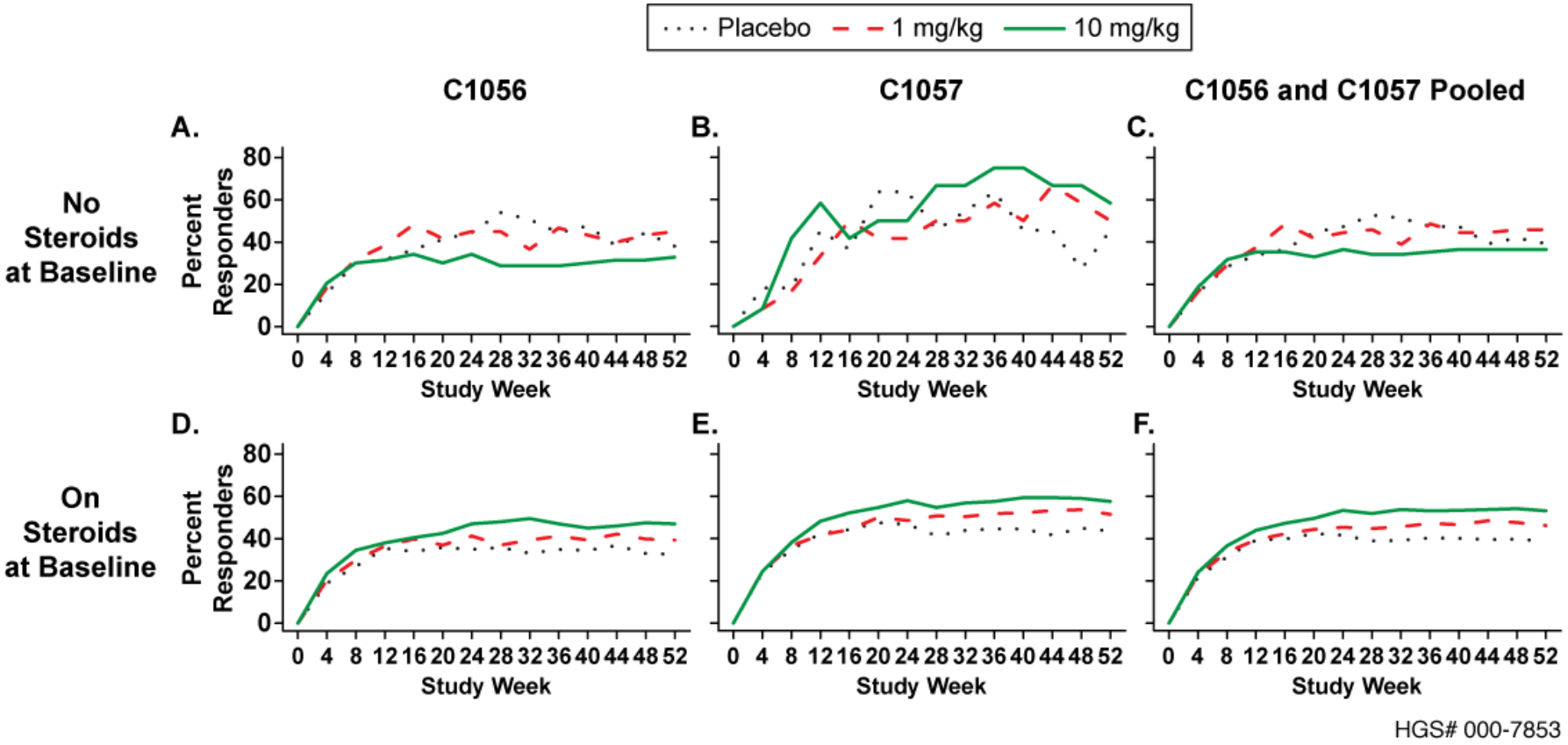


図 2.7.3.3-62　　52 週間における SRI レスポンダー率の推移：ステロイドの使用別（BEL110751+BEL110752 試験併合：MITT 集団）

Data sorce: IV-SCE Figure 28
C1056: BEL110751 試験（中間解析結果）, C1057: BEL110752 試験
Dropout = failure 解析

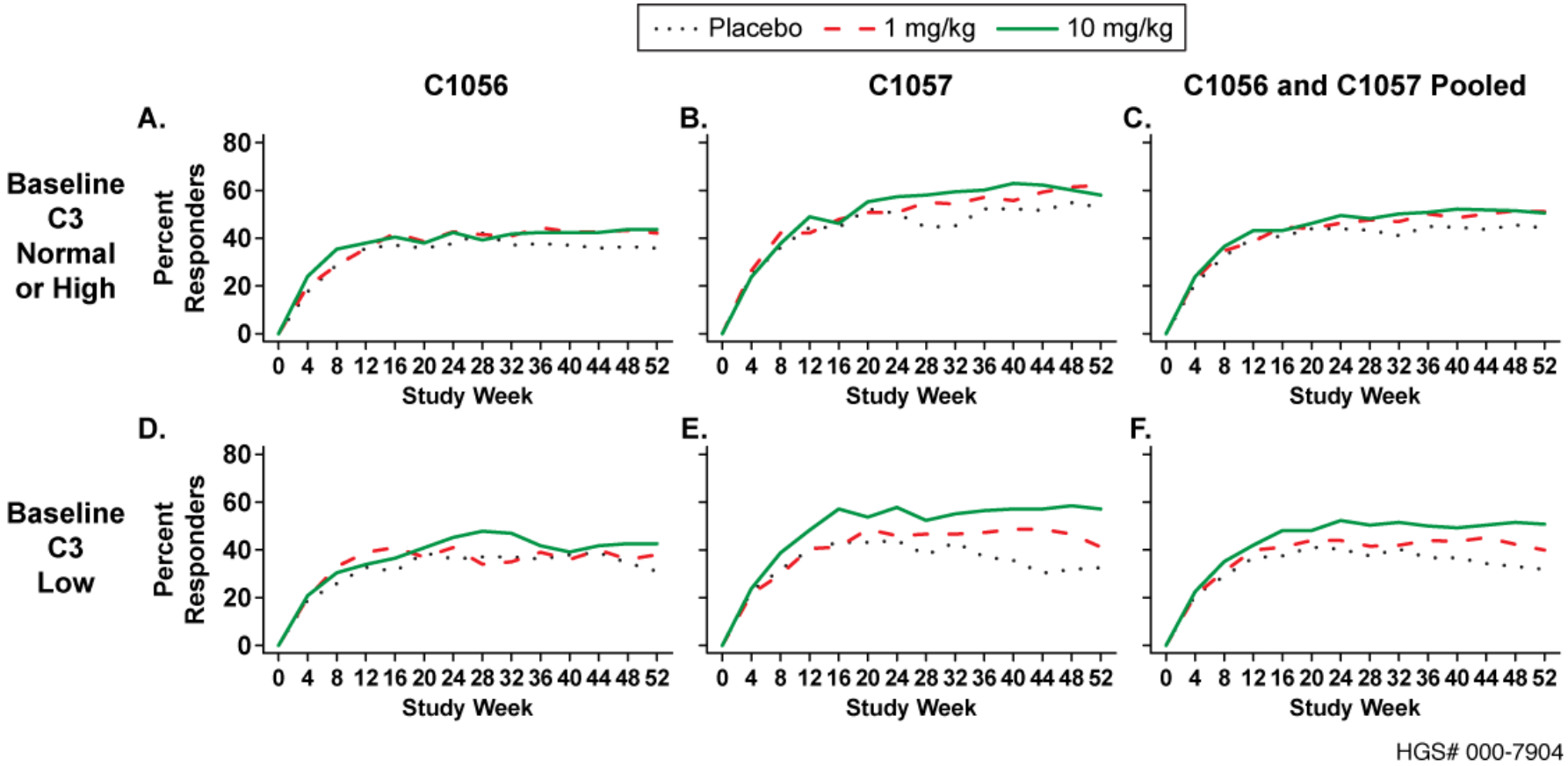


図 2.7.3.3-63　　52 週間における SRI レスポンダー率の推移：C3 値別（BEL110751+BEL110752 試験併合：MITT 集団）

Data sorce: IV-SCE Figure 29
C1056: BEL110751 試験（中間解析結果）, C1057: BEL110752 試験
Dropout = failure 解析

