ベンリスタ皮下注 200mg オートインジェクター
ベンリスタ皮下注 200mg シリンジ
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はグラクソ・スミスクライン株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

グラクソ・スミスクライン株式会社

1.5. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1. 起原又は発見の経緯

ベリムマブ（遺伝子組換え）（以下、ベリムマブ）は、可溶型 B リンパ球刺激因子［BLyS、別名：B cell activating factor belonging to the TNF family（BAFF）及び TNFSF13B］に選択的に結合し、その活性を阻害する[Baker, 2003]ヒト型免疫グロブリン G1λ（IgG1λ）モノクローナル抗体である。

BLyS は SLE 及びその他の自己免疫疾患患者で過剰発現しており[Cheema, 2001; Daridon, 2009; Groom, 2002; Mariette, 2003; Zhang, 2001]、恒常的に BLyS を過剰発現するトランスジェニックマウスは自己免疫疾患様の症状を示す[Khare, 2000; Mackay, 1999]。

2 年間にわたって全身性エリテマトーデス（SLE）患者の病態をモニターした結果、血清中 BLyS 濃度はループス疾患活動性及び抗二本鎖 DNA（抗 dsDNA）抗体価の上昇と相関性を示しており、血清中 BLyS 濃度の上昇から疾患活動性の悪化が予測された[Petri, 2008]。また、血清中 BLyS 濃度が高いと、将来的に臨床的に重大な増悪の発現リスクが増大することも明らかにされている[Petri, 2013]。これらの非臨床及び臨床の知見から、BLyS は SLE の病態形成及び疾患活動性に重要な役割を果たすことが示され、BLyS の活性を阻害するベリムマブは SLE の治療薬として期待される。

ベリムマブは、Human Genome Science（HGS）社によって、自己免疫疾患における B 細胞活性の抑制を目的としたモノクローナル抗体として開発が進められた。ベリムマブに関する臨床試験は GlaxoSmithKline 社（GSK 本社）が実施しているが、一部の臨床試験は GSK 本社の完全子会社である HGS 社に全面的に委託されている。

1.5.2. 開発の経緯

ベリムマブは点滴静注用（IV）製剤から開発に着手したが、SLE 患者への治療の選択肢を広げるため、IV 製剤に加えて皮下注用（SC）製剤を開発した。

ベリムマブの SC 製剤は単回使用の無菌の液剤であり、2 種類の製剤を開発した。一つは薬液の充てんされたプレフィルドシリンジを安全装置と組み合わせた安全装置付きシリンジ製剤（PFS）であり、もう一つは、同じプレフィルドシリンジをペン型の注入器と組み合わせたオートインジェクター製剤（AI）である。両剤のプレフィルドシリンジは同一であり、薬液 1 mL 中にベリムマブとして 200 mg 含有する。

1.5.2.1. 海外における開発経緯

ベリムマブの非臨床試験は 2000 年より開始し、薬理、薬物動態及び毒性評価を行った。

海外では、2002 年より米国で実施した第 I 相試験（LBSL01 試験）で SLE 患者 70 例を対象にベリムマブ 1～20 mg/kg 静脈内投与時の安全性、忍容性等を検討した。

その後、IV 製剤について、2003 年より米国及びカナダで、SLE 患者 449 例を対象とした第 II 相試験（LBSL02 試験）を実施した。2007 年より開始した第 III 相試験［BEL110751 試験（19 ヵ国、SLE 患者 819 例）及び BEL110752 試験（13 ヵ国、SLE 患者 865 例）］の結果より、ベリムマブ 10 mg/kg 静脈内投与時の有効性及び安全性が確認されたことから、成人

の SLE 患者に対する適応で、2010 年 3 月に米国及び欧州で IV 製剤の承認申請を行った。現在、IV 製剤は、米国（2011 年 3 月承認）及び欧州（2011 年 7 月承認）を含む 70 ヵ国以上で承認、市販されている（2017 年 6 月時点）。

SC 製剤については、2011 年にベリムマブ 200 又は 240 mg を単回又は反復皮下投与した時の絶対的バイオアベイラビリティを評価した第 I 相試験（BEL114448 試験：参考資料）を実施後、2011 年より開始した第 III 相国際共同治験（BEL112341 試験）では、日本を含む世界 30 ヵ国の SLE 患者に PFS を用いてベリムマブ 200 mg を 51 週間、週 1 回皮下投与した時の有効性、安全性及び薬物動態を評価した。本試験では、PFS を用いてトレーニング（医療従事者による観察下での自己投与を含む）を受けた被験者が自ら治験薬を皮下投与した。その結果、有効性の主要評価項目でベリムマブ 200 mg のプラセボに対する優越性が検証され、有効性及びバイオマーカーの成績は IV 製剤を用いた海外の第 III 相試験成績（BEL110751 試験及び BEL110752 試験）と、安全性の成績は海外の第 II 相及び第 III 相試験成績（LBSL02 試験、BEL110751 試験、BEL110752 試験）とも類似していた。

PFS に比べてより簡便な投与が期待される AI の開発にあたり、2013 年より AI 又は PFS を用いて、ベリムマブを大腿部及び腹部に皮下投与したときの相対的バイオアベイラビリティを評価する第 I 相試験（BEL117100 試験）を実施した。その結果、AI と PFS は生物学的に同等であった（BEL117100 試験）。また、2014 年より実施した 200339 試験では、AI を用いて被験者が自ら皮下投与した際の AI の適切性、操作性及び信頼性も確認された。

以上のことから、米国及び欧州では、2016 年 9 月にベリムマブ SC 製剤として 2 製剤（PFS 及び AI）の承認申請を行った。なお、欧州では [redacted] 年 [redacted] 月現在審査中であり、米国では 2017 年 7 月に承認された。

1.5.2.2. 日本における開発経緯

[redacted] 年より実施した IV 製剤の第 III 相国際共同治験（BEL113750 試験）では、日本、中国及び韓国において、標準的な治療を受けており、自己抗体陽性で疾患活動性がある SLE 患者を対象として、ベリムマブ（10 mg/kg）又はプラセボを 0、14 及び 28 日目、それ以降は 28 日ごとに 48 週間静脈内投与した時の有効性及び安全性を評価しており、SC 製剤の臨床データパッケージに利用した。

SC 製剤については、[redacted] 年より日本人健康成人男性を対象とした BEL116119 試験（第 I 相試験）を実施した結果、ベリムマブ 200 mg を皮下又は静脈内投与した時の安全性及び忍容性は良好であり、絶対的バイオアベイラビリティ（77.5%）は BEL114448 試験における外国人健康成人の絶対的バイオアベイラビリティ（73.5-81.8%）と同程度であった。

前述の BEL112341 試験（第 III 相試験）に [redacted] 年より日本からも参加し、SLE 患者に PFS を用いてベリムマブ 200 mg を 51 週間、週 1 回皮下投与した時の有効性、安全性及び薬物動態を評価した。その結果、日本人集団では、安全性、薬物動態及びバイオマーカーは全体集団と同様の傾向が示された。有効性では、日本人集団において投与群間の背景因子に不均衡が認められたため、全体集団の主解析と同様、背景因子を調節した解析結果により、全体集団と同様の傾向が確認できた。本試験では国毎の層別化を設定しなかったため、少数例の組み入れであった日本人集団の投与群間でのベースライン時の疾患活動性に不均衡が生じ

た。更に、BEL113750 試験では、全般的に BEL112341 試験と IV 製剤の第 III 相試験（BEL110751 試験及び BEL110752 試験）と一致した結果が得られており、全体集団と日本人集団の間で一貫性が認められた。従って、日本人 SLE 患者にベリムマブ 10 mg/kg を静脈内投与した時の有効性が示されているが、ベリムマブ 200 mg 皮下投与についても同様に日本人 SLE 患者における有効性が期待できると考える。

[redacted] 年には、SC 製剤の[redacted]（[redacted]、[redacted]、及び[redacted]等）について助言を得るため、医薬品医療機器総合機構（以下、機構）と医薬品[redacted]相談（P3861、平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）を行い、助言を得た。

また、[redacted] 年に、BEL112341 試験における日本人 SLE 患者に対してベリムマブ 200 mg を皮下投与した際の有効性評価の妥当性について助言を得るため、機構と医薬品[redacted]相談（P4075、平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに書面にて実施）を行った。機構より、[redacted]との助言を得た。[redacted]相談で得られた助言を踏まえ、本申請資料を作成した。

日本人における AI を用いた臨床試験はこれまでに実施されていないが、海外における PFS と AI の同等性試験成績、国内外の IV 製剤及び PFS を用いた臨床試験成績及び AI の適正使用を評価した臨床試験成績から、日本人においても AI でベリムマブ 200 mg を在宅自己投与した時の有効性及び安全性は期待できると考える。

上述の SLE 患者を対象とした第 III 相国際共同治験において、臨床的に意義のある有効性が証明され、良好な安全性及び忍容性プロファイルが示されたと考えることから、今般、日本においてベリムマブ SC 製剤（ベンリスタ皮下注 200mg オートインジェクター及び同皮下注 200mg シリンジ）の製造販売承認申請を行うものである。

開発の経緯図を図 1.5-1 に示す。

なお、起原又発見の経緯及び開発の経緯等のうち、当該内容が第 2 部に記載できる場合には、第 2 部での当該内容の記載場所を表 1.5-1 に示し、第 1 部（5）における記載を省略する。

表 1.5-1　第 1 部（5）に関する内容の第 2 部における記載場所

第 1 部（5）に記載を省略した内容	第 2 部での記載場所
全身性エリテマトーデス（SLE）の病態及び疫学、診断と治療法、アンメット・メディカルニーズ	2.5.1.1. 全身性エリテマトーデス（SLE）について 2.5.1.2. SLE の診断と治療法 2.5.1.3. SLE に対するアンメット・メディカルニーズ
本剤の概略	2.5.1.4. ベリムマブの概略
製剤開発	2.3.P.2. 製剤開発の経緯
非臨床試験	2.4. 非臨床概括評価
承認申請に用いる臨床データパッケージ	表 2.5.1-2 日本の SC 製剤の臨床データパッケージ
治験相談	2.5.1.5.3. 規制当局による助言
特徴及び有用性	2.5.6. ベネフィットとリスクに関する結論
申請効能以外の開発	2.5.1.6. その他の臨床試験

試験項目／試験番号		
品質に関する試験		
薬理	薬効を裏付ける試験	
	副次的薬理試験	
ADME	薬物動態試験	
毒性	反復投与毒性試験	
	生殖発生毒性試験	
	局所刺激性試験	
	その他の毒性試験	
第 I 相試験	BEL116119 試験	IV PFS
	BEL117100 試験	AI PFS
第 II 相試験	LBSL02 試験	IV
	200339 試験	AI
第 III 相試験	BEL110751 試験	IV
	BEL110752 試験	IV
	BEL113750 試験 （二重盲検期）	IV
	BEL114333 試験	IV
	BEL112341 試験 （二重盲検期）	PFS

IV 製剤：点滴静注用製剤、AI：皮下注用オートインジェクター製剤、PFS：皮下注用プレフィルドシリンジ製剤

図 1.5-1　　開発の経緯図

Aug 16 2017 09:11:41

1.5.3. 参考文献

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

Cheema GS, Roschke V, Hilbert DM, et al. Elevated serum B lymphocyte stimulator levels in patients with systemic immune-based rheumatic diseases. Arthritis Rheum. 2001;44(6):1313-19.

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

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

Khare SD, Sarosi I, Xia X-Z, et al. Severe B cell hyperplasia and autoimmune disease in TALL-1 transgenic mice. Proc Natl Acad Sci USA. 2000;97(7):3370-5.

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

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

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

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

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

1.6. 外国における使用状況等に関する資料

ベリムマブ（遺伝子組換え）（以下、ベリムマブ）皮下注製剤は、米国及び欧州において2016 年 9 月に全身性エリテマトーデスの治療薬として承認申請された。米国では 2017 年 7 月に承認され、欧州では [redacted] 年 [redacted] 月現在審査中である。米国における本剤の承認状況を表 1.6-1、欧州における本剤の承認申請状況を表 1.6-2 に示す。

なお、ベリムマブ点滴静注用製剤は欧米を含む 70 ヵ国以上で承認されている（2017 年 6 月現在）。

また本項では、以下の資料を添付した。

1.6.1 企業中核データシート（COMPANY CORE DATASHEET）の原文

1.6.2 米国における添付文書の原文及び和訳

表 1.6-1 米国における本剤の承認状況（2017 年 7 月現在）

国名	販売名	承認年月	効能・効果及び用法・用量（該当箇所抜粋）
米国	BENLYSTA (belimumab) injection, for subcutaneous use	2017 年 7 月	効能・効果： BENLYSTA（ベリムマブ）は、標準治療を受けている自己抗体陽性の活動性全身性エリテマトーデス（SLE）の成人患者の治療を適応とする。 用法・用量： 推奨投与方法は、200 mg を週 1 回、腹部又は大腿部に皮下注投与することである。皮下投与量は体重に基づかない。 BENLYSTA の静脈内投与から皮下投与に移行する場合は、初回の皮下投与は最後の静脈内投与の 1～4 週間後とする。

表 1.6-2 欧州における本剤の承認申請状況（2017 年 7 月現在）

国名	販売名（案）	申請年月	効能・効果及び用法・用量（案）（該当箇所抜粋）
欧州	Benlysta 200 mg solution for injection in pre-filled pen Benlysta 200 mg solution for injection in pre-filled syringe	2016 年 9 月	効能・効果（案）： Benlysta is indicated as add-on therapy in adult patients with active, autoantibody-positive systemic lupus erythematosus (SLE) with a high degree of disease activity (e.g positive anti-dsDNA and low complement) despite standard therapy. 用法・用量（案）： The recommended dose is 200 mg once weekly, administered subcutaneously. Dosing is not based on weight. The patient’s condition should be evaluated continuously. Discontinuation of treatment with Benlysta should be considered if there is no improvement in disease control after 6 months of treatment.

1

2 # GLOBAL DATASHEET

3 # Belimumab

4

5

Nov 25 2016 14:53:15

[redacted]

＊2～53頁を削除

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use BENLYSTA safely and effectively. See full prescribing information for BENLYSTA.

BENLYSTA (belimumab) for injection, for intravenous use
BENLYSTA (belimumab) injection, for subcutaneous use

Initial U.S. Approval: 2011

RECENT MAJOR CHANGES

Dosage and Administration, Subcutaneous Dosing Instructions (2, 2.2)	07/2017
Warnings and Precautions (5)	07/2017

INDICATIONS AND USAGE

BENLYSTA is a B-lymphocyte stimulator (BLyS)-specific inhibitor indicated for the treatment of adult patients with active, autoantibody-positive, systemic lupus erythematosus who are receiving standard therapy. (1)

Limitations of Use: The efficacy of BENLYSTA has not been evaluated in patients with severe active lupus nephritis or severe active central nervous system lupus. BENLYSTA has not been studied in combination with other biologics or intravenous cyclophosphamide. Use of BENLYSTA is not recommended in these situations. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Intravenous Administration
- 10 mg/kg at 2-week intervals for the first 3 doses and at 4-week intervals thereafter. Reconstitute, dilute, and administer as an intravenous infusion over a period of 1 hour. (2.1)
- Consider administering premedication for prophylaxis against infusion reactions and hypersensitivity reactions. (2.1)

Subcutaneous Administration
- 200 mg once weekly. (2.2)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Intravenous Infusion
For Injection: 120 mg or 400 mg lyophilized powder in single-dose vials for reconstitution and dilution prior to intravenous infusion. (3)
Subcutaneous Injection
Injection: 200 mg/mL single-dose prefilled autoinjector or single-dose prefilled syringe. (3)

CONTRAINDICATIONS

Previous anaphylaxis to belimumab. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Mortality: There were more deaths reported with BENLYSTA than with placebo during the controlled period of clinical trials. (5.1)
- Serious Infections: Serious and sometimes fatal infections have been reported in patients receiving immunosuppressive agents, including BENLYSTA. Use with caution in patients with severe or chronic infections. Consider interrupting therapy with BENLYSTA if patients develop a new infection during treatment with BENLYSTA. (5.2)
- Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML): Patients presenting with new-onset or deteriorating neurological signs and symptoms should be evaluated for PML by an appropriate specialist. If PML is confirmed, consider discontinuation of immunosuppressant therapy, including BENLYSTA. (5.2)
- Hypersensitivity Reactions, including Anaphylaxis: Serious and fatal reactions have been reported. BENLYSTA for intravenous use should be administered by healthcare providers prepared to manage anaphylaxis. Monitor patients during and for an appropriate period of time after intravenous administration of BENLYSTA. (2.1, 5.3)
- Depression: Depression and suicidality have been reported in trials with BENLYSTA. Patients should be instructed to contact their healthcare provider if they experience new or worsening depression, suicidal thoughts, or other mood changes. (5.5)
- Immunization: Live vaccines should not be given concurrently with BENLYSTA. (5.7)

ADVERSE REACTIONS

- Common adverse reactions (≥5%): nausea, diarrhea, pyrexia, nasopharyngitis, bronchitis, insomnia, pain in extremity, depression, migraine, pharyngitis, and injection site reactions (subcutaneous administration). (6.1, 6.2)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact GlaxoSmithKline at 1-877-423-6597 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 07/2017

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Intravenous Preparation and Dosing Instructions
2.2 Subcutaneous Dosing Instructions
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Mortality
5.2 Serious Infections
5.3 Hypersensitivity Reactions, including Anaphylaxis
5.4 Infusion Reactions
5.5 Depression
5.6 Malignancy
5.7 Immunization
5.8 Concomitant Use with Other Biologic Therapies or Intravenous Cyclophosphamide
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience with Intravenous Administration
6.2 Clinical Trials Experience with Subcutaneous Administration
6.3 Postmarketing Experience
6.4 Immunogenicity
7 DRUG INTERACTIONS
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females and Males of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Renal Impairment
8.7 Hepatic Impairment
8.8 Racial Groups
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Clinical Trials Experience with Intravenous Administration
14.2 Clinical Trials Experience with Subcutaneous Administration
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
16.1 Intravenous Infusion
16.2 Subcutaneous Injection
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

Aug 22 2017 11:48:56

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

BENLYSTA (belimumab) is indicated for the treatment of adult patients with active, autoantibody-positive, systemic lupus erythematosus (SLE) who are receiving standard therapy.

Limitations of Use

The efficacy of BENLYSTA has not been evaluated in patients with severe active lupus nephritis or severe active central nervous system lupus. BENLYSTA has not been studied in combination with other biologics or intravenous cyclophosphamide. Use of BENLYSTA is not recommended in these situations.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

BENLYSTA may be administered as an intravenous infusion or as a subcutaneous injection. Vials are intended for intravenous use only (not for subcutaneous use) and autoinjectors and prefilled syringes are intended for subcutaneous use only (not for intravenous use).

2.1 Intravenous Preparation and Dosing Instructions

Recommended Intravenous Dosage Regimen

BENLYSTA for intravenous use must be reconstituted and diluted prior to administration. Do not administer as an intravenous push or bolus.

The recommended intravenous dosage regimen is 10 mg/kg at 2-week intervals for the first 3 doses and at 4-week intervals thereafter. Reconstitute, dilute, and administer as an intravenous infusion over a period of 1 hour. The infusion rate may be slowed or interrupted if the patient develops an infusion reaction. The infusion must be discontinued immediately if the patient experiences a serious hypersensitivity reaction *[see Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.3)]*.

Premedication Recommendations prior to Intravenous Use

Prior to intravenous dosing with BENLYSTA, consider administering premedication for prophylaxis against infusion reactions and hypersensitivity reactions *[see Warnings and Precautions (5.3, 5.4), Adverse Reactions (6.1)]*.

Preparation of Intravenous Solutions

BENLYSTA for intravenous use is provided as a lyophilized powder in a single-dose vial and should be reconstituted and diluted by a healthcare professional using aseptic technique as follows. Use of a 21- to 25-gauge needle is recommended when piercing the vial stopper for reconstitution and dilution.

Aug 22 2017 11:48:56

Reconstitution Instructions for Intravenous Use:

1. Remove the vial of BENLYSTA from the refrigerator and allow to stand for 10 to 15 minutes for the vial to reach room temperature.
2. Reconstitute the BENLYSTA powder with Sterile Water for Injection, USP, as follows. The reconstituted solution will contain a concentration of 80 mg/mL belimumab.
   - Reconstitute the 120-mg vial with 1.5 mL Sterile Water for Injection, USP.
   - Reconstitute the 400-mg vial with 4.8 mL Sterile Water for Injection, USP.
3. The stream of sterile water should be directed toward the side of the vial to minimize foaming. Gently swirl the vial for 60 seconds. Allow the vial to sit at room temperature during reconstitution, gently swirling the vial for 60 seconds every 5 minutes until the powder is dissolved. *Do not shake.* Reconstitution is typically complete within 10 to 15 minutes after the sterile water has been added, but it may take up to 30 minutes. Protect the reconstituted solution from sunlight.
4. If a mechanical reconstitution device (swirler) is used to reconstitute BENLYSTA, it should not exceed 500 rpm and the vial swirled for no longer than 30 minutes.
5. Once reconstitution is complete, the solution should be opalescent and colorless to pale yellow, and without particles. Small air bubbles, however, are expected and acceptable.

Dilution Instructions for Intravenous Use:

6. Dextrose intravenous solutions are incompatible with BENLYSTA. BENLYSTA should only be diluted in 0.9% Sodium Chloride Injection, USP (normal saline), 0.45% Sodium Chloride Injection, USP (half-normal saline), or Lactated Ringer's Injection, USP to a volume of 250 mL for intravenous infusion. From a 250-mL infusion bag or bottle of normal saline, half-normal saline, or Lactated Ringer's Injection, withdraw and discard a volume equal to the volume of the reconstituted solution of BENLYSTA required for the patient's dose. Then add the required volume of the reconstituted solution of BENLYSTA into the infusion bag or bottle. Gently invert the bag or bottle to mix the solution. Any unused solution in the vials must be discarded.
7. Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. Discard the solution if any particulate matter or discoloration is observed.
8. The reconstituted solution of BENLYSTA, if not used immediately, should be stored protected from direct sunlight and refrigerated at 2° to 8°C (36° to 46°F). Solutions of BENLYSTA diluted in normal saline, half-normal saline, or Lactated Ringer's Injection may be stored at 2° to 8°C (36° to 46°F) or room temperature. The total time from reconstitution of BENLYSTA to completion of infusion should not exceed 8 hours.
9. No incompatibilities between BENLYSTA and polyvinylchloride or polyolefin bags have

Aug 22 2017 11:48:56

been observed.

Administration Instructions for Intravenous Use

1. The diluted solution of BENLYSTA should be administered by intravenous infusion over a period of 1 hour.
2. BENLYSTA should be administered by healthcare providers prepared to manage anaphylaxis *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.
3. BENLYSTA should not be infused concomitantly in the same intravenous line with other agents. No physical or biochemical compatibility studies have been conducted to evaluate the coadministration of BENLYSTA with other agents.

2.2 Subcutaneous Dosing Instructions

Recommended Subcutaneous Dosage Regimen

The recommended dosage is 200 mg once weekly given as a subcutaneous injection in the abdomen or thigh. Subcutaneous dosing is not based on weight.

If transitioning from intravenous therapy with BENLYSTA to subcutaneous administration, administer the first subcutaneous dose 1 to 4 weeks after the last intravenous dose.

Administration Instructions for Subcutaneous Injection

1. It is recommended that the first subcutaneous injection of BENLYSTA should be under the supervision of a healthcare professional. The healthcare provider should provide proper training in subcutaneous technique and education about signs and symptoms of hypersensitivity reactions *[see Warning and Precautions (5.3)]*. A patient may self-inject or the patient caregiver may administer BENLYSTA subcutaneously after the healthcare provider determines it is appropriate.
2. Instruct the patient or patient caregiver to follow the directions for administration provided in the Instructions for Use.
3. Instruct the patient to remove the autoinjector or prefilled syringe from the refrigerator and allow it to sit at room temperature for 30 minutes prior to the subcutaneous injection. Do not warm BENLYSTA in any other way.
4. Prior to administration, instruct the patient or patient caregiver to visually inspect the window of the autoinjector or the prefilled syringe for particulate matter or discoloration. BENLYSTA should be clear to opalescent and colorless to pale yellow. Do not use BENLYSTA if the product exhibits discoloration or particulate matter. Instruct the patient not to use the BENLYSTA autoinjector or prefilled syringe if dropped on a hard surface.
5. When injecting in the same body region, advise the patient to use a different injection site each week; never give injections into areas where the skin is tender, bruised, red, or hard.

Aug 22 2017 11:48:56

6. Instruct the patient to administer BENLYSTA 200 mg once a week, preferably on the same day each week.
7. If a dose is missed, instruct the patient to administer a dose as soon as the patient remembers. Thereafter, the patient can resume dosing on their usual day of administration or start a new weekly schedule from the day that the missed dose was administered. It is not recommended to administer 2 doses on the same day.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Intravenous Infusion

For injection: 120 mg or 400 mg lyophilized powder in single-dose vials for reconstitution and dilution prior to intravenous infusion.

Subcutaneous Injection

Injection: 200 mg/mL as a clear to opalescent, and colorless to pale yellow solution in a single-dose prefilled autoinjector or a single-dose prefilled glass syringe.

4 CONTRAINDICATIONS

BENLYSTA is contraindicated in patients who have had anaphylaxis with belimumab.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Mortality

There were more deaths reported with BENLYSTA than with placebo during the controlled period of the intravenous clinical trials. Out of 2,133 patients in 3 clinical trials, a total of 14 deaths occurred during the placebo-controlled, double-blind treatment periods: 3/675 (0.4%), 5/673 (0.7%), 0/111 (0%), and 6/674 (0.9%) deaths in the groups receiving placebo, BENLYSTA 1 mg/kg, BENLYSTA 4 mg/kg, and BENLYSTA 10 mg/kg, respectively. No single cause of death predominated. Etiologies included infection, cardiovascular disease, and suicide.

In the controlled trial of BENLYSTA administered subcutaneously (N = 836), a total of 5 deaths occurred during the placebo-controlled, double-blind treatment period (0.7% [2/280] of patients receiving placebo and 0.5% [3/556] of patients receiving BENLYSTA). Infection was the most common cause of death.

5.2 Serious Infections

Serious and sometimes fatal infections have been reported in patients receiving immunosuppressive agents, including BENLYSTA. Physicians should exercise caution when considering the use of BENLYSTA in patients with severe or chronic infections. Consider interrupting therapy with BENLYSTA in patients who develop a new infection while undergoing treatment with BENLYSTA and monitor these patients closely.

Aug 22 2017 11:48:56

In the controlled clinical trials of BENLYSTA administered intravenously, the overall incidence of infections was 71% in patients treated with BENLYSTA compared with 67% in patients who received placebo. The most frequent infections (>5% of patients receiving BENLYSTA) were upper respiratory tract infection, urinary tract infection, nasopharyngitis, sinusitis, bronchitis, and influenza. Serious infections occurred in 6.0% of patients treated with BENLYSTA and in 5.2% of patients who received placebo. The most frequent serious infections included pneumonia, urinary tract infection, cellulitis, and bronchitis. Infections leading to discontinuation of treatment occurred in 0.7% of patients receiving BENLYSTA and 1.0% of patients receiving placebo. Infections resulting in death occurred in 0.3% (4/1,458) of patients treated with BENLYSTA and in 0.1% (1/675) of patients receiving placebo.

In the controlled trial of BENLYSTA administered subcutaneously (N = 836), the overall incidence of infections was 55% in patients treated with BENLYSTA compared with 57% in patients who received placebo (serious infections: 4.1% with BENLYSTA and 5.4% with placebo). The most commonly reported infections with BENLYSTA administered subcutaneously were similar to those reported with BENLYSTA administered intravenously.

Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML)

Cases of JC virus-associated PML resulting in neurological deficits, including fatal cases, have been reported in patients with SLE receiving immunosuppressants, including BENLYSTA. Risk factors for PML include treatment with immunosuppressant therapies and impairment of immune function. Consider the diagnosis of PML in any patient presenting with new-onset or deteriorating neurological signs and symptoms and consult with a neurologist or other appropriate specialist as clinically indicated. In patients with confirmed PML, consider stopping immunosuppressant therapy, including BENLYSTA.

5.3 Hypersensitivity Reactions, including Anaphylaxis

Acute hypersensitivity reactions, including anaphylaxis and death, have been reported in association with BENLYSTA. These events generally occurred within hours of the infusion; however, they may occur later. Non-acute hypersensitivity reactions including rash, nausea, fatigue, myalgia, headache, and facial edema, have been reported and typically occurred up to a week following the most recent infusion. Hypersensitivity, including serious reactions, has occurred in patients who have previously tolerated infusions of BENLYSTA. Limited data suggest that patients with a history of multiple drug allergies or significant hypersensitivity may be at increased risk.

In the controlled clinical trials of BENLYSTA administered intravenously, hypersensitivity reactions (occurring on the same day of infusion) were reported in 13% (191/1,458) of patients receiving BENLYSTA and 11% (76/675) of patients receiving placebo. Anaphylaxis was observed in 0.6% (9/1,458) of patients receiving BENLYSTA and 0.4% (3/675) of patients receiving placebo. Manifestations included hypotension, angioedema, urticaria or other rash, pruritus, and dyspnea. Due to overlap in signs and symptoms, it was not possible to distinguish

Aug 22 2017 11:48:56

between hypersensitivity reactions and infusion reactions in all cases *[see Warnings and Precautions (5.4)]*. Some patients (13%) received premedication, which may have mitigated or masked a hypersensitivity response; however, there is insufficient evidence to determine whether premedication diminishes the frequency or severity of hypersensitivity reactions.

BENLYSTA for intravenous use should be administered by healthcare providers prepared to manage anaphylaxis. In the event of a serious reaction, administration of BENLYSTA must be discontinued immediately and appropriate medical therapy administered. Patients should be monitored during and for an appropriate period of time after intravenous administration of BENLYSTA.

In the controlled trial of BENLYSTA administered subcutaneously (N = 836), systemic hypersensitivity reactions were similar to those observed in the intravenous clinical trials.

Patients receiving BENLYSTA should be informed of the signs and symptoms of hypersensitivity reactions and be instructed to seek immediate medical care should a reaction occur.

5.4 Infusion Reactions

In the controlled clinical trials of BENLYSTA administered intravenously, adverse events associated with the infusion (occurring on the same day of the infusion) were reported in 17% (251/1,458) of patients receiving BENLYSTA and 15% (99/675) of patients receiving placebo. Serious infusion reactions (excluding hypersensitivity reactions) were reported in 0.5% of patients receiving BENLYSTA and 0.4% of patients receiving placebo and included bradycardia, myalgia, headache, rash, urticaria, and hypotension. The most common infusion reactions (≥3% of patients receiving BENLYSTA) were headache, nausea, and skin reactions. Due to overlap in signs and symptoms, it was not possible to distinguish between hypersensitivity reactions and infusion reactions in all cases *[see Warnings and Precautions (5.3)]*. Some patients (13%) received premedication, which may have mitigated or masked an infusion reaction; however, there is insufficient evidence to determine whether premedication diminishes the frequency or severity of infusion reactions *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

BENLYSTA for intravenous use should be administered by healthcare providers prepared to manage infusion reactions. The infusion rate may be slowed or interrupted if the patient develops an infusion reaction. Healthcare providers should be aware of the risk of hypersensitivity reactions, which may present as infusion reactions, and monitor patients closely.