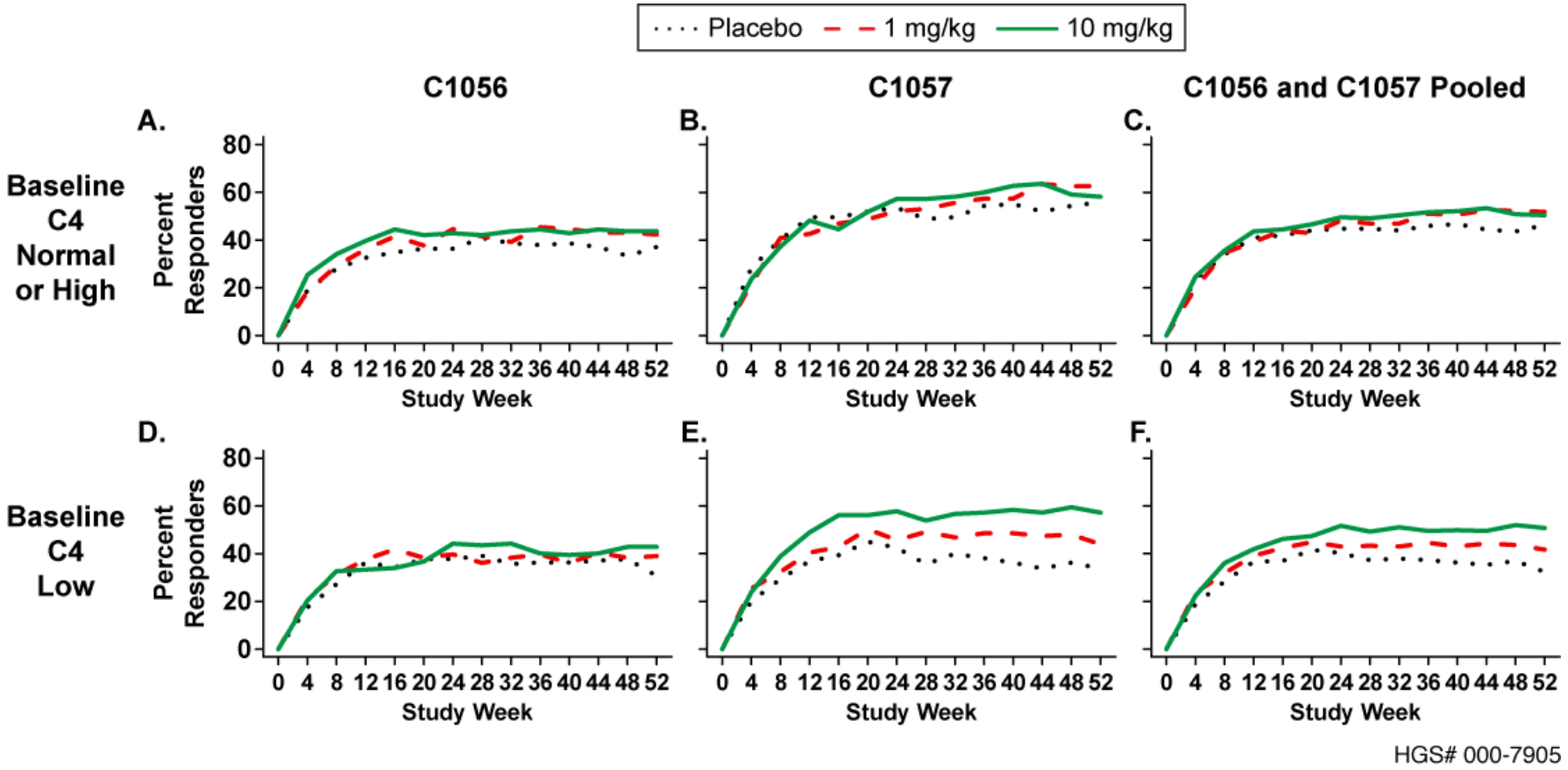


図 2.7.3.3-64　　52 週間における SRI レスポンダー率の推移：C4 値別（BEL110751+BEL110752 試験併合：MITT 集団）

Data sorce: IV-SCE Figure 30
C1056: BEL110751 試験（中間解析結果）, C1057: BEL110752 試験
Dropout = failure 解析

2.7.3.3.3.4.2. BEL113750 試験

以下のベースラインの SLE の疾患活動性のサブグループ別に、52 週時の SRI レスポンダー率を評価した。

- SLENA SLEDAI スコア
  - 9 点以下 vs. 10 点以上
  - 8 点以下 vs. 9 点以上、10 点以下 vs. 11 点以上、11 点以下 vs. 12 点以上、12 点以下 vs. 13 点以上（Post-hoc 解析）
- 補体値（C3 及び／又は C4 の低値なし vs. C3 及び／又は C4 低値）
- ステロイド投与量（使用なし vs. 7.5 mg/日以下 vs 7.5 mg/日超）
- SLE 治療（ステロイド、抗マラリア薬及び／又は免疫抑制剤の使用あり vs.使用なし）

ベースラインの SELENA SLEDAI スコア

ベースラインの SELENA SLEDAI スコア別の 52 週時の SRI レスポンダー率を表 2.7.3.3-114 に、そのオッズ比を図 2.7.3.3-65 に示す。

BEL113750 試験で検討したサブグループのうち、治療とサブグループの統計学的に有意な交互作用（有意水準 0.10）が示されたのはベースラインの SELENA SLEDAI スコア別のサブグループのみであった（交互作用 p=0.0302）。SRI レスポンダー率（プラセボ iv 群及び 10 mg/kg-iv 群）は、全体集団（40.1%及び 53.8%）と比べてベースラインに SELENA SLEDAI スコア 9 点以下のサブグループ（30.9%及び 35.7%）では低く、10 点以上のサブグループ（47.2%及び 70.4%）では高かった。ベースラインの SELENA SLEDAI スコアが 10 点以上のサブグループでは、プラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群で統計学的に有意に高い SRI レスポンダー率が示された（p<0.0001）。このように、疾患活動性の高い被験者（SLEDAI スコアが 10 点以上）ではベリムマブの効果がより頑健であることが示唆された。BEL113750 試験で検討した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。

日本人集団では、ベースラインに SELENA SLEDAI スコア 9 点以下のサブグループのプラセボ iv 群で SRI レスポンダーが認められずオッズ比は推定不能であった。それでもなお日本人集団では、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。この結果は全体集団（北東アジア人）の結果と整合しており、全体集団（北東アジア人）でもベースラインの 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。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 及び BEL110752 試験併合集団においても認められた。

表 2.7.3.3-114　52 週時の SRI レスポンダー率：ベースラインの SELENA SLEDAI スコア別（BEL113750 試験、BEL110751 及び BEL110752 試験併合：MITT 集団）

	BEL113750				BEL110752+BEL110751 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
ベースラインの SELENA SLEDAI スコアが 9 点以下						
52 週時, n	5	15	94	213	263	267
SRI レスポンダー率, n (%)	0	4 (26.7)	29 (30.9)	76 (35.7)	86 (32.7)	98 (36.7)
プラセボ iv 群との差(%)	-	26.67	-	4.83	-	4.00
プラセボ iv 群とのオッズ比 (95% CI)[1, 2]	-	NC	-	1.24 (0.74, 2.09)	-	1.16 (0.81, 1.67)
p 値 [1]	-	NC	-	0.4114	-	NA
ベースラインの SELENA SLEDAI スコアが 10 点以上						
52 週時, n	15	24	123	233	299	296
SRI レスポンダー率, n (%)	5 (33.3)	14 (58.3)	58 (47.2)	164 (70.4)	132 (44.1)	187 (63.2)
プラセボ iv 群との差(%)	-	25.00	-	23.23	-	19.03
プラセボ iv 群とのオッズ比 (95% CI)[1, 2]	-	2.80 (0.73, 10.75)	-	2.66 (1.69, 4.19)	-	2.22 (1.59, 3.10)
p 値 [1]	-	0.1338	-	<0.0001	-	NA
交互作用の p 値 [3, 4]	-	NC	-	0.0302	-	0.0109

Data Source: BEL113750 CSR Table 2.62, Table 8.62, IV-ISE T85

NA: 該当せず

NC: 算出不能

1. BEL113750 試験は、プラセボ iv 群と 10 mg/kg-iv 群を比較したロジスティック回帰分析。独立変数は投与群とした。日本人のベースラインの SELENA SLEDAI スコアが 9 点以下のサブグループでは、オッズ比の 95%信頼区間及び p 値は収束の問題から提示していない。

2. BEL110752+BEL110751 併合は、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。共変量は、投与群、ベースラインの尿蛋白（2 g/24 hr 未満 vs. 2 g/24 hr 以上）、人種（AIA vs. その他）及び試験を含めた。

3. BEL113750 試験の治療とサブグループの交互作用は、ロジスティック回帰分析を用いた。

4. BEL110752+BEL110751 併合の治療とサブグループの交互作用は、脚注 2 のモデルにサブグループと交互作用を加えたロジスティック回帰分析を用いた。

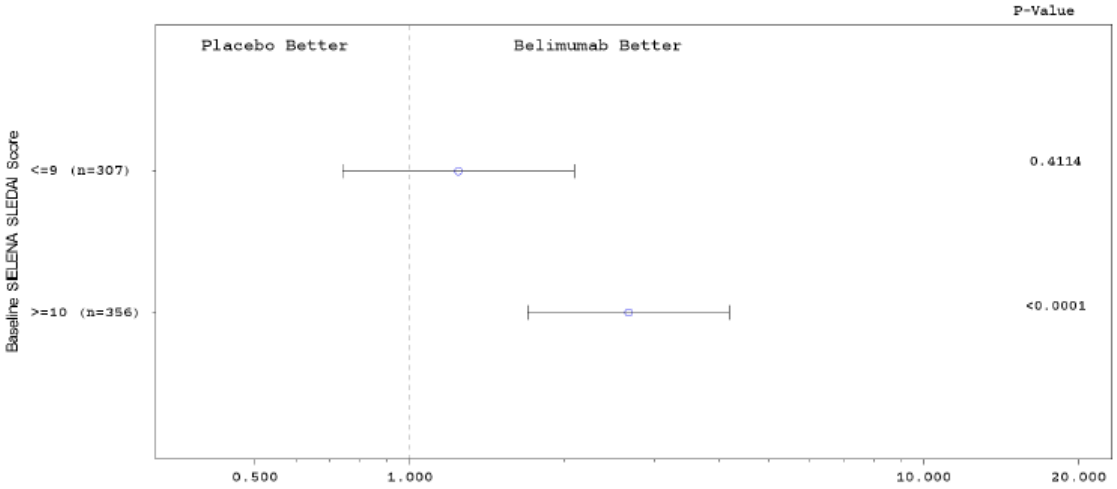


図 2.7.3.3-65　52 週時の SRI レスポンダー率のオッズ比及び 95%信頼区間：ベースラインの SELENA SLEDAI スコア別（BEL113750 試験：MITT 集団）