5.5 Depression

In the controlled clinical trials of BENLYSTA administered intravenously, psychiatric events were reported more frequently with BENLYSTA (16%) than with placebo (12%), related primarily to depression-related events (6.3% BENLYSTA and 4.7% placebo), insomnia (6.0% BENLYSTA and 5.3% placebo), and anxiety (3.9% BENLYSTA and 2.8% placebo). Serious psychiatric events were reported in 0.8% of patients receiving BENLYSTA (0.6% and 1.2% with

Aug 22 2017 11:48:56

1 and 10 mg/kg, respectively) and 0.4% of patients receiving placebo. Serious depression was reported in 0.4% (6/1,458) of patients receiving BENLYSTA and 0.1% (1/675) of patients receiving placebo. Two suicides (0.1%) were reported in patients receiving BENLYSTA.

In the controlled trial of BENLYSTA administered subcutaneously (N = 836), psychiatric events were reported in 6% of patients treated with BENLYSTA and in 11% of patients who received placebo. Depression-related events were reported in 2.7% of patients receiving BENLYSTA and 3.6% of patients receiving placebo. Serious psychiatric events were reported in 0.2% of patients receiving BENLYSTA and in no patients receiving placebo. There were no serious depression-related events or suicides reported in either group.

The majority of patients who reported serious depression or suicidal behavior had a history of depression or other serious psychiatric disorders and most were receiving psychoactive medications. It is unknown if treatment with BENLYSTA is associated with increased risk for these events.

Patients receiving BENLYSTA should be instructed to contact their healthcare provider if they experience new or worsening depression, suicidal thoughts, or other mood changes.

5.6 Malignancy

The impact of treatment with BENLYSTA on the development of malignancies is not known.

In the controlled clinical trials of BENLYSTA administered intravenously, malignancies (including non-melanoma skin cancers) were reported in 0.4% of patients receiving BENLYSTA and 0.4% of patients receiving placebo. In the intravenous controlled clinical trials, malignancies, excluding non-melanoma skin cancers, were observed in 0.2% (3/1,458) and 0.3% (2/675) of patients receiving BENLYSTA and placebo, respectively. In the controlled clinical trial of BENLYSTA administered subcutaneously (N = 836), the data were similar. The mechanism of action of BENLYSTA could increase the risk for the development of malignancies.

5.7 Immunization

Live vaccines should not be given for 30 days before or concurrently with BENLYSTA as clinical safety has not been established. No data are available on the secondary transmission of infection from persons receiving live vaccines to patients receiving BENLYSTA or the effect of BENLYSTA on new immunizations. Because of its mechanism of action, BENLYSTA may interfere with the response to immunizations.

5.8 Concomitant Use with Other Biologic Therapies or Intravenous Cyclophosphamide

BENLYSTA has not been studied in combination with other biologic therapies, including B-cell targeted therapies, or intravenous cyclophosphamide. Therefore, use of BENLYSTA is not recommended in combination with biologic therapies or intravenous cyclophosphamide.

Aug 22 2017 11:48:56

6 ADVERSE REACTIONS

The following have been observed with BENLYSTA and are discussed in detail in the Warnings and Precautions section:

- **Mortality** *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- **Serious Infections** *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- **Hypersensitivity Reactions, including Anaphylaxis** *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- **Infusion Reactions** *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- **Depression** *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- **Malignancy** *[see Warnings and Precautions (5.6)]*

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared with rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

6.1 Clinical Trials Experience with Intravenous Administration

The data described below reflect exposure to BENLYSTA administered intravenously plus standard therapy compared with placebo plus standard therapy in 2,133 patients in 3 controlled trials. Patients received BENLYSTA plus standard therapy at doses of 1 mg/kg (n = 673), 4 mg/kg (n = 111; Trial 1 only), or 10 mg/kg (n = 674), or placebo plus standard therapy (n = 675) intravenously over a 1-hour period on Days 0, 14, 28, and then every 28 days. In 2 of the trials (Trial 1 and Trial 3), treatment was given for 48 weeks, while in the other trial (Trial 2) treatment was given for 72 weeks *[see Clinical Studies (14.1)]*. Because there was no apparent dose-related increase in the majority of adverse events observed with BENLYSTA, the safety data summarized below are presented for the 3 intravenous doses pooled, unless otherwise indicated; the adverse reaction table displays the results for the recommended intravenous dose of 10 mg/kg compared with placebo.

The population had a mean age of 39 years (range: 18 to 75), 94% were female, and 52% were white. In these trials, 93% of patients treated with BENLYSTA plus standard therapy reported an adverse event compared with 92% treated with placebo plus standard therapy.

The most common serious adverse events were serious infections (6.0% and 5.2% in the groups receiving BENLYSTA and placebo plus standard therapy, respectively), some of which were fatal *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

The most commonly reported adverse events, occurring in ≥5% of patients in clinical trials were nausea, diarrhea, pyrexia, nasopharyngitis, bronchitis, insomnia, pain in extremity, depression, migraine, and pharyngitis.

The proportion of patients who discontinued treatment due to any adverse reaction during the controlled clinical trials was 6.2% for patients receiving BENLYSTA plus standard therapy and

Aug 22 2017 11:48:56

7.1% for patients receiving placebo plus standard therapy. The most common adverse reactions resulting in discontinuation of treatment (≥1% of patients receiving BENLYSTA or placebo) were infusion reactions (1.6% BENLYSTA and 0.9% placebo), lupus nephritis (0.7% BENLYSTA and 1.2% placebo), and infections (0.7% BENLYSTA and 1.0% placebo).

Table 1 lists adverse reactions, regardless of causality, occurring in at least 3% of patients with SLE who received BENLYSTA 10 mg/kg plus standard therapy and at an incidence at least 1% greater than that observed with placebo plus standard therapy in the 3 controlled studies.

Table 1. Incidence of Adverse Reactions Occurring in at Least 3% of Patients Treated with BENLYSTA 10 mg/kg plus Standard Therapy and at Least 1% More Frequently than in Patients Receiving Placebo plus Standard Therapy

Preferred Term	BENLYSTA 10 mg/kg + Standard Therapy (n = 674) %	Placebo + Standard Therapy (n = 675) %
Nausea	15	12
Diarrhea	12	9
Pyrexia	10	8
Nasopharyngitis	9	7
Bronchitis	9	5
Insomnia	7	5
Pain in extremity	6	4
Depression	5	4
Migraine	5	4
Pharyngitis	5	3
Cystitis	4	3
Leukopenia	4	2
Gastroenteritis viral	3	1

6.2 Clinical Trials Experience with Subcutaneous Administration

The data described below reflect exposure to BENLYSTA administered subcutaneously plus standard therapy compared with placebo plus standard therapy in 836 patients in a controlled trial (Trial 4). In addition to standard therapy, patients received BENLYSTA 200 mg (n = 556) or placebo (n = 280) (2:1 randomization) once weekly for up to 52 weeks *[see Clinical Studies (14.2)]*.

The overall population had a mean age of 39 years (range: 18 to 77), 94% were female, and 60% were white. In the trial, 81% of patients treated with BENLYSTA plus standard therapy reported

Aug 22 2017 11:48:56

an adverse event compared with 84% treated with placebo plus standard therapy. The proportion of patients who discontinued treatment due to any adverse reaction during the controlled clinical trial was 7.2% of patients receiving BENLYSTA plus standard therapy and 8.9% of patients receiving placebo plus standard therapy.

The safety profile observed for BENLYSTA administered subcutaneously plus standard therapy was consistent with the known safety profile of BENLYSTA administered intravenously plus standard therapy, with the exception of local injection site reactions.

Injection Site Reactions

In the clinical study for BENLYSTA administered subcutaneously, the frequency of injection site reactions was 6.1% (34/556) for patients receiving BENLYSTA plus standard therapy and 2.5% (7/280) for patients receiving placebo plus standard therapy. These injection site reactions (most commonly pain, erythema, hematoma, pruritus, and induration) were mild to moderate in severity. The majority (94%) did not necessitate discontinuation of treatment.

6.3 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during postapproval use of BENLYSTA. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

- Fatal anaphylaxis *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

6.4 Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is potential for immunogenicity. The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to belimumab with the incidence of antibodies in other studies or to other products may be misleading.

In Trials 2 and 3 (intravenous dosing), anti-belimumab antibodies were detected in 4 of 563 (0.7%) patients receiving BENLYSTA 10 mg/kg and in 27 of 559 (4.8%) patients receiving BENLYSTA 1 mg/kg. The reported frequency for the group receiving 10 mg/kg may underestimate the actual frequency due to lower assay sensitivity in the presence of high drug concentrations. Neutralizing antibodies were detected in 3 patients receiving BENLYSTA 1 mg/kg. Three patients with anti-belimumab antibodies experienced mild infusion reactions of nausea, erythematous rash, pruritus, eyelid edema, headache, and dyspnea; none of the reactions was life-threatening. In Trial 4 (subcutaneous dosing), there was no formation of anti-belimumab antibodies in 556 patients receiving BENLYSTA 200 mg during the 52-week placebo-controlled period. The clinical relevance of the presence of anti-belimumab antibodies is not known.

Aug 22 2017 11:48:56

The data reflect the percentage of patients whose test results were positive for antibodies to belimumab in specific assays.

7 DRUG INTERACTIONS

Formal drug interaction studies have not been performed with BENLYSTA. In clinical trials of patients with SLE, BENLYSTA was administered concomitantly with other drugs, including corticosteroids, antimalarials, immunomodulatory and immunosuppressive agents (including azathioprine, methotrexate, and mycophenolate), angiotensin pathway antihypertensives, HMG-CoA reductase inhibitors (statins), and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) without evidence of a clinically meaningful effect of these concomitant medications on belimumab pharmacokinetics. The effect of belimumab on the pharmacokinetics of other drugs has not been evaluated *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Exposure Registry

There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to BENLYSTA during pregnancy. Healthcare professionals are encouraged to register patients by calling 1-877-681-6296.

Risk Summary

Limited data on use of BENLYSTA in pregnant women, from observational studies, published case reports, and postmarketing surveillance, are insufficient to determine whether there is a drug-associated risk for major birth defects or miscarriage. There are risks to the mother and fetus associated with SLE *[see Clinical Considerations]*. Monoclonal antibodies, such as belimumab, are actively transported across the placenta during the third trimester of pregnancy and may affect immune response in the in utero-exposed infant *[see Clinical Considerations]*. In an animal combined embryo-fetal and pre- and post-natal development study with monkeys that received belimumab by intravenous administration, there was no evidence of embryotoxicity or fetal malformations with exposures approximately 9 times (based on intravenous administration) and 20 times (based on subcutaneous administration) the exposure at the maximum recommended human dose (MRHD). Belimumab-related findings in monkey fetuses and/or infants included reductions of B-cell counts, reductions in the density of lymphoid tissue B-lymphocytes in the spleen and lymph nodes, and altered IgG and IgM titers. The no-adverse-effect-level (NOAEL) was not identified for these findings; however, they were reversible within 3 to 12 months after the drug was discontinued *[see Data]*. Based on animal data and the mechanism of action of belimumab, the immune system in infants of treated mothers may be adversely affected. It is unknown, based on available data, whether immune effects, if identified, are reversible *[see Clinical Pharmacology (12.1)]*.

Aug 22 2017 11:48:56

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-Associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk: Pregnant women with SLE are at increased risk of adverse pregnancy outcomes, including worsening of the underlying disease, premature birth, spontaneous abortion, and intrauterine growth restriction. Maternal lupus nephritis increases the risk of hypertension and preeclampsia/eclampsia. Passage of maternal anti-phospholipid antibodies across the placenta may result in adverse neonatal outcomes, including neonatal lupus and congenital heart block.

Fetal/Neonatal Adverse Reactions: Monoclonal antibodies are increasingly transported across the placenta as pregnancy progresses, with the largest amount transferred during the third trimester. Risks and benefits should be considered prior to administering live or live-attenuated vaccines to infants exposed to BENLYSTA in utero. Monitor an infant of a treated mother for B-cell reduction and other immune dysfunction *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

Data

Animal Data: In a combined embryo-fetal and pre- and post-natal development study, pregnant cynomolgus monkeys received belimumab at intravenous doses of 0, 5, or 150 mg/kg every 2 weeks from confirmation of pregnancy at Gestation Days (GD) 20 to 22, throughout the period of organogenesis (up to approximately GD 50), and continuing to either the day of scheduled cesarean section (GD 150 [late third trimester]) or the day of parturition. There was no evidence of maternal toxicity, embryotoxicity, or teratogenicity at exposure approximately 9 times the MRHD of 10 mg/kg intravenously or 20 times the MRHD of 200 mg subcutaneously (on an AUC basis with maternal animal intravenous doses up to 150 mg/kg). Belimumab-related findings in mothers included reductions of immature and mature B-cell counts and in fetuses and/or infants included reductions of immature and mature B-cell counts, reductions in the density of lymphoid tissue B-lymphocytes in the spleen and lymph nodes, reduced spleen weights, increased IgG titers, and reduced IgM titers. B-cell counts in infant monkeys exposed to belimumab in utero recovered by 3 months of age and in mothers after 1 year. IgG and IgM levels in infant monkeys recovered by 6 months of age and the reductions in B-lymphocytes in the lymph nodes and spleen were reversed by 1 year of age. Belimumab crossed the placenta, as it was detected in fetal cord blood and amniotic fluid on GD 150.

8.2 Lactation

Risk Summary

No information is available on the presence of belimumab in human milk, the effects of the drug on the breastfed infant, or the effects of the drug on milk production. Belimumab was detected in

Aug 22 2017 11:48:56

the milk of cynomolgus monkeys; however, due to species-specific differences in lactation physiology, animal data may not predict drug levels in human milk. Maternal IgG is known to be present in human milk. If belimumab is transferred into human milk, the effects of local exposure in the gastrointestinal tract and potential limited systemic exposure in the infant to belimumab are unknown. The lack of clinical data during lactation precludes clear determination of the risk of BENLYSTA to an infant during lactation; therefore, the developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for BENLYSTA, and any potential adverse effects on the breastfed child from BENLYSTA or from the underlying maternal condition.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Contraception

Following an assessment of benefit versus risk, if prevention of pregnancy is warranted, females of reproductive potential should use effective contraception during treatment and for at least 4 months after the final treatment.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of BENLYSTA have not been established in children.

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of BENLYSTA did not include sufficient numbers of subjects aged 65 or older to determine whether they respond differently from younger subjects. Use with caution in elderly patients.

8.6 Renal Impairment

The safety and efficacy of BENLYSTA were evaluated in studies that included patients with SLE who had mild (creatinine clearance [CrCl] ≥60 and <90 mL/min), moderate (CrCl ≥30 and <60 mL/min), or severe (CrCl ≥15 and <30 mL/min) renal impairment. No dosage adjustment is recommended in patients with renal impairment.

8.7 Hepatic Impairment

No formal trials were conducted to examine the effects of hepatic impairment on the pharmacokinetics of belimumab. No dosage adjustment is recommended in patients with hepatic impairment.

8.8 Racial Groups

In Trial 2 and Trial 3 (intravenous dosing), SLE Responder Index-4 (SRI-4) response rates were lower for black patients receiving BENLYSTA plus standard therapy relative to black patients receiving placebo plus standard therapy *[see Clinical Studies (14.1)]*. In Trial 4 (subcutaneous dosing), SRI-4 response was slightly higher for black patients receiving BENLYSTA plus standard therapy relative to black patients receiving placebo plus standard therapy, but the

Aug 22 2017 11:48:56

treatment difference was not as large as that observed in the overall population and no definitive conclusion can be drawn from this subgroup analysis *[see Clinical Studies (14.2)]*. Caution should be used when considering treatment with BENLYSTA in black/African-American patients.

10 OVERDOSAGE

There is limited experience with overdosage of belimumab. Adverse reactions reported in association with cases of overdose have been consistent with those expected for belimumab.

Two doses of up to 20 mg/kg have been given intravenously to humans with no increase in incidence or severity of adverse reactions compared with doses of 1, 4, or 10 mg/kg.

11 DESCRIPTION

Belimumab is a human IgG1λ monoclonal antibody specific for soluble human B lymphocyte stimulator protein (BLyS, also referred to as BAFF and TNFSF13B). Belimumab has a molecular weight of approximately 147 kDa. Belimumab is produced by recombinant DNA technology in a murine cell (NS0) expression system.

Intravenous Infusion

BENLYSTA (belimumab) for injection is a sterile, white to off-white, preservative-free, lyophilized powder in a single-dose vial for reconstitution and dilution prior to intravenous infusion. BENLYSTA for injection is supplied as 120 mg per vial and 400 mg per vial and requires reconstitution with Sterile Water for Injection, USP (1.5 mL and 4.8 mL, respectively) to obtain a concentration of 80 mg/mL *[see Dosage and Administration (2.1)]*. After reconstitution, each vial allows for withdrawal of 1.5 mL (120 mg) or 5 mL (400 mg). Each mL delivers 80 mg belimumab, citric acid (0.16 mg), polysorbate 80 (0.4 mg), sodium citrate (2.7 mg), and sucrose (80 mg), with a pH of 6.5.

The vial stoppers are not made with natural rubber latex.

Subcutaneous Injection

BENLYSTA (belimumab) injection is a sterile, preservative-free, clear to opalescent, and colorless to pale yellow solution for subcutaneous use. It is supplied in a 1-mL single-dose prefilled autoinjector with a fixed 27-gauge, half-inch needle or in a 1-mL single-dose prefilled syringe with a fixed 27-gauge, half-inch needle with a needle guard. Each 1 mL delivers 200 mg belimumab, L-arginine hydrochloride (5.3 mg), L-histidine (0.65 mg), L-histidine monohydrochloride (1.2 mg), polysorbate 80 (0.1 mg), and sodium chloride (6.7 mg), with a pH of 6.0.

The autoinjectors and prefilled syringes are not made with natural rubber latex.

Aug 22 2017 11:48:56

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

BENLYSTA is a BLyS-specific inhibitor that blocks the binding of soluble BLyS, a B-cell survival factor, to its receptors on B cells. BENLYSTA does not bind B cells directly, but by binding BLyS, BENLYSTA inhibits the survival of B cells, including autoreactive B cells, and reduces the differentiation of B cells into immunoglobulin-producing plasma cells.

12.2 Pharmacodynamics

Treatment with BENLYSTA significantly reduced circulating CD19+, CD20+, naïve, and activated B cells, and the SLE B-cell subset at Week 52. Reductions in naïve and the SLE B-cell subset were observed as early as Week 8 and sustained to Week 52. Memory cells increased initially and slowly declined toward baseline levels by Week 52. The clinical relevance of these effects on B cells has not been established.

Treatment with BENLYSTA led to reductions in IgG and anti-double-stranded DNA antibodies (anti-dsDNA) which were observed as early as Week 8 and sustained through Week 52. In patients with low complement levels at baseline, treatment led to increases in complement C3 and C4 as early as Week 12 and were sustained through Week 52. The clinical relevance of normalizing these biomarkers has not been definitively established.

12.3 Pharmacokinetics

Intravenous Infusion

The pharmacokinetic parameters displayed in Table 2 are based on population parameter estimates from 563 patients who received BENLYSTA 10 mg/kg.

Table 2. Population Pharmacokinetic Parameters in Patients with SLE after Intravenous Infusion of BENLYSTA 10 mg/kg[a]

Pharmacokinetic Parameter	Population Estimates (n = 563)
Peak concentration (C_{max}, mcg/mL)	313
Area under the curve ($AUC_{0-\infty}$, day●mcg/mL)	3,083
Distribution half-life ($t_{½}$, days)	1.8
Terminal half-life ($t_{½}$, days)	19.4
Systemic clearance (CL, mL/day)	215
Volume of distribution (Vss, L)	5

[a] Intravenous infusions were administered at 2-week intervals for the first 3 doses and at 4-week intervals thereafter.

Aug 22 2017 11:48:56

Subcutaneous Injection

The pharmacokinetic parameters displayed in Table 3 are based on population parameter estimates from 661 subjects after subcutaneous administration of belimumab. The time to reach maximum serum concentration (C_{max}) was 2.6 days (t_{max}) after administration at steady state. The bioavailability of belimumab was approximately 74%. With weekly subcutaneous administration there were minor fluctuations around the average concentration (C_{avg} 104 mcg/mL), with C_{min} (97 mcg/mL) being only slightly below C_{avg}.

Table 3. Population Pharmacokinetic Parameters after Subcutaneous Administration of BENLYSTA

Pharmacokinetic Parameter	Population Estimates (n = 661)
Peak concentration (C_{max}, mcg/mL)	108
Area under the curve ($AUC_{0-\infty}$, day●mcg/mL)	726
Distribution half-life ($t_{½}$, days)	1.1
Terminal half-life ($t_{½}$, days)	18.3
Systemic clearance (CL, mL/day)	204
Volume of distribution (Vss, L)	5

Specific Populations

The following information is based on the population pharmacokinetic analyses of intravenous administration and subcutaneous administration of BENLYSTA.

Age: Age did not significantly influence the pharmacokinetics of belimumab, where the majority of subjects were between 18 and 45 years (70% with intravenous dosing; 74% with subcutaneous dosing). No pharmacokinetic data are available in pediatric patients. Limited pharmacokinetic data are available for elderly patients as less than 2% of the subjects included in the pharmacokinetic analysis were 65 years or older *[see Use in Specific Populations (8.5)]*.

Male and Female Patients: Gender did not significantly influence belimumab pharmacokinetics in the largely female trial population (94% with intravenous dosing; 85% with subcutaneous dosing).

Racial Groups: Race did not significantly influence belimumab pharmacokinetics. The racial distribution with intravenous administration was 53% white, 16% Asian, 16% Alaska native/American Indian, and 14% black. The racial distribution with subcutaneous administration was 61% white, 20% Asian, 11% black, and 6% Alaska native/American Indian.

Weight: Body weight and body mass index (BMI) had no clinically relevant effect on the pharmacokinetics of belimumab administered subcutaneously. No dose adjustment is recommended based on weight or BMI for subcutaneous administration.

Aug 22 2017 11:48:56

Patients with Renal Impairment: No formal trials were conducted to examine the effects of renal impairment on the pharmacokinetics of belimumab. BENLYSTA was studied in a limited number of patients with SLE who had mild (CrCl ≥60 and <90 mL/min), moderate (CrCl ≥30 and <60 mL/min), or severe (CrCl ≥15 and <30 mL/min) renal impairment: 770 patients with mild renal impairment, 261 patients with moderate renal impairment, and 14 patients with severe renal impairment received belimumab intravenously; 121 patients with mild renal impairment and 30 patients with moderate renal impairment received belimumab subcutaneously. *[See Use in Specific Populations (8.6).]*

Patients with Hepatic Impairment: No formal trials were conducted to examine the effects of hepatic impairment on the pharmacokinetics of belimumab. Baseline ALT and AST levels did not significantly influence belimumab pharmacokinetics. *[See Use in Specific Populations (8.7).]*

Drug Interaction Studies

No formal drug interaction studies have been conducted with BENLYSTA. Concomitant use of mycophenolate, azathioprine, methotrexate, antimalarials, NSAIDs, aspirin, and HMG-CoA reductase inhibitors did not significantly influence belimumab pharmacokinetics. Coadministration of steroids and angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors resulted in an increase of systemic clearance of belimumab that was not clinically significant because the magnitude was well within the range of normal variability of clearance. The effect of belimumab on the pharmacokinetics of other drugs has not been evaluated.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Long-term animal studies have not been performed to evaluate the carcinogenic potential of belimumab.

Effects on male and female fertility have not been directly evaluated in animal studies.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Clinical Trials Experience with Intravenous Administration

The safety and effectiveness of BENLYSTA administered intravenously plus standard therapy were evaluated in 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trials involving 2,133 patients with SLE according to the American College of Rheumatology criteria (Trials 1, 2, and 3). Patients with severe active lupus nephritis and severe active CNS lupus were excluded. Patients were on a stable standard therapy SLE treatment regimen comprising any of the following (alone or in combination): corticosteroids, antimalarials, NSAIDs, and immunosuppressives. Use of other biologics and intravenous cyclophosphamide were not permitted.

Aug 22 2017 11:48:56

Trial 1: BENLYSTA 1 mg/kg, 4 mg/kg, 10 mg/kg

Trial 1 enrolled 449 patients and evaluated doses of 1, 4, and 10 mg/kg BENLYSTA plus standard therapy compared with placebo plus standard therapy over 52 weeks in patients with SLE. Patients had to have a Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment-Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SELENA-SLEDAI) score of ≥4 at baseline and a history of autoantibodies (anti-nuclear antibody [ANA] and/or anti-double-stranded DNA [anti-dsDNA]), but 28% of the population was autoantibody negative at baseline. The co-primary endpoints were percent change in SELENA-SLEDAI score at Week 24 and time to first flare over 52 weeks. No significant differences between any of the groups receiving BENLYSTA and the group receiving placebo were observed. Exploratory analysis of this trial identified a subgroup of patients (72%) who were autoantibody positive in whom BENLYSTA appeared to offer benefit. The results of this trial informed the design of Trials 2 and 3 and led to the selection of a target population and indication that is limited to autoantibody-positive SLE patients.

Trials 2 and 3: BENLYSTA 1 mg/kg and 10 mg/kg

Trials 2 and 3 were randomized, double-blind, placebo-controlled trials in patients with SLE that were similar in design except duration - Trial 2 (N = 819) was 76 weeks' duration and Trial 3 (N = 865) was 52 weeks' duration. Patients had active SLE disease with a SELENA-SLEDAI score ≥6 and positive autoantibody test results at screening. Patients were excluded from the trial if they had ever received treatment with a B-cell-targeted agent or if they were currently receiving other biologic agents. Intravenous cyclophosphamide was not permitted within the previous 6 months or during the trial. Trial 2 was conducted primarily in North America and Europe. Trial 3 was conducted in South America, Eastern Europe, Asia, and Australia.

Baseline concomitant medications included corticosteroids (Trial 2: 76%, Trial 3: 96%), immunosuppressives (Trial 2: 56%, Trial 3: 42%; including azathioprine, methotrexate, and mycophenolate), and antimalarials (Trial 2: 63%, Trial 3: 67%). Most patients (>70%) were receiving 2 or more classes of SLE medications.

In Trial 2 and Trial 3, more than 50% of patients had 3 or more active organ systems involved at baseline. The most common active organ systems at baseline based on SELENA-SLEDAI were mucocutaneous (82% in both trials), immune (Trial 2: 74%, Trial 3: 85%), and musculoskeletal (Trial 2: 73%, Trial 3: 59%). Less than 16% of patients had some degree of renal activity and less than 7% of patients had activity in the vascular, cardio-respiratory, or CNS systems.

At screening, patients were stratified by disease severity based on their SELENA-SLEDAI score (≤9 vs. ≥10), proteinuria level (<2 g/24 h vs. ≥2 g/24 h), and race (African or Indigenous-American descent vs. other), and then randomly assigned to receive BENLYSTA 1 mg/kg, BENLYSTA 10 mg/kg, or placebo in addition to standard therapy. The patients were administered trial medication intravenously over a 1-hour period on Days 0, 14, 28, and then every 28 days for 48 weeks in Trial 3 and for 72 weeks in Trial 2.

Aug 22 2017 11:48:56

The primary efficacy endpoint was a composite endpoint (SLE Responder Index-4 or SRI-4) that defined response as meeting each of the following criteria at Week 52 compared with baseline:

- ≥4-point reduction in the SELENA-SLEDAI score, and
- no new British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) A organ domain score or 2 new BILAG B organ domain scores, and
- no worsening (<0.30-point increase) in Physician's Global Assessment (PGA) score.

The SRI uses the SELENA-SLEDAI score as an objective measure of reduction in global disease activity; the BILAG index to ensure no significant worsening in any specific organ system; and the PGA to ensure that improvements in disease activity are not accompanied by worsening of the patient's condition overall.

In both Trials 2 and 3, the proportion of patients with SLE achieving an SRI-4 response, as defined for the primary endpoint, was significantly higher in the group receiving BENLYSTA 10 mg/kg plus standard therapy than in the group receiving placebo plus standard therapy. The effect on the SRI-4 was not consistently significantly different for patients receiving BENLYSTA 1 mg/kg plus standard therapy relative to placebo plus standard therapy in both trials. The 1-mg/kg dose is not recommended. The trends in comparisons between the treatment groups for the rates of response for the individual components of the endpoint were generally consistent with that of the SRI-4 (Table 4). At Week 76 in Trial 2, the SRI-4 response rate with BENLYSTA 10 mg/kg was not significantly different from that of placebo (39% and 32%, respectively).

Aug 22 2017 11:48:56

Table 4. Clinical Response Rate in Patients with SLE after 52 Weeks of Treatment

	Trial 2			Trial 3		
Response	**Placebo + Standard Therapy (n = 275)**	**BENLYSTA 1 mg/kg + Standard Therapy[b] (n = 271)**	**BENLYSTA 10 mg/kg + Standard Therapy (n = 273)**	**Placebo + Standard Therapy (n = 287)**	**BENLYSTA 1 mg/kg + Standard Therapy[b] (n = 288)**	**BENLYSTA 10 mg/kg + Standard Therapy (n = 290)**
SLE Responder Index-4 (SRI-4)[a]	34%	41% (P = 0.104)	43% (P = 0.021)	44%	51% (P = 0.013)	58% (P <0.001)
Odds Ratio (95% CI) vs. placebo		1.3 (0.9, 1.9)	1.5 (1.1, 2.2)		1.6 (1.1, 2.2)	1.8 (1.3, 2.6)
Components of SLE Responder Index-4 (SRI-4)						
Percent of patients with reduction in SELENA-SLEDAI ≥4	36%	43%	47%	46%	53%	58%
Percent of patients with no worsening by BILAG index	65%	75%	69%	73%	79%	81%
Percent of patients with no worsening by PGA	63%	73%	69%	69%	79%	80%

[a] Patients dropping out of the trial early or experiencing certain increases in background medication were considered as failures in these analyses. In both trials, a higher proportion of placebo patients were considered as failures for this reason compared with the groups receiving BENLYSTA.

[b] The 1-mg/kg dose is not recommended.

The reduction in disease activity seen in the SRI-4 was related primarily to improvement in the most commonly involved organ systems; namely, mucocutaneous, musculoskeletal, and immune.

Effect in Black/African-American Patients

Exploratory sub-group analyses of SRI-4 response rate in black patients (n = 148) were performed. The SRI-4 response rate in black patients in groups receiving BENLYSTA plus standard therapy was less than that in the group receiving placebo plus standard therapy (22/50 or 44% for placebo, 15/48 or 31% for BENLYSTA 1 mg/kg, and 18/50 or 36% for BENLYSTA

Aug 22 2017 11:48:56

10 mg/kg). Although no definitive conclusion can be drawn from this subgroup analysis, caution should be used when considering treatment with BENLYSTA in black/African-American patients.

Effect on Concomitant Steroid Treatment

In Trial 2 and Trial 3, 46% and 69% of patients, respectively, were receiving prednisone at doses >7.5 mg/day at baseline. The proportion of patients able to reduce their average prednisone dose by at least 25% to ≤7.5 mg/day during Weeks 40 through 52 was not consistently significantly different for BENLYSTA plus standard therapy relative to placebo plus standard therapy in both trials. In Trial 2, 17% of patients receiving BENLYSTA 10 mg/kg plus standard therapy and 19% of patients receiving BENLYSTA 1 mg/kg plus standard therapy achieved this level of steroid reduction compared with 13% of patients receiving placebo plus standard therapy. In Trial 3, 19%, 21%, and 12% of patients receiving BENLYSTA 10 mg/kg, BENLYSTA 1 mg/kg, and placebo, respectively, plus standard therapy achieved this level of steroid reduction.

Effect on Severe SLE Flares

The probability of experiencing a severe SLE flare, as defined by a modification of the SELENA Trial flare criteria, which excluded severe flares triggered only by an increase of the SELENA-SLEDAI score to >12, was calculated for both Trials 2 and 3. The proportion of patients having at least 1 severe flare over 52 weeks was not consistently significantly different for BENLYSTA plus standard therapy relative to placebo plus standard therapy in both trials. In Trial 2, 18% of patients receiving BENLYSTA 10 mg/kg plus standard therapy and 16% of patients receiving BENLYSTA 1 mg/kg plus standard therapy had a severe flare compared with 24% of patients receiving placebo plus standard therapy. In Trial 3, 14%, 18%, and 23% of patients receiving BENLYSTA 10 mg/kg, BENLYSTA 1 mg/kg and placebo, respectively, plus standard therapy had a severe flare.