Data Sorce: BEL113750 CSR Figure 2.48
プラセボ iv 群と 10 mg/kg-iv 群を比較したロジスティック回帰分析。独立変数は投与群とした。

更に BEL113750 試験では、ベースラインの SELENA SLEDAI スコアのカットオフ値を 8、9、10、11、12、13 点とした Post-hoc サブグループ解析を実施した（表 2.7.3.3-115）。日本人集団及び北東アジア人集団において、日本人集団の 13 点を除く全てのカットオフ値のサブグループにおいてプラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群の方が 52 週時の SRI レスポンダー率は高かった。なお、SELENA SLEDAI スコア 13 点以上のサブグループ及び日本人集団は被験者数に限りがあるため、結果の解釈には注意が必要である。

表 2.7.3.3-115　52 週時の SRI レスポンダー率：ベースラインの SELENA SLEDAI スコア別（BEL113750 試験：MITT 集団）

ベースラインの SELENA SLEDAI スコア	全体（北東アジア人）		日本人	
	プラセボ iv 群 N=226	10 mg/kg-iv 群 N=451	プラセボ iv 群 N=21	10 mg/kg-iv 群 N=39
8 点以下の被験者, n	86	201	5	15
SRI レスポンダー, n (%)	27 (31.4)	70 (34.8)	0	4 (26.7)
プラセボ iv 群との差, %	-	3.43	-	26.67
プラセボ iv 群とのオッズ比 (95% CI)[1]	-	1.17 (0.68, 2.00)	-	NC
p 値 [1]	-	0.5737	-	NC
9 点以上の被験者, n	131	245	15	24
SRI レスポンダー, n (%)	60 (45.8)	170 (69.4)	5 (33.3)	14 (58.3)
プラセボ iv 群との差, %	-	23.59	-	25.00
プラセボ iv 群とのオッズ比 (95% CI)[1]	-	2.68 (1.73, 4.16)	-	2.80 (0.73, 10.75)
p 値 [1]	-	<0.0001	-	0.1338
交互作用の p 値 [2]	-	0.0191	-	NC

ベースラインの SELENA SLEDAI スコア	全体（北東アジア人）		日本人	
	プラセボ iv 群 N=226	10 mg/kg-iv 群 N=451	プラセボ iv 群 N=21	10 mg/kg-iv 群 N=39
10 点以下の被験者, n	133	300	12	24
SRI レスポンダー, n (%)	51 (38.3)	133 (44.3)	2 (16.7)	8 (33.3)
プラセボ iv 群との差, %	-	5.99	-	16.67
プラセボ iv 群とのオッズ比 (95% CI)[1]	-	1.28 (0.84, 1.94)	-	2.50 (0.44, 14.23)
p 値 [1]	-	0.2454	-	0.3018
11 点以上の被験者, n	84	146	8	15
SRI レスポンダー, n (%)	36 (42.9)	107 (73.3)	3 (37.5)	10 (66.7)
プラセボ iv 群との差, %	-	30.43	-	29.17
プラセボ iv 群とのオッズ比 (95% CI)[1]	-	3.66 (2.08, 6.45)	-	3.33 (0.56, 19.95)
p 値 [1]	-	<0.0001	-	0.1872
交互作用の p 値 [2]	-	0.0035	-	0.8212
11 点以下の被験者, n	140	306	13	25
SRI レスポンダー, n (%)	53 (37.9)	136 (44.4)	2 (15.4)	8 (32.0)
プラセボ iv 群との差, %	-	6.59	-	16.62
プラセボ iv 群とのオッズ比 (95% CI)[1]	-	1.31 (0.87, 1.98)	-	2.59 (0.46, 14.53)
p 値 [1]	-	0.1919	-	0.2800
12 点以上の被験者, n	77	140	7	14
SRI レスポンダー, n (%)	34 (44.2)	104 (74.3)	3 (42.9)	10 (71.4)
プラセボ iv 群との差, %	-	30.13	-	28.57
プラセボ iv 群とのオッズ比 (95% CI)[1]	-	3.65 (2.03, 6.58)	-	3.33 (0.50, 22.14)
p 値 [1]	-	<0.0001	-	0.2128
交互作用の p 値 [2]	-	0.0051	-	0.8464
12 点以下の被験者, n	168	365	17	33
SRI レスポンダー, n (%)	63 (37.5)	186 (51.0)	3 (17.6)	14 (42.4)
プラセボ iv 群との差, %	-	13.46	-	24.78
プラセボ iv 群とのオッズ比 (95% CI)[1]	-	1.73 (1.19, 2.52)	-	3.44 (0.83, 14.30)
p 値 [1]	-	0.0040	-	0.0894
13 点以上の被験者, n	49	81	3	6
SRI レスポンダー, n (%)	24 (49.0)	54 (66.7)	2 (66.7)	4 (66.7)
プラセボ iv 群との差, %	-	17.69	-	0.00
プラセボ iv 群とのオッズ比 (95% CI)[1]	-	2.08 (1.01, 4.31)	-	1.00 (0.05, 18.91)
p 値 [1]	-	0.0476	-	>0.9999
交互作用の p 値 [2]	-	0.6576	-	0.4588

Data Source: BEL113750 CSR Table 2.73, Table 2.74, Table 2.75, Table 2.76, Table 8.73, Table 8.74, Table 8.75, Table 8.76
1.プラセボ iv 群と 10 mg/kg-iv 群を比較したロジスティック回帰分析。共変量による調整は行っていない。
2. 治療とサブグループの交互作用はロジスティック回帰分析を用いた。

ベースラインの補体値

ベースラインの補体値別の 52 週時の SRI レスポンダー率を表 2.7.3.3-116 に、そのオッズ比を図 2.7.3.3-66 に示す。ベースラインの C3 及び／又は C4 の低値なしと C3 及び／又は C4 低値のいずれのサブグループ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く、全体集団（MITT 集団）での結果と同様であった。C3 及び／又は C4 低値のサブグループにおいて、プラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群で統計学的に有意に

高い SRI レスポンダー率が示された（p=0.0003）。ベースラインの補体値別のサブグループと治療の間に統計学的に有意な交互作用は認められなかった（交互作用 p=0.1355）。

日本人集団では、ベースラインに C3 及び／又は C4 低値のサブグループのプラセボ iv 群で SRI レスポンダーが認められずオッズ比は推定不能であった。それでもなお日本人集団では、C3 及び／又は C4 の低値なしと C3 及び／又は C4 低値のいずれのサブグループ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。この結果は全体集団（北東アジア人）の結果と整合していた。BEL110751 及び BEL110752 試験では補体低値の影響を C3 と C4 で個別に検討した。その結果、C3 が低値であるかどうかにかかわらず、いずれのサブグループでもプラセボ 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（C3 低値の場合のオッズ比 2.48、95%信頼区間：1.70～3.62。C3 正常値／高値の場合のオッズ比 1.31、95%信頼区間：0.94～1.82）。C4 の解析でも、同一のパターンが認められた（表 2.7.3.3-111）。以上の結果から、3 つの集団［日本人集団、全体集団（北東アジア人）及び BEL110751 及び BEL110752 試験併合集団］のいずれにおいてもベースラインの補体値（C3 及び C4）に関わらず、プラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群の方が 52 週時の SRI レスポンダー率は高いことが確認された。

表 2.7.3.3-116　52 週時の SRI レスポンダー率：ベースラインの補体値別（BEL113750 試験：MITT 集団）

ベースラインの補体値	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
C3 及び／又は C4 の低値, n	16	33	156	331
SRI レスポンダー率, n (%)	5 (31.3)	14 (42.4)	56 (35.9)	177 (53.5)
プラセボ iv 群との差(%)	-	11.17	-	17.58
プラセボ iv 群とのオッズ比(95%CI)[1]	-	1.62 (0.46, 5.73)	-	2.05 (1.39, 3.04)
p 値 [1]	-	0.4533	-	0.0003
C3 及び／又は C4 低値なし, n	4	6	61	115
SRI レスポンダー率, n (%)	0	4 (66.7)	31 (50.8)	63 (54.8)
プラセボ iv 群との差(%)	-	66.67	-	3.96
プラセボ iv 群とのオッズ比(95%CI)[1]	-	NC	-	1.17 (0.63, 2.18)
p 値 [1]	-	NC	-	0.6161
交互作用の p 値 [2]	-	NC	-	0.1355

Data Source: BEL113750 CSR Table 2.63, Table 8.63
NC: 算出不能
注：C3 低値：90 mg/dL 未満、C4 低値：10 mg/dL 未満
1.プラセボ iv 群と 10 mg/kg-iv 群を比較したロジスティック回帰分析。共変量は投与群とした。日本人の C3 及び／又は C4 低値なしのサブグループでは、オッズ比の 95%信頼区間及び p 値は収束の問題から提示していない。
2. 治療とサブグループの交互作用はロジスティック回帰分析を用いた。

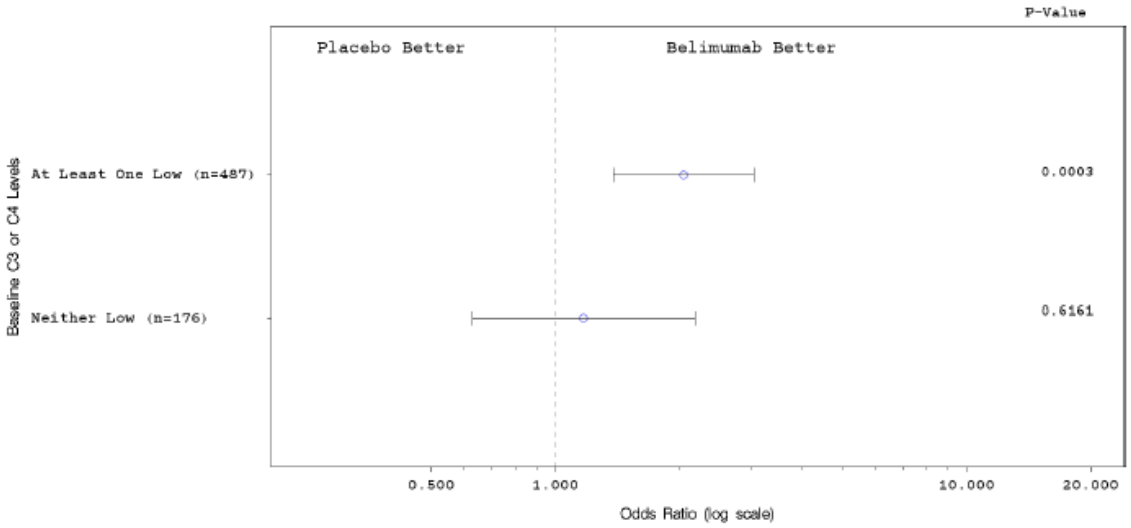


図 2.7.3.3-66　52 週時の SRI レスポンダー率のオッズ比及び 95%信頼区間：補体値別（BEL113750 試験：MITT 集団）

Data Source: BEL113750 CSR Figure 2.49
プラセボ iv 群と 10 mg/kg-iv 群を比較したロジスティック回帰分析。独立変数は投与群とした。

ベースラインのステロイド投与量別

ベースラインのステロイド投与量別の 52 週時の SRI レスポンダー率を表 2.7.3.3-117 に、そのオッズ比を図 2.7.3.3-67 に示す。ステロイド 0 mg/日のサブグループでは、プラセボ iv 群でレスポンダーとなった被験者がいなかったため、オッズ比は推定不能であった。同じ理由で、治療とベースラインのステロイド投与量との交互作用の p 値も算出不能であった。ステロイド 0 mg/日超～7.5 mg/日以下及びステロイド 7.5 mg/日超のサブグループにおいて、SRI レスポンダー率はプラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群の方が高かった。ベースラインのステロイド 7.5 mg/日超のサブグループでは、プラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群で統計学的に有意に高い SRI レスポンダー率が示された（p=0.0072）。ベースラインのステロイド投与量をベースラインの疾患活動性の指標とすると、この結果は疾患活動性のより高い患者でベリムマブの効果が高いことを示唆している。

表 2.7.3.3-117　52 週時の SRI レスポンダー率：ベースラインのステロイド投与量別（BEL113750 試験：MITT 集団）

	BEL113750	
	プラセボ iv 群 N=226	10 mg/kg-iv 群 N=451
ステロイド 0 mg/日, n	3	8
SRI レスポンダー率, n (%)	0	6 (75.0)
プラセボ iv 群との差(%)	-	75.00
プラセボ iv 群とのオッズ比(95%CI)[1]	-	NC
p 値 [1]	-	NC
ステロイド 0 mg/日超～7.5 mg/日以下, n	39	91
SRI レスポンダー率, n (%)	9 (23.1)	36 (39.6)
プラセボ iv 群との差(%)	-	16.48

	BEL113750	
	プラセボ iv 群 N=226	10 mg/kg-iv 群 N=451
プラセボ iv 群とのオッズ比(95%CI)[1]	-	2.18 (0.93, 5.13)
p 値 [1]	-	0.0738
ステロイド 7.5 mg/日超, n	175	347
SRI レスポンダー率, n (%)	78 (44.6)	198 (57.1)
プラセボ iv 群との差(%)	-	12.49
プラセボ iv 群とのオッズ比(95%CI)[1]	-	1.65 (1.15, 2.38)
p 値 [1]	-	0.0072
交互作用の p 値 [2]	-	NC

Data Source: BEL113750 CSR Table 2.60
NC：算出不能
1. プラセボ iv 群と 10 mg/kg-iv 群を比較したロジスティック回帰分析。共変量は投群とした。
2. 治療とサブグループの交互作用の p 値は収束の問題から提示していない。

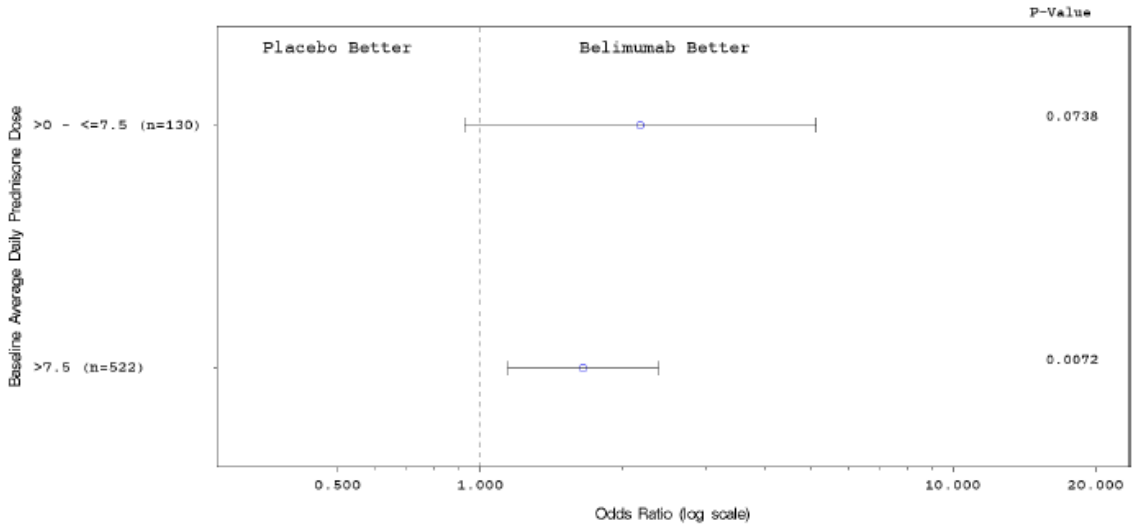


図 2.7.3.3-67　52 週時の SRI レスポンダー率ののオッズ比及び 95%信頼区間：ステロイド投与量別（BEL113750 試験：MITT 集団）

Data Source: BEL113750 CSR Figure 2.46
プラセボ iv 群と 10 mg/kg-iv 群を比較したロジスティック回帰分析。独立変数は投与群とした。

ベースラインの SLE 治療薬別

ベースラインの SLE 治療薬別の 52 週時の SRI レスポンダー率を表 2.7.3.3-118 に、そのオッズ比を図 2.7.3.3-68 に示す。全般的に、各サブグループの SRI レスポンダー率は全体集団での結果と整合していた。いずれのサブグループにおいても SRI レスポンダー率はプラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群の方が高かった。ベースラインの SLE 治療薬なし（ベースラインにステロイド、抗マラリア薬及び／又は免疫抑制剤を使用していない被験者）のサブグループでは、プラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群で統計学的に有意に高い SRI レスポンダー率が示された（p=0.0019）。ベースラインの SLE 治療薬別のサブグループと治療との間に有意な交互作用は認められなかった（交互作用 p=0.3127）。

表 2.7.3.3-118　52 週時の SRI レスポンダー率：ベースラインの SLE 治療薬別（BEL113750 試験：MITT 集団）

	プラセボ iv 群 N=226	10 mg/kg-iv 群 N=451
ベースラインの SLE 治療薬あり, n	90	200
SRI レスポンダー率, n (%)	42 (46.7)	111 (55.5)
プラセボ iv 群との差(%)	-	8.83
プラセボ iv 群とのオッズ比(95%CI)[1]	-	1.43 (0.87, 2.35)
p 値 [1]	-	0.1641
ベースラインの SLE 治療薬なし, n	127	246
SRI レスポンダー率, n (%)	45 (35.4)	129 (52.4)
プラセボ iv 群との差(%)	-	17.01
プラセボ iv 群とのオッズ比(95%CI)[1]	-	2.01 (1.29, 3.12)
p 値 [1]	-	0.0019
交互作用の p 値 [2]	-	0.3127

Data Source: BEL113750 CSR Table 2.61
注：ベースラインの SLE 治療薬ありには、ステロイド、抗マラリア薬及び／又は免疫抑制剤を使用していた被験者を含めた。その他の被験者をベースラインの SLE 治療薬なしとした。
1. プラセボ iv 群と 10 mg/kg-iv 群を比較したロジスティック回帰分析。共変量は投与群とした。
2. 治療とサブグループの交互作用はロジスティック回帰分析を用いた。