14.2 Clinical Trials Experience with Subcutaneous Administration

The safety and effectiveness of BENLYSTA administered subcutaneously were evaluated in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial involving 836 patients with SLE according to the American College of Rheumatology criteria (Trial 4). Patients with severe active lupus nephritis and severe active CNS lupus were excluded. The trial (2:1 randomization) evaluated BENLYSTA 200 mg once weekly plus standard therapy (n = 556) compared with placebo once weekly plus standard therapy (n = 280) over 52 weeks in patients with active SLE disease. Patients had to have a SELENA-SLEDAI score of ≥8 and positive autoantibody test (anti-nuclear antibody [ANA] and/or anti-double-stranded DNA [anti-dsDNA]) results at screening.

No significant differences in baseline patient characteristics were observed between treatment groups. In some countries, treatment with a B-cell-targeted agent was permitted if received a year or more prior to baseline; otherwise, treatment with a B-cell-targeted agent was not permitted. Patients were excluded from the trial if they were currently receiving other biologic

Aug 22 2017 11:48:56

agents. Anti-tumor necrosis factor therapy, intravenous cyclophosphamide, interleukin-1 receptor antagonist, intravenous immunoglobulin (IVIG), prednisone >100 mg/day, and plasmapheresis were not permitted within the previous 3 months or during the trial. The trial was conducted in North America, South America, Europe, and Asia. Baseline concomitant medications included corticosteroids (86%), antimalarials (69%), and immunosuppressives (46%, including azathioprine, methotrexate, and mycophenolate). Most patients (approximately 80%) were receiving 2 or more classes of SLE medications.

More than 50% of patients had 3 or more active organ systems involved at baseline. The most common active organ systems at baseline based on SELENA-SLEDAI were mucocutaneous (88%), musculoskeletal (78%), and immunologic (76%). Overall, 12% of patients had some degree of renal activity and less than 15% of patients had activity in the vascular, cardio-respiratory, or CNS systems. Patients were stratified by disease severity based on their SELENA-SLEDAI score (≤9 vs. ≥10), complement level (C3 and/or C4 low vs. other), and race (black vs. other), and then randomly assigned to receive BENLYSTA 200 mg plus standard therapy or placebo once weekly plus standard therapy.

The primary efficacy endpoint was the SLE Responder Index-4 (SRI-4) at Week 52 as described in the intravenous trials. Secondary efficacy endpoints included time to first severe flare (as measured by the modified SELENA-SLEDAI SLE Flare Index) and the proportion of patients receiving prednisone >7.5 mg/day at baseline whose average prednisone dose had been reduced by ≥25% to ≤7.5 mg/day during Weeks 40 through 52.

The proportion of patients achieving an SRI-4 response was significantly higher in patients receiving BENLYSTA plus standard therapy compared with placebo plus standard therapy. The trends comparing the treatment groups with respect to the probability of response for the individual components of the endpoint were consistent with that of the SRI-4 (Table 5).

Aug 22 2017 11:48:56

Table 5. Clinical Response Rate in Patients with SLE after 52 Weeks of Treatment

Response	Placebo + Standard Therapy (n = 279)	BENLYSTA + Standard Therapy (n = 554)
SLE Responder Index-4 (SRI-4)[a]	48%	61% *P* = 0.0006
Odds Ratio (95% CI) vs. placebo		1.7 (1.3, 2.3)
Components of SLE Responder Index-4 (SRI-4)		
Percent of patients with reduction in SELENA-SLEDAI ≥4	49%	62%
Percent of patients with no worsening by BILAG index	74%	81%
Percent of patients with no worsening by PGA	73%	81%

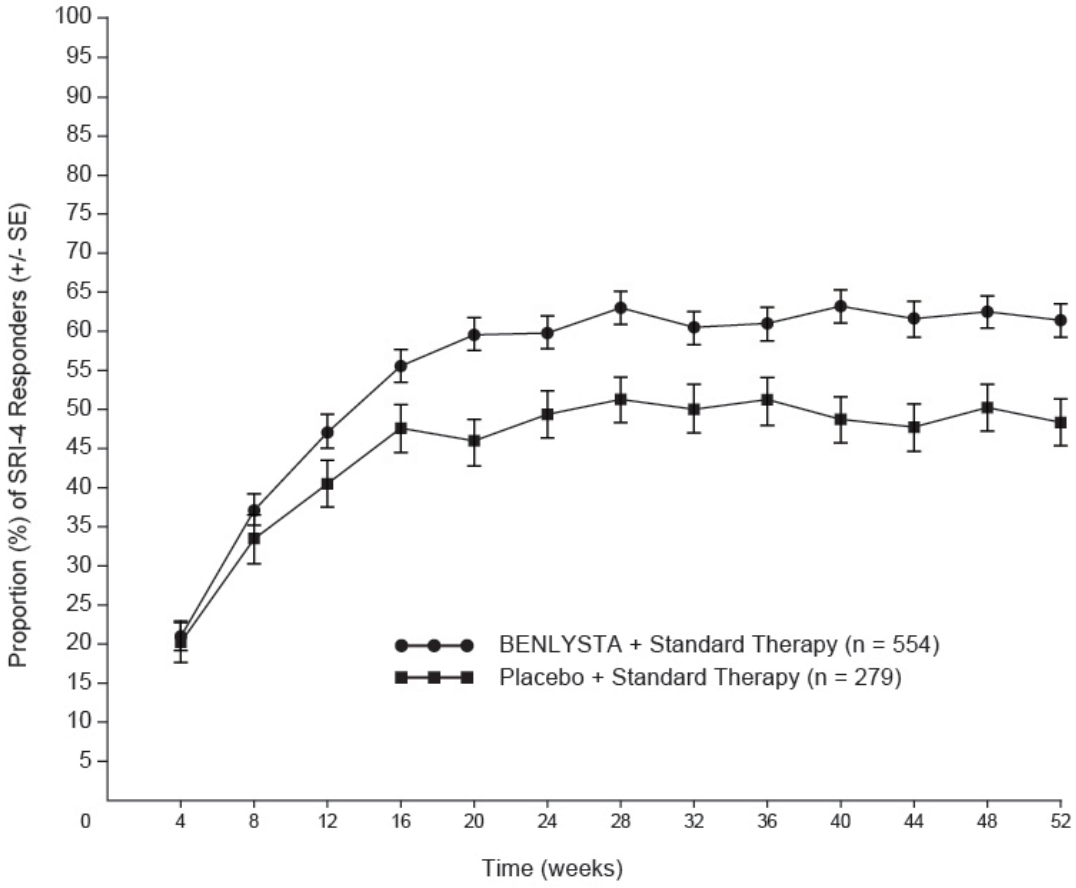
[a] Patients dropping out of the trial early or experiencing certain increases in background medication were considered as failures in these analyses. A higher proportion of patients receiving placebo plus standard therapy were considered as failures for this reason compared with the group receiving BENLYSTA plus standard therapy.

The reduction in disease activity seen in the SRI-4 was related primarily to improvement in the most commonly involved organ systems, namely, mucocutaneous, musculoskeletal, immunologic, and vascular.

The proportion of SRI-4 responders by visit through Week 52 is shown in Figure 1.

Aug 22 2017 11:48:56

Figure 1. Proportion (%) of SRI-4 Responders (+/- Standard Error) by Visit[a]



[a] The same patients may not have responded at each timepoint.

Effect in Black/African-American Patients

Exploratory sub-group analyses of SRI-4 response rate in black patients (n = 91) were performed. The SRI-4 response rate was slightly higher in black patients receiving BENLYSTA plus standard therapy (26/58 or 45%) compared with the group receiving placebo plus standard therapy (13/33 or 39%), but the treatment difference was not as large as that observed in the overall population and no definitive conclusion can be drawn from this subgroup analysis. Caution should be used when considering treatment with BENLYSTA in black/African-American patients.

Effect on Concomitant Steroid Treatment

At baseline, 60% of patients were receiving prednisone at doses >7.5 mg/day. Among these patients, 18% of patients receiving BENLYSTA plus standard therapy reduced their average prednisone dose by at least 25% to ≤7.5 mg/day during Weeks 40 through 52 compared with 12% of patients on placebo plus standard therapy; this difference was not statistically significant (OR = 1.65 [95% CI: 0.95, 2.84]).

Aug 22 2017 11:48:56

Effect on Severe SLE Flares

The probability of experiencing a severe SLE flare, as measured by the modified SELENA-SLEDAI SLE Flare Index, excluding severe flares triggered only by an increase of the SELENA-SLEDAI score to >12, was calculated. The proportion of patients reporting at least 1 severe flare during the study was lower in patients treated with BENLYSTA plus standard therapy (11%) compared with those receiving placebo plus standard therapy (18%). Patients treated with BENLYSTA plus standard therapy had a 49% lower risk of experiencing at least 1 severe flare during the 52 weeks of observation, relative to the patients receiving placebo plus standard therapy (HR = 0.51 [95% CI: 0.35, 0.74]). Of the patients experiencing a severe flare, the median time to the first severe flare was delayed in patients receiving BENLYSTA plus standard therapy compared with placebo plus standard therapy (171 days vs. 118 days).

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 Intravenous Infusion

BENLYSTA (belimumab) for injection is a sterile, preservative-free, lyophilized powder for reconstitution and dilution prior to intravenous infusion provided in single-dose glass vials with a rubber stopper (not made with natural rubber latex) and a flip-off seal. Each 5-mL vial contains 120 mg of belimumab. Each 20-mL vial contains 400 mg of belimumab.

BENLYSTA vials are supplied as follows:

120 mg belimumab in a 5-mL single-dose vial (NDC 49401-101-01)

400 mg belimumab in a 20-mL single-dose vial (NDC 49401-102-01)

Refrigerate vials at 2° to 8°C (36° to 46°F). Store vials in the original carton until use to protect from light. Do not freeze. Avoid exposure to heat.

16.2 Subcutaneous Injection

BENLYSTA (belimumab) injection is a clear to opalescent, and colorless to pale yellow solution for subcutaneous use. Each single-dose prefilled autoinjector or single-dose prefilled syringe is designed to deliver 200 mg of belimumab in 1 mL of solution and is supplied as follows:

200 mg/mL single-dose prefilled autoinjector with 27-gauge, half-inch needle attached (NDC 49401-088-01) in a carton of 4 (NDC 49401-088-35).

200 mg/mL single-dose prefilled glass syringe with 27-gauge, half-inch needle attached (NDC 49401-088-42) in a carton of 4 (NDC 49401-088-47).

Refrigerate prefilled autoinjectors and prefilled syringes at 2°C to 8°C (36°F to 46°F). Keep the product in the original carton to protect from light until the time of use. Do not freeze. Do not shake. Avoid exposure to heat.

Aug 22 2017 11:48:56

BENLYSTA may be stored outside of the refrigerator up to 86°F (30°C) for up to 12 hours in the original container. Do not use and do not place back in refrigerator if left out for more than 12 hours.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide and Instructions for Use). It is important that the patient's overall health be assessed at each visit and any questions resulting from the patient's reading of the Medication Guide and Instructions for Use be discussed.

For patients receiving BENLYSTA, give patients the Medication Guide for BENLYSTA.

Mortality

Advise patients that more patients receiving BENLYSTA in the main clinical trials died than did patients receiving placebo treatment *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Serious Infections

Advise patients that BENLYSTA may decrease their ability to fight infections. Ask patients if they have a history of chronic infections and if they are currently on any therapy for an infection *[see Warnings and Precautions (5.2)]*. Instruct patients to tell their healthcare provider if they develop signs or symptoms of an infection.

Progressive Multifocal Leukoencephalopathy

Advise patients to contact their healthcare professional if they experience new or worsening neurological symptoms such as memory loss, confusion, dizziness or loss of balance, difficulty talking or walking, or vision problems *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Hypersensitivity Reactions/Anaphylaxis and Infusion Reactions

Educate patients on the signs and symptoms of hypersensitivity reactions and infusion reactions, including wheezing, difficulty breathing, angioedema, rash, hypotension, bradycardia, and headache. Instruct patients to immediately tell their healthcare provider if they experience symptoms of an allergic reaction during or after the administration of BENLYSTA. Inform patients to tell their healthcare provider about possible delayed reactions that may include a combination of symptoms such as rash, nausea, fatigue, muscle aches, headache, and/or facial swelling that may occur after administration of BENLYSTA *[see Warnings and Precautions (5.3, 5.4)]*.

Depression

Instruct patients to contact their healthcare provider if they experience new or worsening depression, suicidal thoughts, or other mood changes *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

Aug 22 2017 11:48:56

Immunizations

Inform patients that they should not receive live vaccines while taking BENLYSTA. Response to vaccinations could be impaired by BENLYSTA *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

Pregnancy Registry

Inform patients that there is a pregnancy registry to monitor fetal outcomes of pregnant women exposed to BENLYSTA *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Pregnancy

Inform female patients of reproductive potential that BENLYSTA may impact the immune system in infants of treated mothers and to inform their prescriber of a known or suspected pregnancy *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Trademarks are owned by or licensed to the GSK group of companies.

Manufactured by

Human Genome Sciences, Inc.

(a subsidiary of GlaxoSmithKline)

Rockville, Maryland 20850

U.S. License No. 1820

Marketed by

GlaxoSmithKline
Research Triangle Park, NC 27709

©2017 GSK group of companies or its licensor.
BNL:8PI

Aug 22 2017 11:48:56

添付文書の重要点（ハイライト）
以下の重要点（ハイライト）は、BENLYSTA を安全かつ有効に使用するために必要な情報のすべてを網羅するものではない。BENLYSTA の添付文書（全文）を参照すること。

BENLYSTA（ベリムマブ）点滴静注用製剤
BENLYSTA（ベリムマブ）皮下注用製剤

米国での初回承認：2011 年

---------- 最近の主な改訂----------

用法・用量、皮下投与法（2, 2.2） 07/2017
警告及び使用上の注意（5） 07/2017

---------- 効能・効果----------

BENLYSTA は B-リンパ球刺激因子（BLyS）特異的阻害剤であり、標準治療を受けている自己抗体陽性の活動性全身性エリテマトーデスの成人患者の治療を適応とする。(1)

使用に関する制限事項：重度の活動性ループス腎炎患者及び重度の活動性中枢神経系ループス患者では、BENLYSTA の有効性を評価していない。また、BENLYSTA と他の生物学的製剤又はシクロホスファミド（静脈内投与）との併用を検討する試験も実施していない。このような状況での BENLYSTA の使用は推奨しない。(1)

---------- 用法・用量----------

静脈内投与
- 最初の 3 回は 10 mg/kg を 2 週間間隔での投与、その後は 4 週間間隔での投与とする。溶解・希釈して、1 時間かけて静脈内投与する。(2.1)
- 注入に伴う反応及び過敏症反応を予防するために、前投薬の投与を検討する。(2.1)

皮下投与
- 200 mg を週 1 回投与する。(2.2)

---------- 剤形及び含量 ----------

点滴静注
注射用：120 mg 又は 400 mg の凍結乾燥粉末剤の単回投与バイアルで、点滴静注前に溶解・希釈する。(3)
皮下注
注射：200 mg/mL 単回投与の薬剤充填済みオートインジェクター又は 200 mg/mL 単回投与の薬剤充填済み注射器(3)

---------- 禁忌 ----------

ベリムマブに対するアナフィラキシーの既往歴がある患者(4)