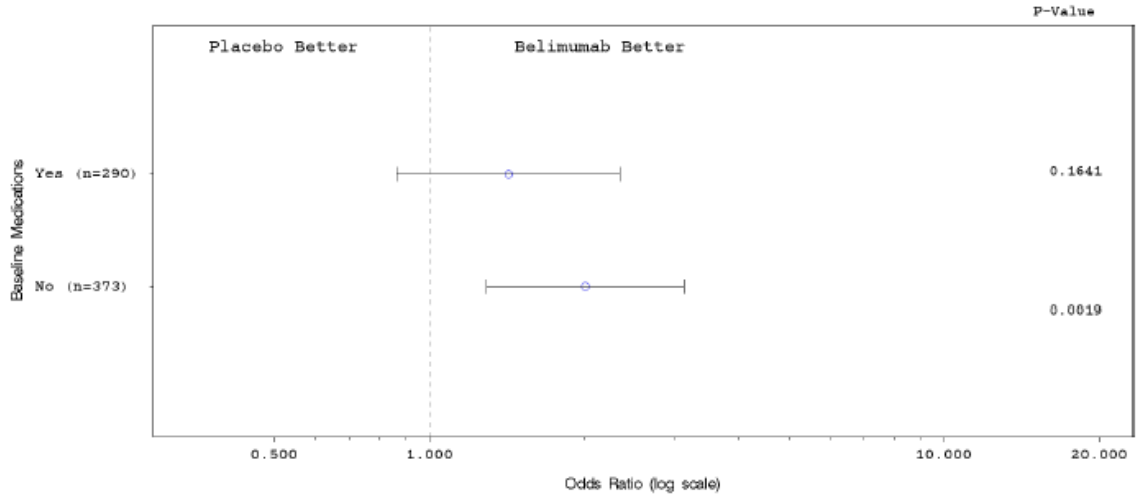


図 2.7.3.3-68　52 週時の SRI レスポンダー率ののオッズ比及び 95%信頼区間：SLE 治療薬別（BEL113750 試験：MITT 集団）

Source: BEL113750 CSR Figure 2.47
YES：ベースラインにステロイド、抗マラリア薬及び／又は免疫抑制剤を使用していた被験者、No：その他の被験者
プラセボ iv 群と 10 mg/kg-iv 群を比較したロジスティック回帰分析。独立変数は投与群とした。

2.7.3.3.3.5.　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+BEL110752 試験併合データを用いて、共変量で解析したロジスティック回帰分析を実施した。

重要な予測因子として以下のベースラインの特性が特定された。なお、人種及び人種の層別因子（AIA vs. その他）は重要な予想因子としては特定されなかった。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）］。

- 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）

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+BEL110752 試験併合データを用いて共変量で解析した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。

交互作用が認められたサブグループを表 2.7.3.3-119 に示す。治療との有意な交互作用（p<0.05）が認められたサブグループはベースラインの補体値、ステロイド投与量及び PGA スコアであった。また、交互作用の傾向が SELENA SLEDAI スコア（交互作用 p=0.0610）で示された。なお、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。

表 2.7.3.3-119　投与との交互作用が認められたベースラインの因子
（BEL110751+BEL110752 試験併合：MITT 集団）

		N	SRI レスポンダー率（%）	調整済みオッズ比（95% CI）	交互作用の p 値
ステロイド	使用なし				0.0104
	プラセボ iv 群	74	39.19	-	
	1 mg/kg-iv 群	72	45.83	1.369 (0.684, 2.741)	
	10 mg/kg-iv 群	85	36.47	0.815 (0.412, 1.612)	
	0 mg/日超～7.5 mg/日以下				
	プラセボ iv 群	170	35.29	-	
	1 mg/kg-iv 群	153	37.25	1.173 (0.723, 1.903)	
	10 mg/kg-iv 群	154	51.95	2.170 (1.350, 3.487)	
	7.5 mg/日超～20 mg/日未満				
	プラセボ iv 群	212	41.98	-	
	1 mg/kg-iv 群	229	43.67	1.260 (0.844, 1.881)	
	10 mg/kg-iv 群	212	53.77	1.921 (1.275, 2.893)	
	20 mg/日以上				
	プラセボ iv 群	106	37.74	-	
	1 mg/kg-iv 群	105	64.76	3.154 (1.734, 5.736)	
	10 mg/kg-iv 群	112	53.57	1.987 (1.113, 3.546)	
補体	C3 及び C4 が基準値				0.0360
	プラセボ iv 群	215	47.9	-	
	1 mg/kg-iv 群	222	53.1	1.331 (0.892, 1.985)	
	10 mg/kg-iv 群	201	48.7	1.030 (0.683, 1.555)	
	C3 又は C4 のいずれかが低値				
	プラセボ iv 群	143	37.06	-	
	1 mg/kg-iv 群	112	44.64	1.513 (0.884, 2.587)	
	10 mg/kg-iv 群	135	55.56	2.414 (1.447, 4.026)	
	C3 及び C4 が低値				
	プラセボ iv 群	204	30.39	-	
	1 mg/kg-iv 群	225	40.00	1.647 (1.079, 2.513)	
	10 mg/kg-iv 群	227	49.34	2.469 (1.623, 3.756)	
PGA	1 点未満				0.0382
	プラセボ iv 群	76	26.32	-	
	1 mg/kg-iv 群	77	38.96	2.090 (1.013, 4.315)	
	10 mg/kg-iv 群	83	48.19	3.096 (1.530, 6.266)	
	1 点以上～2 点未満				
	プラセボ iv 群	391	38.36	-	
	1 mg/kg-iv 群	396	48.99	1.670 (1.234, 2.261)	
	10 mg/kg-iv 群	387	50.65	1.728 (1.274, 2.343)	
	2 点以上				
	プラセボ iv 群	95	50.53	-	
	1 mg/kg-iv 群	86	39.53	0.694 (0.373, 1.293)	
	10 mg/kg-iv 群	93	52.69	1.276 (0.696, 2.340)	

		N	SRI レスポンダー率（%）	調整済みオッズ比（95% CI）	交互作用の p 値
SELENA SLEDAI[1]	9 点以下				0.0610
	プラセボ iv 群	263	32.70	-	
	1 mg/kg-iv 群	276	34.06	1.141 (0.785, 1.660)	
	10 mg/kg-iv 群	267	36.70	1.321 (0.909, 1.920)	
	10 点以上				
	プラセボ iv 群	299	44.15	-	
	1 mg/kg-iv 群	283	57.95	1.829 (1.298, 2.579)	
	10 mg/kg-iv 群	296	63.18	2.234 (1.585, 3.149)	

Data sorce: IV-SCE Table 55, IV-ISE Multivariate Modeling Covariates and Statistical Output
1. 治療と SELENA SLEDAI スコアとの交互作用は統計学的有意には達していないが、p<0.1 であったため本表に含めた。

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（2.7.3.3.3.4.1.）と整合していた。

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（2.7.3.3.3.4.1.）と整合していた。

以上の結果から、共変量で解析した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。

2.7.3.4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

日本人 SLE 患者に対するベリムマブ IV 製剤の推奨用法・用量は、日本人を含む北東アジア人の SLE 患者に、ベリムマブを海外の承認用法・用量（ベリムマブ 1 回 10 mg/kg を初回、2 週間後、4 週間後、以降 4 週間間隔）で静脈内投与した第 III 相国際共同試験（BEL113750 試験）の成績を主体として検討した。

2.7.3.4.1. 海外での用法・用量の設定根拠

本項では、海外の承認用法・用量である「ベリムマブ 1 回 10 mg/kg を初回投与後、2 週、4 週に投与し、以後 4 週間の間隔で静脈内投与」の設定根拠を示す。

2.7.3.4.1.1. 用量の選択

2.7.3.4.1.1.1. 第 I 相試験

第 I 相臨床試験（LBSL01 試験）では、外国人 SLE 患者にベリムマブ 1、4、10 又は 20 mg/kg を単回、又は 21 日間隔で 2 回静脈内投与した結果、用量に応じた有害事象の増加は認められず（2.7.4.2.1.7.1.3.）、バイオマーカーの変動に一貫した傾向は認められなかった（2.7.2.2.2.2.3.）。

2.7.3.4.1.1.2. 第 II 相試験

LBSL01 試験成績に基づいて第 II 相臨床試験（LBSL02 試験）のベリムマブの用量は 1、4 又は 10 mg/kg とした。投与開始後 1 ヵ月以内に速やかに定常状態に到達させるために、最初の 1 ヵ月は 2 週間間隔で投与する負荷投与を選択した。対象患者は、疾患活動性を有し、SLE の標準治療を受けている SLE 患者とした。