---------- 警告及び使用上の注意 ----------

- 死亡：臨床試験の対照期間中に報告された死亡例は、BENLYSTA 群がプラセボ群に比して多かった。(5.1)
- 重篤な感染症：BENLYSTA をはじめとする免疫抑制剤の投与例では、重篤で時に致死的な感染症が報告されている。重度又は慢性感染症患者には慎重に投与すること。BENLYSTA の投与期間中に患者に新たな感染が発現した場合には、BENLYSTA の休薬を検討する。(5.2)
- 進行性多巣性白質脳症（PML）：神経学的症状及び徴候の新規発現又は悪化を認めた患者では、適切な専門家が PML について評価する必要がある。PML が確認された場合には、BENLYSTA などの免疫抑制剤療法の中止を検討する。(5.2)
- アナフィラキシーをはじめとする過敏症反応：重篤な致死的反応が報告されている。アナフィラキシーに対応する準備を整えた上で医療従事者が BENLYSTA の静脈内投与をすること。BENLYSTA の静脈内投与中は患者を観察し、投与後も然るべき時間にわたって観察する。(2.1, 5.3)
- うつ病：BENLYSTA の試験では、うつ病及び自殺念慮が報告されている。うつ病、自殺念慮などの気分変化の発現又は悪化を来した場合には、担当医師に連絡するよう患者に指示する必要がある。(5.5)
- 予防接種：生ワクチンと BENLYSTA とを併用してはならない。(5.7)

----------副作用 ----------

- 発現頻度が高かった（5%以上）副作用：悪心、下痢、発熱、鼻咽頭炎、気管支炎、不眠症、四肢痛、うつ病、片頭痛、咽頭炎及び注射部位反応（皮下投与）。(6.1, 6.2)

副作用が疑われる場合には、グラクソ・スミスクライン株式会社（1-877-423-6597）又はFDA（1-800-FDA-1088又はwww.fda.gov/medwatch）に連絡して報告すること。

「患者に伝えるべき情報」及び投薬ガイドについては 17 項を参照すること。
2017 年 7 月改訂

添付文書（全文）：目次*

1 効能・効果
2 用法・用量
2.1 静脈内投与の調製及び投与方法
2.2 皮下投与の方法
3 剤形及び含量
4 禁忌
5 警告及び使用上の注意
5.1 死亡
5.2 重篤な感染症
5.3 アナフィラキシーをはじめとする過敏症反応
5.4 注入に伴う反応
5.5 うつ病
5.6 悪性腫瘍
5.7 予防接種
5.8 他の生物学的製剤療法又はシクロホスファミド（静脈内投与）との併用投与
6 副作用
6.1 臨床試験での静脈内投与使用経験
6.2 臨床試験での皮下注投与使用経験
6.3 市販後の使用経験
6.4 免疫原性
7 薬物相互作用
8 特別な集団への投与
8.1 妊娠
8.2 授乳
8.3 生殖可能な男女
8.4 小児等への投与
8.5 高齢者への投与
8.6 腎機能障害
8.7 肝障害
8.8 人種集団
10 過量投与
11 組成・性状
12 臨床薬理
12.1 作用機序
12.2 薬力学
12.3 薬物動態
13 非臨床毒性試験
13.1 がん原性、変異原性、妊孕性障害
14 臨床成績
14.1 臨床試験での静脈内投与使用経験
14.2 臨床試験での皮下注投与使用経験
16 包装／貯法及び取り扱い上の注意
16.1 点滴静注
16.2 皮下注
17 患者に伝えるべき情報

*添付文書（全文）から割愛した項目及び下位項目は記載していない。

Aug 22 2017 11:48:56

添付文書（全文）

1　効能・効果

BENLYSTA（ベリムマブ）は、標準治療を受けている自己抗体陽性の活動性全身性エリテマトーデス（SLE）の成人患者の治療を適応とする。

使用に関する制限事項

重度の活動性ループス腎炎患者及び重度の活動性中枢神経系ループス患者では、BENLYSTA の有効性を評価していない。また、BENLYSTA と他の生物学的製剤又はシクロホスファミド（静脈内投与）との併用を検討する試験も実施していない。このような状況での BENLYSTA の使用は推奨しない。

2　用法・用量

BENLYSTA は点滴静注又は皮下注で投与する。バイアルは静脈内投与用（皮下注には使用しない）であり、オートインジェクター及び薬剤充填済み注射器は皮下注用（静脈内投与には使用しない）である。

2.1　静脈内投与の調製及び投与方法

推奨される静脈内投与レジメン

BENLYSTA は静脈内投与する前に、溶解・希釈する必要がある。静脈内に急速又はボーラス投与しないこと。

推奨静脈内投与方法は、最初の 3 回は 10 mg/kg を 2 週間間隔で投与し、その後は 4 週間間隔で投与する方法である。溶解・希釈して、1 時間かけて静脈内投与する。注入に伴う反応が発現した場合には、投与速度を遅くするか投与を中断する。重篤な過敏症反応が発現した場合には、直ちに投与を中止する必要がある*［「禁忌」（4）、「警告及び使用上の注意」（5.3）を参照］*。

静脈内投与前の前投薬に関する推奨事項

BENLYSTA の静脈内投与に先立ち、注入に伴う反応及び過敏症反応を予防するための前投薬の投与を検討する*［「警告及び使用上の注意」（5.3、5.4）、「副作用」（6.1）を参照］*。

静脈内点滴液の調製方法

BENLYSTA は凍結乾燥粉末剤を単回投与バイアルに充填して供給する静脈内投与製剤であり、以下に示す無菌的手技により、医療従事者が溶解・希釈する必要がある。溶解・希釈にあたりバイアル栓に刺すとき 21 から 25 ゲージの注射針の使用を推奨する。

静脈内投与用の溶解に関する指示：

1. BENLYSTA のバイアルを冷蔵庫から取り出し、10～15 分間放置して室温に戻す。

Aug 22 2017 11:48:56

2. BENLYSTA 粉末剤を滅菌注射用水（米国薬局方）で次のように溶解する。溶解液中のベリムマブ濃度は 80 mg/mL となる。
   - 120 mg のバイアルに滅菌注射用水（米国薬局方）1.5 mL を加えて溶解
   - 400 mg のバイアルに滅菌注射用水（米国薬局方）4.8 mL を加えて溶解
3. 泡立ちを最小限に抑えるために、バイアルの側面に沿って滅菌水を加えるようにする。バイアルを 60 秒間静かに回転させる。溶解中はバイアルを室温に置き、粉末が溶解するまで 5 分ごとに 60 秒間バイアルを静かに回転させる。 *振らないこと。* 通常は、滅菌水を加えてから 10～15 分以内に溶解が完了するが、最長 30 分かかることもある。溶解液は遮光すること。
4. 溶解装置（撹拌器）を用いて BENLYSTA を溶解する場合には、500 rpm を超えないようにして、時間は 30 分以内とする。
5. 溶解完了後の溶液は、乳白光を発する無色から微黄色の溶液で、粒子が混在していないこと。なお、小さな気泡が認められることがあるが、これは差し支えない。

静脈内投与用の希釈に関する指示：

6. ブドウ糖静注液と BENLYSTA を混合することはできない。BENLYSTA は点滴静注用に 0.9%塩化ナトリウム注射液（米国薬局方）（生理食塩液）、0.45%塩化ナトリウム注射液（米国薬局方）（半生理食塩液）、又は乳酸リンゲル液（米国薬局方）でのみ 250 mL の量に希釈すること。250 mL の生理食塩液、半生理食塩液、又は乳酸リンゲル液の輸液バッグ又は輸液ボトルから、患者の投与に必要な BENLYSTA 溶解液に相当する量を抜き取って廃棄する。次に、必要量の BENLYSTA 溶解液を輸液バッグ又は輸液ボトルに注入する。輸液バッグ又は輸液ボトルを静かに逆さまにして点滴液を混合する。バイアル内の未使用溶液は廃棄すること。
7. 非経口投与製剤の溶液及び容器の確認が可能な場合は、常に投与前に目視検査を行い、微粒子状物質及び変色の有無を確認する必要がある。微粒子状物質又は変色が認められる場合には溶液を廃棄する。
8. BENLYSTA 溶解液を直ちに使用しない場合には、直射日光を避けて 2°～8°C（36°～46°F）で冷蔵保存すること。生理食塩液、半生理食塩液、又は乳酸リンゲル液で希釈した BENLYSTA 溶液は、2°～8°C（36°～46°F）又は室温で保存する。BENLYSTA の溶解から投与完了までの総時間は 8 時間以内とする。
9. BENLYSTA とポリ塩化ビニル製輸液バッグ及びポリオレフィン製輸液バッグとの不適合性は認められていない。

<u>静脈内投与の投薬指示</u>

1. BENLYSTA 希釈液は 1 時間かけて静脈内投与すること。
2. アナフィラキシーに対応する準備を整えた上で医療従事者が BENLYSTA を投与すること［*「警告及び使用上の注意」（5.3）を参照*］。

Aug 22 2017 11:48:56

3. BENLYSTA と他剤を同じ静脈ラインから同時に点滴投与してはならない。
   BENLYSTA と他剤との併用投与を評価する物理的適合性試験及び生化学的適合性試験は実施していない。

2.2 皮下投与の方法

推奨される皮下投与レジメン

推奨投与方法は、200 mg を週 1 回、腹部又は大腿部に皮下注投与することである。皮下投与量は体重に基づかない。

BENLYSTA の静脈内投与から皮下投与に移行する場合は、初回の皮下投与は最後の静脈内投与の 1～4 週間後とする。

皮下注投与の投薬指示

1. BENLYSTA 皮下注の初回投与時は、医療従事者の監視下で行うことを推奨する。医療従事者は、皮下注技術の適正なトレーニングを提供し、過敏症反応の症状及び徴候について教育をすること*［「警告及び使用上の注意」 (5.3）を参照］*。医療従事者が妥当と判断した後、BENLYSTA 皮下注の患者による自己投与又は介護者による投与が可能となる。
2. 患者又は介護者には、使用方法に記載された投薬指示に従うように指導すること。
3. 患者には、皮下注前に、オートインジェクター又は薬剤充填済の注射器を冷蔵庫から出し、室温で 30 分間放置するように指示すること。いかなる方法でも BENLYSTA を温めてはならない。
4. 投与前には、オートインジェクター又は薬剤充填済みの注射器の窓から見て、内部に粒子状物質又は変色がないかの目視確認をするように患者又は介護者に指示すること。BENLYSTA は透明から乳白光を発し、無色から微黄色である。粒子状物質又は変色が認められた場合は BENLYSTA を使用してはならない。BENLYSTA オートインジェクター又は薬剤充填済の注射器を固い床面等に落とした場合には使用しないように患者に指示すること。
5. 体の同領域に注射する場合は、各週で異なる注射部位を使用し、圧痛、内出血、紅色又は硬い皮膚領域に注射することは必ず避けるように患者に助言すること。
6. BENLYSTA 200 mg は週 1 回投与し、各週の同じ曜日であることが望ましいことを患者に伝えること。
7. 注射をし忘れた場合は、気づいた時点でできるだけ早く投与するように指導すること。その後は、通常どおりの投与を再開するか、気づいて投与した日から新しい週スケジュールを開始する。同日に 2 回投与することは推奨されない。

Aug 22 2017 11:48:56

3　剤形及び含量

点滴静注

注射用：120 mg 又は 400 mg の凍結乾燥粉末剤の単回投与バイアルで、点滴静注前に溶解・希釈する。

皮下注

注射：200 mg/mL 単回投与の薬剤充填済みオートインジェクター又は単回投与の薬剤充填済みガラス製注射器で、溶液は透明から乳白光を発し、無色から微黄色。

4　禁忌

ベリムマブによるアナフィラキシーの既往歴がある患者には BENLYSTA は禁忌である。

5　警告及び使用上の注意

5.1　死亡

静脈内投与臨床試験の対照期間中に報告された死亡例は、BENLYSTA 群がプラセボ群に比して多かった。臨床試験 3 試験の対象患者 2,133 例中 14 例が、プラセボ対照二重盲検投与期間中に死亡した。この内訳は、プラセボ群、BENLYSTA 1 mg/kg 群、BENLYSTA 4 mg/kg 群及び BENLYSTA 10 mg/kg でそれぞれ 675 例中 3 例（0.4%）、673 例中 5 例（0.7%）、111 例中 0 例（0%）及び 674 例中 6 例（0.9%）であった。突出した死因はなかった。病因には感染、心血管疾患及び自殺があった。

BENLYSTA 皮下投与の対照試験（836 例）では、プラセボ対照二重盲検治療期間中に合計 5 例が死亡した（プラセボ群の 0.7%［280 例中 2 例］及び BENLYSTA 群の 0.5%［556 例中 3 例］）。感染症が最も多い死因であった。

5.2　重篤な感染症

BENLYSTA をはじめとする免疫抑制剤の投与例では、重篤で時に致死的な感染症が報告されている。重度又は慢性感染症患者に BENLYSTA の投与を検討している場合には注意が必要である。BENLYSTA の投与を受けている間に新たな感染が発現した患者では、BENLYSTA の休薬を検討し、注意深く観察する。

BENLYSTA 静脈内投与の対照臨床試験での感染の総発現頻度は、BENLYSTA 群が 71%、プラセボ群が 67%であった。主な感染症（BENLYSTA 群の発現頻度 5%超）は、上気道感染、尿路感染、鼻咽頭炎、副鼻腔炎、気管支炎及びインフルエンザであった。BENLYSTA 群の 6.0%及びプラセボ群の 5.2%に、重篤な感染症が発現した。主な重篤な感染症には、肺炎、尿路感染、蜂巣炎及び気管支炎があった。BENLYSTA 群の 0.7%及びプラセボ群の 1.0%が、感染により投与を中止した。BENLYSTA 群の 0.3%（1,458 例中 4 例）及びプラセボ群の 0.1%（675 例中 1 例）が、感染により死亡した。

BENLYSTA 皮下投与の対照試験（836 例）での感染の総発現頻度は、BENLYSTA 群が 55%、プラセボ群が 57%であった（重篤な感染：BENLYSTA 群 4.1%、プラセボ群

Aug 22 2017 11:48:56

5.4%）。BENLYSTA 皮下投与で報告された最も多い感染症は、BENLYSTA 静脈内投与で報告されたものと同様であった。

進行性多巣性白質脳症（PML）

BENLYSTA をはじめとする免疫抑制剤を投与している SLE 患者では、JC ウイルスによる PML により神経障害を来した例が、死亡例も含めて報告されている。PML の危険因子には、免疫抑制剤の投与及び免疫機能の障害がある。神経学的症状及び徴候の新規発現又は悪化を認めた患者では、PML の診断を考慮に入れて、臨床的に必要であれば神経内科医などの適切な専門家に相談すること。PML が確認された患者では、BENLYSTA などの免疫抑制剤療法の中止を検討する。

5.3　アナフィラキシーをはじめとする過敏症反応

BENLYSTA による急性過敏症反応（アナフィラキシー及び死亡など）が報告されている。急性過敏症反応は一般に、投与後数時間以内に発現するが、これ以降に発現することもある。発疹、悪心、疲労、筋肉痛、頭痛及び顔面浮腫などの非急性過敏症反応が報告されており、直近の投与から 1 週間後までに発現するのが典型である。以前は BENLYSTA 投与に忍容性を示していた患者に過敏症が発現し、重篤な反応も認められた。少数のデータが、多剤アレルギー又は重大な過敏症の既往歴がある患者が高リスクであることを示唆している。

BENLYSTA 静脈内投与の対照臨床試験では、BENLYSTA 群の 13%（1,458 例中 191 例）及びプラセボ群の 11%（675 例中 76 例）に過敏症反応（投与当日に発現）が報告されている。BENLYSTA 群の 0.6%（1,458 例中 9 例）及びプラセボ群の 0.4%（675 例中 3 例）にアナフィラキシーが発現した。低血圧、血管浮腫、蕁麻疹などの発疹、そう痒症及び呼吸困難などの症状が認められた。徴候及び症状の一部が一致するため、全例とも、過敏症反応と注入に伴う反応とを区別することができなかった［*「警告及び使用上の注意」（5.4）を参照*］。一部（13%）の患者には前投薬を投与しており、過敏症反応が軽減されたか又は遮断されたと思われるが、前投薬が過敏症反応の発現頻度又は重症度を低下させるかどうかを明らかにするにはエビデンスが不十分である。

アナフィラキシーに対応する準備を整えた上で医療従事者が BENLYSTA の静脈内投与をすること。重篤な反応が発現した場合には、直ちに投与を中止して、適切な薬物療法を実施する必要がある。BENLYSTA の静脈内投与中は患者を観察し、投与後も然るべき時間にわたって観察すること。

BENLYSTA 皮下投与の対照試験（836 例）での全身性過敏症反応は、静脈内投与の臨床試験で観察されたものと同様であった。

BENLYSTA を使用している患者には、過敏症反応の症状及び徴候を知らせて、万が一反応が発現したら直ちに診察を受けるよう指示しておく必要がある。

Aug 22 2017 11:48:56

5.4　注入に伴う反応

BENLYSTA 静脈内投与の対照臨床試験では、BENLYSTA 群の 17%（1,458 例中 251 例）及びプラセボ群の 15%（675 例中 99 例）に、投与による有害事象（投与当日に発現）が報告されている。また、BENLYSTA 群の 0.5%及びプラセボ群の 0.4%に重篤な注入に伴う反応（過敏症反応を除く）が報告されており、徐脈、筋肉痛、頭痛、発疹、蕁麻疹及び低血圧が発現した。主な注入に伴う反応（BENLYSTA 群の発現頻度 3%以上）は、頭痛、悪心及び皮膚反応であった。徴候及び症状の一部が一致するため、全例とも、過敏症反応と注入に伴う反応とを区別することができなかった*［「警告及び使用上の注意」 (5.3）を参照］*。一部（13%）の患者には前投薬を投与しており、注入に伴う反応が軽減されたか又は遮断されたと思われるが、前投薬が注入に伴う反応の発現頻度又は重症度を低下させるかどうかを明らかにするにはエビデンスが不十分である*［「副作用」 (6.1）を参照］*。

注入に伴う反応に対応する準備を整えた上で医療従事者が BENLYSTA の静脈内投与をすること。注入に伴う反応が発現した場合には、投与速度を遅くするか投与を中断する。医療従事者は、過敏症反応（注入に伴う反応として発現することもある）のリスクを把握したうえで、患者を綿密に観察する必要がある。

5.5　うつ病

BENLYSTA 静脈内投与の対照臨床試験での精神的事象の発現頻度は、BENLYSTA 群（16%）がプラセボ群（12%）より高く、主な事象はうつ病関連事象（BENLYSTA 群 6.3%、プラセボ群 4.7%）、不眠症（BENLYSTA 群 6.0%、プラセボ群 5.3%）及び不安（BENLYSTA 群 3.9%、プラセボ群 2.8%）であった。BENLYSTA 群の 0.8%（1 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群でそれぞれ 0.6%及び 1.2%）及びプラセボ群の 0.4%に重篤な精神的事象が発現した。BENLYSTA 群の 0.4%（1,458 例中 6 例）及びプラセボ群の 0.1%（675 例中 1 例）に重篤なうつ病が発現した。BENLYSTA 群の 2 例（0.1%）が自殺した。

BENLYSTA 皮下投与の対照臨床試験（836 例）での精神的事象の発現頻度は、BENLYSTA 群で 6%、プラセボ群で 11%であった。うつ病関連事象は BENLYSTA 群の 2.7%及びプラセボ群の 3.6%で報告された。重篤な精神的事象は BENLYSTA 群の 0.2%及びプラセボ群ではなしと報告された。重篤なうつ病関連事象又は自殺は、両群で報告されなかった。

重篤なうつ病又は自殺行為が発現した患者の大半には、うつ病をはじめとする重篤な精神障害の既往歴があり、多くが向精神薬を投与されていた。BENLYSTA の投与によってこのような事象のリスクが増加したかどうかは不明である。

うつ病、自殺念慮、他の気分変化の発現又は悪化を来した場合には、担当医師に連絡するよう BENLYSTA 投与患者に指示する必要がある。

5.6　悪性腫瘍

悪性腫瘍の発生に対する BENLYSTA 投与の影響は不明である。

Aug 22 2017 11:48:56

BENLYSTA 静脈内投与の対照臨床試験では、BENLYSTA 群の 0.4%及びプラセボ群の 0.4%に悪性腫瘍（非メラノーマ性の皮膚がんを含む）が報告されている。BENLYSTA 静脈内投与の対照臨床試験では、非メラノーマ性の皮膚がん以外の悪性腫瘍が BENLYSTA 群の 0.2%（1,458 例中 3 例）及びプラセボ群の 0.3%（675 例中 2 例）で観察された。BENLYSTA 皮下投与の対照臨床試験（836 例）のデータは、同様であった。BENLYSTA の作用機序が悪性腫瘍の発生リスクを高める可能性がある。

5.7 予防接種

臨床的安全性が確立していないため、BENLYSTA の投与前 30 日以内又は、BENLYSTA に併用した生ワクチン接種を実施してはならない。生ワクチン接種者から BENLYSTA 投与患者への感染の二次伝播に関するデータも、新規予防接種に対する BENLYSTA の影響に関するデータも得られていない。BENLYSTA はその作用機序により、予防接種に対する反応に影響を及ぼす可能性がある。

5.8 他の生物学的製剤療法又はシクロホスファミド（静脈内投与）との併用投与

B 細胞標的治療薬をはじめとする他の生物学的製剤及びシクロホスファミド（静脈内投与）との併用を検討する試験は実施していない。このため、BENLYSTA と生物学的製剤及びシクロホスファミド（静脈内投与）との併用投与は推奨しない。

6 副作用

BENLYSTA では以下の副作用が発現しており、「警告及び使用上の注意」の項で詳細に検討している。

- **死亡** *［「警告及び使用上の注意」 (5.1）を参照］*
- **重篤な感染症** *［「警告及び使用上の注意」 (5.2）を参照］*
- **アナフィラキシーをはじめとする過敏症反応** *［「警告及び使用上の注意」 (5.3）を参照］*
- **注入に伴う反応** *［「警告及び使用上の注意」 (5.4）を参照］*
- **うつ病** *［「警告及び使用上の注意」 (5.5）を参照］*
- **悪性腫瘍** *［「警告及び使用上の注意」 (5.6）を参照］*

臨床試験は多岐にわたる条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で観察された副作用発現率を別の薬剤の臨床試験で観察された発現率と直接比較することはできない。また、ある薬剤の臨床試験で観察された副作用発現率が臨床現場で観察される発現率を反映しない可能性もある。

6.1 臨床試験での静脈内投与使用経験

以下に記載したデータは、対照試験 3 試験に参加した 2,133 例におけるプラセボ + 標準治療と BENLYSTA 静脈内投与 + 標準治療の曝露量との比較を示すものである。BENLYSTA 1 mg/kg（673 例）、4 mg/kg（111 例、試験 1 のみ）、10 mg/kg（674 例）+

Aug 22 2017 11:48:56

標準治療又はプラセボ+標準治療（675 例）を Day 0、14 及び 28 に 1 時間かけて静脈内投与して、その後 28 日ごとに投与した。2 試験（試験 1 及び試験 3）では 48 週間投与したが、もう 1 試験（試験 2）では 72 週間投与した*［「臨床成績」（14.1）を参照］*。BENLYSTA 群に発現した有害事象の大半には明らかな用量依存性の増加が認められなかったため、以下にまとめた安全性データは、特に明記のない限り 3 つの静脈内投与用量の蓄積データを示しており、副作用の表は静脈内投与の推奨用量（10 mg/kg）とプラセボとを比較した結果を示している。

対象集団の平均年齢は 39 歳（範囲：18～75 歳）であり、94%が女性、52%が白人であった。これらの試験では、BENLYSTA+標準治療群の 93%に有害事象が発現し、プラセボ+標準治療群では 92%に発現した。

主な重篤な有害事象は、重篤な感染症（BENLYSTA+標準治療群及びプラセボ+標準治療群でそれぞれ 6.0%及び 5.2%）であり、致死的なものもあった*［「警告及び使用上の注意」（5.2）を参照］*。

臨床試験で最も多く報告された有害事象（発現頻度 5%以上）は、悪心、下痢、発熱、鼻咽頭炎、気管支炎、不眠症、四肢痛、うつ病、片頭痛及び咽頭炎であった。

対照臨床試験期間中に副作用によって投与を中止した患者の割合は、BENLYSTA+標準治療群が 6.2%、プラセボ+標準治療群が 7.1%であった。投与中止に至った主な副作用（BENLYSTA 群又はプラセボ群の発現頻度 1%以上）は、注入に伴う反応（BENLYSTA 群 1.6%、プラセボ群 0.9%）、ループス腎炎（BENLYSTA 群 0.7%、プラセボ群 1.2%）及び感染（BENLYSTA 群 0.7%、プラセボ群 1.0%）であった。

3 つの対照試験で BENLYSTA 10 mg/kg+標準治療群の SLE 患者の 3%以上に発現し、プラセボ+標準治療群の発現頻度よりも 1%以上高かった因果関係を問わない副作用を表 1 に記載する。

Aug 22 2017 11:48:56

表 1.　BENLYSTA 10 mg/kg+標準治療群での発現頻度が 3%以上であり、プラセボ+標準治療群の発現頻度よりも 1%以上高かった副作用の発現頻度

基本語	BENLYSTA 10 mg/kg +標準治療 (n=674) %	プラセボ +標準治療 (n=675) %
悪心	15	12
下痢	12	9
発熱	10	8
鼻咽頭炎	9	7
気管支炎	9	5
不眠症	7	5
四肢痛	6	4
うつ病	5	4
片頭痛	5	4
咽頭炎	5	3
膀胱炎	4	3
白血球減少症	4	2
ウイルス性胃腸炎	3	1

6.2　臨床試験での皮下注投与使用経験

以下に記載したデータは、対照試験（試験4）に参加した836例におけるBENLYSTA皮下注投与+標準治療とプラセボ+標準治療との曝露量の比較を示すものである。標準治療に加えて、患者は BENLYSTA 200 mg（556例）又はプラセボ（280例）（無作為化2：1）を週1回、最長52週間投与された*［「臨床成績」（14.2）参照］*。

対象集団全体の平均年齢は39歳（範囲：18～77歳）であり、94%が女性、60%が白人であった。これらの試験では、BENLYSTA+標準治療群の81%に副作用が発現し、プラセボ+標準治療群では84%に発現した。対照臨床試験期間中に副作用によって投与を中止した患者の割合は、BENLYSTA+標準治療群が7.2%、プラセボ+標準治療群が8.9%であった。

BENLYSTA 皮下注投与+標準治療で観察された安全性プロファイルは、局所注射部位反応以外は、BENLYSTA 静脈内投与+標準治療でみられた既知の安全性プロファイルと一致していた。

注射部位反応

BENLYSTA 皮下注投与の臨床試験での注射部位反応の発現頻度は、BENLYSTA+標準治療群が 6.1%（556 例中 34 例）、プラセボ+標準治療群が 2.5%（280 例中 7 例）であった。注射部位反応（主に疼痛、紅斑、血腫、そう痒、硬結）の重症度は、軽度から中等度であった。その多く（94%）は治療の中止を要しなかった。

Aug 22 2017 11:48:56

6.3　市販後の使用経験

BENLYSTAの承認後の使用で、下記の副作用が確認されている。このような副作用は症例数が不確かな集団から自発的に報告されたものであるため、副作用の発現頻度を正確に推定したり、薬物投与との因果関係を確立したりすることが必ずしも可能であるとは限らない。

- 致死性アナフィラキシー *［「警告及び使用上の注意」（5.3）参照］*

6.4　免疫原性

すべての治療用タンパク質がそうであるように、免疫原性は潜在する。抗体形成の検出は、アッセイの感度及び特異度に強く依存している。さらに、アッセイで観察される抗体（中和抗体を含む）陽性の発現頻度は、アッセイの方法、検体の取り扱い、検体採取時期、併用薬及び基礎疾患などの複数の因子に影響される可能性がある。このため、ベリムマブに対する抗体の発現頻度と他試験での発現頻度、又は他剤に対する抗体の発現頻度とを比較すると、誤解を招くおそれがある。

試験 2 及び試験 3（静脈内投与）では、BENLYSTA 10 mg/kg 群の 563 例中 4 例（0.7%）及び BENLYSTA 1 mg/kg 群の 559 例中 27 例（4.8%）に抗ベリムマブ抗体が検出された。高濃度の薬物の存在下ではアッセイ感度が低下するため、10 mg/kg 群の発現頻度は実際の発現頻度を過小評価している可能性がある。BENLYSTA 1 mg/kg 群の 3 例に中和抗体が検出された。抗ベリムマブ抗体が検出された 3 例に軽度の注入に伴う反応（悪心、紅斑性皮疹、そう痒症、眼瞼浮腫、頭痛及び呼吸困難）が発現したが、いずれも生命を脅かす反応ではなかった。試験 4（皮下注投与）では、52 週間のプラセボ対照期間において、 BENLYSTA 200 mg 群の 556 例に抗ベリムマブ抗体の形成は認められなかった。抗ベリムマブ抗体の存在の臨床的意義は不明である。

このデータは、特異的アッセイでベリムマブに対する抗体が陽性であった患者の割合を示すものである。

7　薬物相互作用

BENLYSTA の正式な薬物相互作用試験は実施していない。SLE 患者を対象とした臨床試験で BENLYSTA と他剤とを併用投与したところ、ベリムマブの薬物動態に対する臨床的に意味のある併用薬の影響は認められなかった。ベリムマブと併用投与した薬剤には、コルチコステロイド、抗マラリア薬、免疫調節薬、免疫抑制剤（アザチオプリン、メトトレキサート及びミコフェノール酸など）、アンジオテンシン系降圧薬、HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン）及び非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）があった。他剤の薬物動態に対するベリムマブの影響は評価していない *［「臨床薬理」（12.3）を参照］*。

Aug 22 2017 11:48:56

8　特別な集団への投与

8.1　妊娠

妊娠曝露登録

妊娠中に BENLYSTA に曝露した女性の妊娠の転帰を観察するために、妊娠曝露登録がある。医療従事者は、1-877-681-6296 に電話をし、患者を登録するよう推奨される。

リスクの概要

観察研究、公表症例報告書、及び市販後調査による妊婦における BENLYSTA の使用に関するデータは限られており、薬剤に関連した主要な先天異常又は流産のリスクがあるかどうかを判定するには不十分である。母親及び胎児には、SLE に伴うリスクがある*［「臨床的に考慮すべき事項」を参照］*。ベリムマブ等のモノクローナル抗体は、妊娠後期に胎盤を通過して能動輸送されるため、子宮内曝露した乳児の免疫応答に影響を及ぼす恐れがある*［「臨床的に考慮すべき事項」を参照］*。ベリムマブを静脈内投与したサルを用いた非臨床胚・胎仔及び出生前後発生併合試験では、最高臨床推奨用量（MRHD）における曝露量の約 9 倍（静脈内投与に基づく）及び 20 倍（皮下投与に基づく）の曝露量において、胎仔毒性又は胎仔奇形のエビデンスは認められなかった。サルの胎仔及び／又は乳仔において認められたベリムマブに関連した所見は、B 細胞数の減少、脾臓及びリンパ節のリンパ組織中 B リンパ球の密度低下、IgG 及び IgM 力値の変化であった。これらの所見の無毒性量（NOAEL）は特定されなかったが、いずれも薬剤の投与中止から 3～12 ヵ月以内に回復した*［データ参照］*。動物データ及びベリムマブの作用機序に基づき、投与を受けた母親の乳児の免疫系に有害な影響が及ぶ恐れがある。利用可能なデータに基づくと、免疫系の影響がある場合に、それが可逆性であるかどうかは不明である*［「臨床薬理」（12.1）を参照］*。

適応集団における主要な先天異常及び流産の推定背景リスクは不明である。すべての妊娠には、先天異常、流産、又はその他の有害な転帰の背景リスクがある。米国の一般集団において、臨床的に認められた妊娠の主要な先天異常及び流産の背景リスクは、それぞれ 2%～4%及び 15%～20%である。