LBSL02 試験（2.7.3.3.2.1.）では、有効性の主要評価項目及び重要な副次評価項目でベリムマブの効果は示されず、明らかな用量依存性は認められなかった。しかし、Post-hoc 解析の結果、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）の被験者では、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。52 週時の SELENA SLEDAI スコアのベースラインからの減少は、ベリムマブ 1 mg/kg-iv 群と 10 mg/kg-iv 群で同程度であったが、10 mg/kg-iv 群では 24 週時より減少し、1 mg/kg-iv 群と比べてより迅速に減少する傾向が認められた。同様の傾向は、カニクイザルの B 細胞数に及ぼす影響でも認められた（図 2.6.2-10）。6 ヵ月間反復投与毒性試験でカニクイザルにベリムマブ 5、15 及び 50 mg/kg を投与した時の末梢血 B 細胞数［総 B 細胞数（CD20+）、成熟 B 細胞数（CD20+CD21+）］の減少率は 6 ヵ月時点ではいずれの用量でも同程度であったが、投与 3 ヵ月時点ではベリムマブの用量に依存的した減少作用がみられ、高用量で効果の発現が早い傾向が認められた。また、LBSL02 試験の Post-hoc 解析により、有効性の複合評価項目として SRI レスポンスを設定した結果、自己抗体陽性の被験者を対象とした 52 週時の SRI レスポンダー率は、ベリムマブ iv 併合群（46.0%、108/235 例）がプラセボ iv 群（29.1%、25/86 例）と比べて高く統計学的な有意差が示された（p=0.0058）。

以上の LBSL02 試験成績より、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った有用な情報が得られた。LBLS02 試験では明らかなベリムマブの用量依存性は確認されなかったが、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、1 mg/kg-iv 群と比べてステロイドの減量傾向がより大きい傾向も認められ、更に、ステロイド増量はほとんど認められなかった。これらの結果より、第 III 相試験でのベリムマブの投与量は 1 mg/kg 及び 10 mg/kg に設定した。

安全性では、ベリムマブの全ての用量（1、4 及び 10 mg/kg）で良好な忍容性が認められ、有害事象の発現割合や重症化、臨床検査値異常にベリムマブの用量に関連した増加は認められなかった。なお、ベリムマブのトラフ濃度は末梢血循環での BLyS 濃度を超えていた（2.7.6. LBSL02 試験）。

以上より、第Ⅲ相臨床試験では、主要有効性評価項目を 52 週時の SRI レスポンダー率として、疾患活動性を有し、SLE 標準治療を受けている自己抗体陽性の SLE 患者にベリムマブを 1 mg/kg 又は 10 mg/kg を初回投与後、2 週、4 週に投与し、以後 4 週間の間隔で静脈内投与した時の有効性、安全性、バイオマーカー、薬物動態を評価した。

2.7.3.4.1.1.3. 第 III 相臨床試験（BEL110751 試験、BEL110752 試験）

主要有効性評価項目：52 週時の SRI レスポンダー率

52 週時の SRI レスポンダー率は、BEL110751 試験及び BEL110752 試験ともに、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検証された。一方、ベリムマブ 1 mg/kg-iv 群では、プラセボ iv 群に対する優越性が検証されたのは BEL110752 試験のみであった。また、52 週時の SRI レスポンダー率は、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.）。

更に、ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群では、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両試験ともにプラセボ iv 群に比べて統計学的に有意に短く、1 mg/kg-iv 群に比べて数値的に短かった（2.7.3.3.2.2.1.5.1.）。

主要有効性評価項目の各構成要素

SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 4 点以上改善した被験者の割合（52 週時）でも SRI レスポンダー率（52 週時）と同様の結果が得られた。52 週時に SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 4 点以上改善した被験者の割合は、ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群で両試験ともにプラセボ iv 群と比べて統計学的に有意に高く、1 mg/kg-iv 群と比べて数値的に高かった。一方、ベリムマブ 1 mg/kg-iv 群では、プラセボ iv 群と比べて統計学的に有意に高かったのは BEL110752 試験のみであった。

PGA の悪化なしの被験者の割合（52 週時）は、両試験ともにベリムマブの 1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群ともプラセボ iv 群と比べて高かったが、明らかな用量依存性は認められなかった。BEL110751 試験ではベリムマブ 1 mg/kg-iv 群ではプラセボ iv 群と比べて統計学

的に有意であったが、10 mg/kg-iv 群では有意差は認められなかった。BEL110752 試験では 1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群ともに統計学的に有意に高かった。

BILAG の 1A/2B の悪化なしの被験者の割合（52 週時）は、両試験ともにベリムマブの 1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群ともプラセボ iv 群と比べて高かったが、明らかな用量依存性は認められなかった。BEL110751 試験ではベリムマブ 1 mg/kg-iv 群ではプラセボ iv 群と比べて統計学的に有意であったが、10 mg/kg-iv 群では有意差は認められなかった。BEL110752 試験では、ベリムマブ 1 mg/kg-iv 群ではプラセボ iv 群と比べて統計学的な有意差は認められなかったが、ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群ではプラセボ iv 群と比べて統計学的に有意であった（2.7.3.3.2.2.1.3.1.）。

ステロイド減量

ベースライン時のステロイド使用量が 7.5 mg/日を超えていた被験者のうち、40 週から 52 週時までの間にベースラインから 25%以上減量し、かつ 7.5 mg/日以下であった被験者の割合（重要な副次評価項目）は、両試験とも、ベリムマブの 1 mg/kg-iv 群及び 10 mg/kg-iv 群でプラセボ iv 群に比べて数値的に高かったものの、統計学的有意差は認められず、用量依存性も認められなかった。両試験の併合解析でも用量依存性は認められなかったが、プラセボ iv 群（12.3%、39/318 例）と比べてベリムマブ 1 mg/kg-iv 群（20.1%、67/334 例）及び 10 mg/kg-iv 群（17.9%、58/324 例）で高く、統計学的有意差が認められた（1 mg/kg-iv 群：p=0.0097、10 mg/kg-iv 群：p=0.0451）。

ベースライン時にステロイド使用量が 7.5 mg/日を超えていた被験者のうち、7.5 mg/日以下に減量できた被験者の割合（併合解析）では、52 週を通したステロイド減量効果はベリムマブ 10 mg/kg-iv 群と比べてベリムマブ 1 mg/kg-iv 群で高い傾向が認められた。

ベースライン時にステロイド使用量が 7.5 mg/日以下であった被験者のうち、7.5 mg/日超に増量となった被験者の割合（併合解析）では、ステロイドを増量した被験者は、52 週を通してベリムマブ 1 mg/kg-iv 群と比べてベリムマブ 10 mg/kg-iv 群で少なかった（2.7.3.3.2.2.3.1.）。

SLE flare

52 週を通した重度 SFI flare のベリムマブのハザードが、プラセボ iv 群と比べて統計学的に有意に減少したのは、BEL110751 試験の 1 mg/kg-iv 群（35%減少、p=0.0282）、BEL110752 試験の 10 mg/kg-iv 群（43%減少、p=0.0055）であった。併合解析では、52 週を通した重度 SFI flare のベリムマブのハザードは、両群ともにプラセボ iv 群と比べて統計学的に有意に減少した［1 mg/kg-iv 群 29%減少（p=0.0100）、10 mg/kg-iv 群 36%減少（p=0.0011）］。

52 週を通した SFI flare のプラセボに対するベリムマブのハザードは、用量依存性は認められなかったものの、BEL110752 試験及び併合解析の両群で統計学的に有意に減少した（2.7.3.3.2.2.2.1.）。

バイオマーカー

- 免疫グロブリン（IgG、IgA、IgM）

52 週時に免疫グロブリンは、ベリムマブの両群で統計学的に有意に減少し、IgG 値が正常化した被験者の割合もプラセボ iv 群と比べてベリムマブの両群で高かった。免疫グロブリンの減少及び正常化に用量依存性は認められなかった（2.7.3.3.2.2.11.1.1.）。

- 抗 dsDNA 抗体

ベースライン時に抗 dsDNA 抗体陽性の被験者では、52 週時にベリムマブの両群で抗 dsDNA 抗体が統計学的に有意に減少し、抗 dsDNA 抗体価が正常化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両群で高かった。一方、52 週時に抗 dsDNA 抗体がベースライン時の陰性から陽性に転じた被験者の割合は、プラセボ iv 群及びベリムマブ 1 mg/kg-iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群で低かった。抗 dsDNA 抗体価の減少及び正常化に用量依存性は認められなかった（2.7.3.3.2.2.11.2.1.）。

- 補体値

ベースライン時に補体低値であった被験者では、ベリムマブの両群で補体値（C3、C4）が統計学的に有意に上昇し、52 週時に補体値が正常化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両群で高かった。これら補体値の上昇及び正常化に対するベリムマブの効果は、1 mg/kg-iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群の方が高く、用量依存性を示した（2.7.3.3.2.2.11.3.1.）。

- B 細胞サブセット

CD19+B 細胞数、CD20+B 細胞数、ナイーブ B 細胞数及び形質細胞様細胞数は、用量依存性は認められなかったものの、52 週時にベリムマブの両群で統計学的に有意に減少した。形質細胞、短寿命形質細胞、SLE サブセットについては、ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群では統計学的に有意に減少したが、1 mg/kg-iv 群ではプラセボ iv 群と比べて減少したものの 52 週を通してほぼ統計学的有意差は認められず、用量依存性を示した（2.7.3.3.2.2.11.4.1.）。

長期投与時の有効性（76 週時）

BEL110751 試験では、76 週時の SRI レスポンダー率と各構成要素、76 週を通した SELENA SLEDAI スコア減少、臓器系の改善に対する効果、SLE flare 発現リスクの低下作用、及びステロイド減量効果に統計学的な有意差、並びに明らかな用量依存性は認められなかったものの、いずれもプラセボ iv 群と比べてベリムマブの両群で高く、52 週時以降も効果は維持された（2.7.3.3.2.3.1.）。

バイオマーカーに対する 52 週時のベリムマブの効果は 76 週時まで維持された（2.7.3.3.2.2.11.）。

安全性

両試験ともに、有害事象の発現割合や重症化、臨床検査値異常にベリムマブの用量に関連した増加は認められなかった（2.7.3.2.2.1.及び 2.7.3.2.2.2.）。

以上、BEL110751 試験及び BEL110752 試験の主要有効性評価項目では、ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群のプラセボ iv 群対する優越性が検証された。一方、ベリムマブ 1 mg/kg-iv 群ではプラセボ iv 群に対する優越性が検証されたのは BEL110752 試験のみであった。その他の有効性評価項目及びバイオマーカーでも、ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群の明らかな効果が示された。

ベリムマブの安全性プロファイルに明らかな用量依存性は認められず、ベリムマブの全ての用量（1、4、10 mg/kg）で良好な忍容性が示された。

また、第 II 相及び第 III 相臨床試験の 10 倍の用量範囲では、ベリムマブの用量の増加に伴う効果の増大は全体的に大きくなかったため、より高用量又は低用量での検討は不要と考えた。

以上より、SLE の標準治療との併用療法としてのベリムマブ 10 mg/kg の妥当性が示された。

2.7.3.4.1.2. 投与間隔の選択

第 II 相（LBSL02 試験）及び第 III 相臨床試験（BEL110751 試験、BEL110752 試験）では、第 I 相臨床試験（LBSL01 試験）で得られた血清中ベリムマブ濃度を用いたシミュレーションに基づき、速やかに定常状態に到達させるため、初回投与後、2 週、4 週に投与し、以後 4 週間の間隔で投与する負荷投与とした。その結果、血清中濃度推移より、血清中ベリムマブ濃度は投与開始後 1 ヵ月後には定常状態に達したと考えられた（2.7.2.2.1.2.2.4.2.）。

以上、第 III 相試験成績より、ベリムマブの初回投与後、2 週、4 週に投与し、以後 4 週間の間隔で静脈内投与することの妥当性が示された。

2.7.3.4.1.3. 患者集団ごとの投与量の調節

母集団 PK 解析により、ベリムマブの PK に及ぼす因子を検討した結果、人種、性別及び年齢、ベリムマブの PK に影響を及ぼさなかった。ベリムマブの PK に最も影響を及ぼす因子は体格であった。しかし、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）によって解決されると考えた。その他、肝機能に関する臨床検査値や他の患者特性に、ベリムマブの PK に有意な影響を及ぼす因子はなかった。

以上、母集団 PK 解析の結果、ベリムマブの PK は典型的なモノクローナル抗体と同様の特性を示した。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、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（2.5.3.1.7）。

2.7.3.4.1.4. 薬物相互作用

静脈内投与の臨床試験の母集団 PK 解析により、SLE 標準治療薬［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阻害薬、アスピリンを含む NSAID］がベリムマブの薬物動態に及ぼす影響について検討した。その結果、併用薬（免疫抑制剤、抗マラリア薬、スタチン、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。ベリムマブのクリアランス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、クリアランス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。

以上より、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、用量調整は不要であると考えた（2.5.3.1.8.）。

以上、IV 製剤を用いた臨床試験成績より、SLE を適応症として「ベリムマブ 1 回 10 mg/kg を初回投与後、2 週、4 週に投与し、以後 4 週間の間隔で静脈内投与」の用法・用量にて、米国及び欧州で 2011 年に承認を取得し、65 ヵ国以上で承認されている（2016 年 6 月時点）。

2.7.3.4.2. 日本人での用法・用量の設定根拠

本邦では、日本人 SLE 患者を対象とした BEL114243 試験（第 I 相臨床試験）でベリムマブの 1 mg/kg 及び 10 mg/kg を静脈内投与し、安全性及び忍容性、並びに薬物動態が外国人 SLE 患者と大きな違いがないことが確認され、ベリムマブを海外の承認用法・用量（ベリムマブ 1 回 10 mg/kg を初回、2 週間後、4 週間後、以後 4 週間間隔）で静脈内投与した第 III 相試験（BEL113750 試験、日中韓国際共同試験）に参加した。

以下に BEL113750 試験の全体集団（北東アジア人）と日本人集団、海外の第Ⅲ相臨床試験成績との比較結果の概略を示す。

2.7.3.4.2.1. 第 III 相臨床試験（BEL113750 試験）

主要有効性評価項目：52 週時の SRI レスポンダー

全体集団（北東アジア人）の 52 週時の SRI レスポンダー率は、プラセボ iv 群（40.1%）と比べてベリムマブ 10 mg/kg-iv 群（53.8%）で高く、プラセボ iv 群に対するベリムマブ 10 mg/kg-iv 群の優越性が検証され［オッズ比（95%CI）：1.99（1.40, 2.82）、p=0.0001］、海外の BEL110751+BEL110752 試験併合集団の成績と同様であった。

日本人集団の 52 週時の SRI レスポンダー率は、プラセボ iv 群（25.0%）と比べてベリムマブ 10 mg/kg-iv 群（46.2%）で数値的に高く、全体集団（北東アジア人）との一貫性が示された（2.7.3.3.2.2.1.1.2.）。

疾患活動性

全体集団（北東アジア人）では、重要な副次評価項目である 52 週時に SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 4 点以上改善した被験者の割合（2.7.3.3.2.2.1.3.2.）及び 52 週時の SRI7 レスポンダー率（2.7.3.3.2.2.1.6.2.）で、ベリムマブ 10 mg/kg の統計学的に有意な効果が示され、海外の BEL110751+BEL110752 試験併合集団の成績と同様の成績が得られた。

日本人集団でも、いずれの評価項目もベリムマブ 10 mg/kg-iv 群はプラセボ iv 群と比べて数値的に高い効果を示し、全体集団（北東アジア人）との一貫性が示された。

ステロイド減量

BEL113750 試験では、ベースライン時のステロイド使用量が 7.5 mg/日超の被験者のうちベースラインから 50%以上減量及び／又は 7.5 mg/日以下となった日数（52 週間）を重要な副次評価項目とした。

全体集団（北東アジア人）では、ベースライン時のステロイド使用量が 7.5 mg/日超の被験者のうち、ベースラインから 50%以上減量及び／又は 7.5 mg/日以下となった日数（52 週間）の分布は両群で類似していたが、プラセボ iv 群と比べてベリムマブ 10 mg/kg-iv 群の方が長い日数減量できた被験者が多かった［減量期間の中央値（25%点、75%点）：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、少数例であるためにステロイドが減量できた日数に対するベリムマブの効果を確認することは難しかった。

その他のステロイド減量に関する評価項目である 52 週時のステロイド使用量のベースラインからの変化率、ベースライン時のステロイド使用量が 7.5 mg/日以下であった被験者のうち、ステロイド使用量が 7.5 mg/日超に増加した被験者の割合（52 週間）及びステロイドの累積投与量では、全体集団（北東アジア人）のベリムマブ 10 mg/kg-iv 群で、海外の第 III 相臨床試験の成績と同様に、ステロイド減量効果を示す傾向が認められた。これらの評価項目では、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確認され、全体集団（北東アジア人）と同様の傾向が認められた（2.7.3.3.2.2.3.2.）。

SLE flare

全体集団（北東アジア人）では、重要な副次評価項目である「重度 SFI flare が最初に発現するまでの時間（52 週間）」で、重度 SFI flare に対するベリムマブ 10 mg/kg-iv 群のハザードは、プラセボ iv 群と比較して 50%減少し、統計学的な有意差が示された（ハザード比：0.50、95%CI：0.34, 0.73、p=0.0004）。海外の BEL110751+BEL110752 試験併合集団の成績でも同様であった。

日本人集団では、重度の SFI Flare の発現割合は、プラセボ iv 群が 23.8%、ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群が 7.7%であり、重度 SFI flare のベリムマブ 10 mg/kg-iv 群のハザードは、統計学的な有意差はなかったものの、プラセボ iv 群と比較して約 70%減少し（ハザード比：0.31、95% CI: 0.07, 1.28、p=0.1047）、全体集団（北東アジア人）との一貫性が認められた（2.7.3.3.2.2.2.2.）。

バイオマーカー

- 免疫グロブリン（IgG、IgA、IgM）

BEL113750 試験の全体集団（北東アジア人）では、IgG 値のベースラインからの減少率（平均値）は、ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群がプラセボ iv 群に比べて 8 週時に統計学的に有意に大きくなり、52 週時まで持続した（p<0.0001）。IgA 及び IgM はベースライン及び 52 週時に測定した。IgA 値、IgM 値の 52 週時のベースラインからの減少率（平均値）はベリムマブ 10 mg/kg-iv 群がプラセボ iv 群に比べて統計学的に有意に大きかった（p<0.0001）。

BEL113750 試験の日本人集団でも、IgG 値、IgA 値及び IgM 値のベースラインからの減少率（平均値）は、52 週を通してベリムマブ 10 mg/kg-iv 群がプラセボ iv 群に比べて大きく、全体集団（北東アジア人）との一貫性が認められた。

BEL1103750 試験の全体集団（北東アジア人）及び日本人集団で認められた結果は、BEL110751+BEL110752 試験併合集団での結果と一致した結果であった（2.7.3.3.2.2.11.1.2.）。

- 抗 dsDNA 抗体

BEL113750 試験の全体集団（北東アジア人）では、ベースライン時に抗 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の割合は、プラセボ iv 群では 11.3%であったのに対し、ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群では 20.0%であり、ベースラインからの減少率（中央値）は、4 週時にベリムマブ 10 mg/kg-iv 群がプラセボ iv 群に比べて統計学的に有意に大きくなり、52 週時まで持続した（p<0.0001）。

BEL113750 試験の日本人集団でも、ベースライン時に抗 dsDNA 抗体が陽性であった被験者のベースラインからの減少率（中央値）は、ほとんどの評価時点でプラセボ iv 群と比べてベリムマブ 10 mg/kg-iv 群で大きく、全体集団との一貫性が認められた。

BEL1103750 試験の全体集団（北東アジア人）及び日本人集団で認められた結果は、BEL110751+BEL110752 試験併合集団での結果と一致した結果であった（2.7.3.3.2.2.11.2.2.）。

- 補体値

BEL113750 試験の全体集団（北東アジア人）では、ベースライン時に補体低値（C3：<90 mg/dL、C4：<10 mg/dL）であった被験者のうち、52 週時に正常・高値にシフトした被験者割合は、プラセボ iv 群に比べてベリムマブ 10 mg/kg-iv 群で多く、ベースラインからの上昇率（平均値）は、4 週時にベリムマブ 10 mg/kg-iv 群がプラセボ iv 群に比べて統計学的に有意に大きくなり、52 週時まで持続した（C3：p<0.0001、C4：p<0.0001）。

BEL113750 試験の日本人集団でも、ベースライン時に補体低値であった被験者のベースラインからの上昇率（平均値）は、ほとんどの評価時点でプラセボ iv 群と比べてベリムマブ 10 mg/kg-iv 群で大きく、全体集団との一貫性が認められた。

BEL113750 試験の北東アジア人（全体集団）及び日本人集団で認められた結果は、BEL110751+BEL110752 試験併合集団での結果と一致した結果であった（2.7.3.3.2.2.11.3.2.）。

- B 細胞サブセット

B 細胞サブセットの評価は、BEL113750 試験の日本人集団、BEL110751 試験で行った。BEL113750 試験の日本人集団は小規模であるため、結果は慎重に解釈する必要がある。

BEL113750 試験の日本人集団では、CD19+B 細胞、CD20+B 細胞、ナイーブ B 細胞、SLE サブセット及び短寿命形質細胞の細胞数の 52 週時のベースラインからの減少率（中央値）は、ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群がプラセボ iv 群に比べて統計学的に有意に大きかった。メモリーB 細胞数は 4 週時から 12 週時にかけて増加し、その後 52 週時までベースラインレベルまで徐々に減少した。なお、形質細胞様細胞、形質細胞、SLE サブセット及び短寿命形質細胞は B 細胞内で占める割合が低く被験者間のばらつきも大きいため、結果は慎重に解釈する必要がある。

BEL113750 試験の日本人集団及び BEL110751 試験のいずれにおいても、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。更に、メモリーB 細胞はプラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群で増加した。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（2.7.3.3.2.2.11.4.2.）。

薬物動態

BEL113750 試験の日本人 SLE 患者に 10 mg/kg 投与後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、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（2.5.3.1.9）。

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。

安全性

全体集団（北東アジア人）及び日本人集団ともに、ベリムマブ 10 mg/kg の良好な忍容性が示された（2.5.5.）。

以上、BEL113750 試験の全体集団（北東アジア人）では、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た。重要は副次評価項目（ステロイド減量、SFI flare のハザード低下）でも、ベリムマブ 10 mg/kg はプラセボに対して統計学的に有意な効果を示した。日本人集団では、有効性の主要評価項目で全体集団（北東アジア人）との一貫性が示され、ベリムマブ 10 mg/kg は日本人の SLE 患者に対し、疾患活動性を低下させることが示唆された。また、BEL113750 試験により、北東アジア人及び日本人の SLE 患者に対するベリムマブ 10 mg/kg の良好な忍容性が示された。更に、BEL113750 試験から得られた有効性、バイオマーカー（日本人集団のみ）及び安全性の成績は、海外の第 III 相臨床試験（BEL110751 試験及び BEL110752 試験）と同様であった。これらの結果より、BEL113750 試験の全体集団（北東アジア人）、日本人集団、並びに海外の第 III 相臨床試験

（BEL110751 試験及び BEL110752 試験）から得られた有効性、バイオマーカー、薬物動態及び安全性に、臨床的に意義のある内因性の民族差は認められなかった。

以上の BEL113750 試験成績より、本邦での用法・用量を、海外の承認用法・用量と同一の「通常、成人にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 10 mg/kg を初回、2 週後、4 週後に点滴静注し、以後 4 週間の間隔で投与する。」と設定した。

2.7.3.5. 効果の持続、耐薬性

現在の SLE 治療の目標として、副作用及び感染リスクを最小限に抑えながら、炎症性の疾患活動性を抑制又は休止させるための治療を長期的に継続し、臓器障害の進行を抑えて患者の日常生活機能及び生活の質を改善することがあげられている[Kalunian, 2009]。ベリムマブは長期投与においても、臨床的に意義のある SRI レスポンダー率の低下、SLE flare 率の低下、血清学的異常の改善（抗 dsDNA 抗体減少及び補体増加）、ステロイドの減量効果が確認されている。

比較対照群を設定した第 III 相の 52 週時点（投与 1 年後）において、BEL110751 及び BEL110752 試験で 1684 例、BEL113750 試験で 677 例、そのうち BEL110751 試験では 76 週時点（投与 1 年半後）で 819 例が有効性の評価を受けている。これら 3 試験の 52 週時までの結果からベリムマブは持続的な効果を示した。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持続して認められた（2.7.3.3.2.2.1.4.）。レスポンダーのみを対象とした評価では、効果発現時期にかかわらずプラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群はより強い効果を示し、効果の持続期間も長かった。更に、プラセボ iv 群と比べて統計学的に有意に高い SELENA SLEDAI スコアの 4 点以上の改善率も、BEL110751+BEL110752 試験併合集団（10 mg/kg-iv 群 24～52 週時、1 mg/kg-iv 群 44～52 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持続して認められた（2.7.3.3.2.2.1.4.）。更に、ベリムマブの効果持続期間は長く、BEL110751+BEL110752 試験併合集団の 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延長が示され、用量依存性も認められた（2.7.3.3.2.2.1.5.）。

52 週間における SFI flare 又は重度 SFI flare の発現リスクは、プラセボ群と比べて低下を示した（2.7.3.3.2.2.2.）。

バイオマーカーへの効果として（2.7.3.3.2.2.11.）、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。

上記のように、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 試験の 76 週時（約 1 年半）までの評価においても、複数の臨床的及び血清学的評価項目で改善がみられ、ベリムマブの有効性が確認されている（2.7.3.3.2.3.）。76 週時の SRI レスポンダー率では、プラセボ iv 群との統計学的な有意差及びベリムマブの用量依存性は示されなかったが、76 週間の全評価時点で 10 mg/kg-iv 群のレスポンダー率はプラセボ iv 群より高かった。76 週時の SRI レスポンダー率の感度分析（LOCF 法）の結果、10 mg/kg-iv 群のオッズ比は統計学的に有意に高かった。この結果から、プラセボ iv 群の被験者と比べて 10 mg/kg-iv 群の被験者は、試験中止時点で効果が得られている可能性が高いと考えられる。SELENA SLEDAI スコアの基準をより高く設定（ベースラインから 5、6、7、8、9、10 点以上の改善に設定）した Post-hoc 感度分析の結果では、ベリムマブの一貫した

確実な治療効果が確認され、10 mg/kg-iv 群の 76 週時の解析を含めた複数の時点で統計学的に有意な効果を示した。52 週時までのステロイドの減量及び SLE flare に対するベリムマブの良好な効果は 76 週時まで持続した。抗 dsDNA 抗体及び補体の正常化や B 細胞サブセットの減少等、バイオマーカーに対するベリムマブの治療効果は 76 週間にわたり、維持又は改善された。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。更に、試験期間を渡ってステロイドを減量でき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で高く、ステロイドの増量を必要とした被験者の割合は低かった。

第 III 相試験で示された長期有効性は、長期継続投与試験からも裏付けられている（ただし、継続投与試験では比較対照群は設定していない）。BEL112233 試験（最長で 7 年以上投与、2.7.3.3.2.4.1.）及び BEL112626 試験（最長で 11 年以上投与、2.7.3.3.2.4.3.）では更に長期間にわたって有効性及びバイオマーカーを観察しており、ベリムマブの効果の維持が確認されている。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.）。

以上の結果から、長期投与においてもベリムマブの有効性の持続性（臨床的及び血清学的な疾患活動性の低下、SLE flare の抑制、ステロイドの減量効果）が確認された。ベリムマブの耐薬性は認められていない。

2.7.3.6. 付録

2.7.3.6.1. 臨床的有効性及び安全性試験の要約

2.7.3.6.2. 主要な有効性試験の結果の要約

2.7.3.6.3. バイオマーカーのベースラインからの変化率の推移

2.7.3.6.4. 本文中に含めない有効性の結果