臨床的に考慮すべき事項

*疾患に関連した母体及び／又は胚／胎児へのリスク：*SLE の妊婦では、基礎疾患の悪化、早産、自然流産、及び子宮内胎児発育遅延等、有害な妊娠転帰のリスクが高くなっている。母体のループス腎炎によって、高血圧や妊娠高血圧症候群／子癇のリスクが高まる。母体の抗リン脂質抗体が胎盤を通過することによって、新生児ループス及び先天性心ブロック等、新生児に有害な転帰が生じる恐れがある。

*胎児／新生児における副作用：*モノクローナル抗体は、妊娠の進行に伴い胎盤を通過して増加的に輸送され、妊娠後期には最大となる。子宮内で BENLYSTA に曝露した乳児に生ワクチン又は弱毒生ワクチンを投与する前には、リスク及びベネフィットを考慮する必要がある。投与を受けた母親の乳児は、B 細胞減少及びその他の免疫機能不全について観察すること*［「警告及び使用上の注意」（5.7）を参照］*。

Aug 22 2017 11:48:56

データ

*動物データ：*胚・胎仔及び出生前後発生併合試験において、妊娠したカニクイザルに、ベリムマブを 0、5、又は 150 mg/kg の用量で、妊娠 20～22 日に妊娠が確認されてから、器官形成期（妊娠約 50 日まで）を通し、予定された帝王切開日（妊娠 150 日［妊娠後期］）又は分娩日のいずれかまで、2 週間に 1 回静脈内投与した。MRHD である 10 mg/kg 静脈内投与の約 9 倍又は 200 mg 皮下投与の約 20 倍の曝露量において、母体毒性、胎仔毒性、又は催奇形性のエビデンスは認められなかった（最高 150 mg/kg の母体への静脈内投与による AUC に基づく）。母動物におけるベリムマブに関連した所見は、未熟及び成熟 B 細胞数の減少等であり、胎仔及び／又は乳仔では、未熟及び成熟 B 細胞数の減少、脾臓及びリンパ節におけるリンパ組織中 B リンパ球の密度低下、脾臓重量の減少、IgG 力値の増加、及び IgM 力値の減少が認められた。子宮内でベリムマブに曝露したサルの乳仔の B 細胞数は、3 ヵ月齢までに回復し、母動物では 1 年後に回復した。サルの乳仔の IgG 及び IgM レベルは、6 ヵ月齢までに回復し、リンパ節及び脾臓の B リンパ球の減少は、1 歳齢までに回復した。ベリムマブは、妊娠 150 日に臍帯血及び羊水中で検出されたことから、胎盤を通過することが認められた。

8.2 授乳

リスクの概要

ヒトの母乳中におけるベリムマブの有無、授乳された乳児に対する薬剤の影響、又は母乳産生に対する薬剤の影響に関する情報はない。ベリムマブはカニクイザルの母乳中に検出されたが、授乳の生理機能における種特異的な差異のため、動物データは、ヒトの母乳中の薬剤レベルを予測するものではない可能性がある。母体 IgG は、ヒトの母乳中で認められることが知られている。ベリムマブがヒトの母乳に移行する場合、ベリムマブに対する消化管での局所曝露や、乳児における潜在的かつ限定的な全身曝露による影響は不明である。授乳中の臨床データは存在しないため、授乳中の乳児に対する BENLYSTA のリスクを明確に判定することはできない。したがって、授乳による発育及び健康に対するベネフィットを、母体の BENLYSTA に対する臨床的必要性、並びに授乳された小児に対する BENLYSTA 又は母体の基礎疾患による潜在的な有害作用と共に考慮する必要がある。

8.3 生殖可能な男女

避妊

ベネフィット及びリスクの評価後、妊娠を防止する必要がある場合、生殖可能な女性は、投与期間中及び最終投与から少なくとも 4 ヵ月間は有効な避妊法を用いる必要がある。

8.4 小児等への投与

小児では、BENLYSTA の安全性及び有効性は確立されていない。

Aug 22 2017 11:48:56

8.5　高齢者への投与

BENLYSTA の臨床試験には、高齢被験者と若年被験者の反応に差があるかどうかを確認するのに十分な数の 65 歳以上の被験者を組み入れていなかった。高齢患者には慎重に投与すること。

8.6　腎機能障害

軽度（クレアチニンクリアランス［CrCl］60 以上及び 90 mL/min 未満）、中等度（CrCl 30 以上及び 60 mL/min 未満）、重度（CrCl 15 以上及び 30 mL/min 未満）の腎機能障害を有する SLE 患者を対象とした研究で、BENLYSTA の安全性及び有効性が評価された。腎機能障害患者に対する用量調節は推奨しない。

8.7　肝障害

ベリムマブの薬物動態に対する肝障害の影響を検討する正式な試験は実施していない。肝障害患者に対する用量調節は推奨しない。

8.8　人種集団

試験 2 及び試験 3（静脈内投与）での SLE Responder Index-4 （SRI-4）による奏効率は、プラセボ+標準治療の黒人患者よりも、BENLYSTA+標準治療の黒人患者のほうが低かった *［「臨床成績」（14.1）を参照］*。試験 4（皮下投与）での SRI-4 奏効率は、プラセボ+標準治療の黒人患者よりも、BENLYSTA+標準治療の黒人患者のほうがやや高かったが、治療による差は全体集団で認められた差ほど大きくはなく、このサブグループ解析から確定的な結論を導くことはできない *［「臨床成績」（14.2）を参照］*。黒人／アフリカ系米国人において BENLYSTA 治療を検討する際には慎重に行うこと。

10　過量投与

ベリムマブを過量投与した臨床経験は少ない。過量投与症例に関して報告された副作用は、ベリムマブで予想されるものと一致がみられた。

ヒトに最高 20 mg/kg を 2 回静脈内投与して 1、4 又は 10 mg/kg 投与と比較したところ、副作用の発現頻度及び重症度の増加は認められなかった。

11　組成・性状

ベリムマブは、ヒト可溶性 B リンパ球刺激因子タンパク質（BLyS。BAFF 及び TNFSF13B とも呼ばれる）に特異的なヒト IgG1λモノクローナル抗体である。ベリムマブの分子量は約 147 kDa である。ベリムマブはマウス細胞（NS0）発現系で組換え DNA 技術によって生産される。

<u>点滴静注</u>

BENLYSTA（ベリムマブ）注射用は、無菌で防腐剤無添加の点滴静注用単回投与バイアルの凍結乾燥粉末剤であり、使用前に溶解・希釈する。色は白色からオフホワイトである。BENLYSTA 注射用は、1 バイアル 120 mg 及び 1 バイアル 400 mg で提供され、

Aug 22 2017 11:48:56

濃度を 80 mg/mL にするには それぞれ 1.5 mL 及び 4.8 mL の滅菌注射用水（米国薬局方）で溶解する必要がある*［「用法・用量」（2.1）を参照］*。溶解後の各バイアル 1.5 mL（120 mg）又は 5 mL（400 mg）が差し引く量となる。1 mL あたり、ベリムマブ 80 mg、クエン酸（0.16 mg）、ポリソルベート 80（0.4 mg）、クエン酸ナトリウム（2.7 mg）、精製白糖（80 mg）を含有し、pH は 6.5 である。

バイアル栓は天然ゴムラテックス製ではない。

皮下注

BENLYSTA（ベリムマブ）注射は、無菌で防腐剤無添加の皮下投与用の溶液であり、透明から乳白光を発し、色は無色から微黄色である。これは、1 mL 単回投与用の薬剤充填済みオートインジェクター（27 ゲージ、0.5 インチの注射針）又は 1 mL 単回投与用の薬剤充填済み注射器（ニードルガード付きの 27 ゲージ、0.5 インチの注射針）として提供される。1 mL あたり、ベリムマブ 200 mg、L‐塩酸アルギニン（5.3 mg）、L-ヒスチジン（0.65 mg）、L-ヒスチジン塩酸塩一水和物（1.2 mg）、ポリソルベート 80（0.1 mg）、塩化ナトリウム（6.7 mg）を含有し、pH は 6.0 である。

オートインジェクター及び薬剤充填済み注射器は天然ゴムラテックス製ではない。

12　臨床薬理

12.1　作用機序

BENLYSTA は BLyS 特異的阻害剤であり、可溶性 BLyS（B 細胞生存因子）が B 細胞上の可溶性 BLyS の受容体に結合するのを遮断する。BENLYSTA が B 細胞に直接結合することはないが、BLyS に結合することにより、自己反応性 B 細胞などの B 細胞の生存を阻害して、B 細胞の免疫グロブリン産生形質細胞への分化を抑制する。

12.2　薬力学

BENLYSTA を投与したところ、52 週目の循環中の CD19 陽性 B 細胞、CD20 陽性 B 細胞、ナイーブ B 細胞、活性化 B 細胞及び SLE B 細胞サブセットに有意な減少が認められた。ナイーブ B 細胞及び SLE B 細胞サブセットの減少は早くも 8 週目に認められ、52 週目まで持続した。メモリー細胞は最初は増加したが、ゆっくり減少し、52 週目までにほぼベースライン値に戻った。B 細胞に対するこのような作用の臨床的意義は確立されていない。

BENLYSTA を投与したところ、IgG 及び抗二本鎖 DNA 抗体（抗 dsDNA）の減少が早くも 8 週目に認められ、52 週目まで持続した。ベースライン時の補体値が低い患者は、治療により補体 C3 及び C4 の増加が早くも 12 週目に認められ、52 週目まで持続した。このようなバイオマーカーを正常化する臨床的意義は明確に確立されていない。

Aug 22 2017 11:48:56

12.3　薬物動態

点滴静注

表 2 に示す薬物動態パラメータは、BENLYSTA 10 mg/kg を投与した 563 例の母集団パラメータ推定値に基づくものである。

表 2.BENLYSTA 10 mg/kg を点滴静注 [a] した SLE 患者の母集団薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	母集団推定値 (n=563)
最高濃度（C_{max}、mcg/mL）	313
曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$、day●mcg/mL）	3,083
分布相の半減期（$t_{½}$、日）	1.8
終末相の半減期（$t_{½}$、日）	19.4
全身クリアランス（CL、mL/日）	215
分布容積（Vss、L）	5

[a] 最初の 3 回は 2 週間間隔、その後は 4 週間間隔で静脈内投与した。

皮下注

表 3 に示す薬物動態パラメータは、ベリムマブ皮下投与後の 661 例の母集団パラメータ推定値に基づくものである。定常状態での投与後の血清中最高濃度（C_{max}）までの到達時間は 2.6 日（t_{max}）であった。ベリムマブのバイオアベイラビリティは約 74%であった。週 1 回の皮下投与では、平均濃度（C_{avg}104 mcg/mL）前後の変化は小さく、C_{min}（97 mcg/mL）は C_{avg} よりわずかに低かった。

表 3. BENLYSTA 皮下投与後の母集団薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	母集団推定値 （661 例）
最高濃度（C_{max}、mcg/mL）	108
曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$、day●mcg/mL）	726
分布相の半減期（$t_{½}$、日）	1.1
終末相の半減期（$t_{½}$、日）	18.3
全身クリアランス（CL、mL/日）	204
分布容積（Vss、L）	5

特別な集団

以下の情報は、BENLYSTA 静脈内投与及び皮下投与での母集団薬物動態解析に基づくものである。

*年齢：*被験者の大半は 18～45 歳（静脈内投与 70%；皮下投与 74%）で、年齢がベリムマブ薬物動態に有意な影響を及ぼすことはなかった。小児患者を対象とした薬物動態データは得られていない。薬物動態解析対象例に含まれた 65 歳以上の患者は 2%未満で

Aug 22 2017 11:48:56

あったため、高齢患者の薬物動態データは限られている［*「特別な集団への投与」（8.5）を参照*］。

*男性及び女性患者：*女性の多い試験集団（静脈内投与 94%；皮下投与 85%）において、性別がベリムマブ薬物動態に有意な影響を及ぼすことはなかった。

*人種集団：*人種がベリムマブの薬物動態に有意な影響を及ぼすことはなかった。静脈内投与での人種分布は、白人 53%、アジア人 16%、アラスカ原住民／アメリカンインディアン 16%、黒人 14%であった。皮下投与での人種分布は、白人 61%、アジア人 20%、黒人 11%、アラスカ原住民／アメリカンインディアン 6%であった。

*体重：*体重及び BMI は、ベリムマブ皮下投与の薬物動態において臨床的な意味は認められなかった。体重又は BMI に基づく皮下投与時の用量調整は推奨されない。

*腎機能障害患者：*ベリムマブの薬物動態に対する腎機能障害の影響を検討する正式な試験は実施していない。BENLYSTA 試験での軽度（CrCl 60 以上及び 90 mL/min 未満）、中等度（CrCl 30 以上及び 60 mL/min 未満）、重度（CrCl 15 以上及び 30 mL/min 未満）の腎機能障害を有する SLE 患者数は限られており、ベリムマブ静脈内投与ではそれぞれ 770 例、261 例、14 例に対し、皮下投与ではそれぞれ 121 例、30 例、0 例であった。*［「特別な集団への投与」（8.6）を参照。］*

*肝障害患者：*ベリムマブの薬物動態に対する肝障害の影響を検討する正式な試験は実施していない。ベースラインの ALT 値及び AST 値がベリムマブの薬物動態に有意な影響を及ぼすことはなかった*［「特別な集団への投与」（8.7）を参照］*。

薬物相互作用試験

BENLYSTA の正式な薬物相互作用試験は実施していない。ミコフェノール酸、アザチオプリン、メトトレキサート、抗マラリア薬、NSAID、アスピリン及び HMG-CoA 還元酵素阻害薬を併用投与しても、ベリムマブの薬物動態に有意な影響を及ぼさなかった。ステロイド及びアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬を併用投与したところ、ベリムマブの全身クリアランスが増加したが、正常なクリアランス変動の範囲内に十分収まっていたため、臨床的に意味のあるものではなかった。他剤の薬物動態に対するベリムマブの影響は評価していない。

13　非臨床毒性試験

13.1　がん原性、変異原性、妊孕性障害

ベリムマブのがん原性を評価する長期動物試験は実施していない。

動物試験では、雌雄の妊孕性に対する影響を直接評価していない。

Aug 22 2017 11:48:56

14　臨床成績

14.1　臨床試験での静脈内投与使用経験

SLE 患者 2,133 例を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照試験 3 試験では、BENLYSTA 静脈内投与+標準治療の安全性及び有効性をアメリカリウマチ学会（American College of Rheumatology）の基準に照らして評価している（試験 1、2 及び 3）。重度の活動性ループス腎炎患者及び重度の活動性 CNS ループス患者は試験対象から除外した。患者は、コルチコステロイド、抗マラリア薬、NSAID 及び免疫抑制剤の単剤投与又は併用投与による SLE の標準治療を継続していた。他の生物学的製剤及びシクロホスファミド（静脈内投与）の使用は許可しなかった。

<u>試験 1：BENLYSTA 1 mg/kg、4 mg/kg、10 mg/kg</u>

試験 1 には SLE 患者 449 例を登録して、BENLYSTA 1、4 及び 10 mg/kg+標準治療とプラセボ+標準治療を 52 週間にわたり評価した。ベースライン時の、エストロゲン安全性及び紅斑性エリテマトーデス国内評価-全身性紅斑性エリテマトーデス疾患活動性指標 （SELENA-SLEDAI）スコアが 4 以上で、自己抗体［抗核抗体（ANA）及び抗 2 本鎖 DNA（抗 dsDNA）抗体又はこのいずれか］の既往歴がある患者を適格としたが、患者集団の 28%では、ベースライン時に自己抗体陰性であった。同時主要評価項目は、SELENA-SLEDAI スコアの 24 週目の変化率及び 52 週間のうちの初回増悪までの期間とした。BENLYSTA 群とプラセボ群との間に有意差は認められなかった。本試験の探索的解析により、自己抗体陽性患者の部分集団（72%）で、BENLYSTA が有益性を示すように思われた。本試験の結果が試験 2 及び試験 3 の試験デザインの基礎となり、自己抗体陽性 SLE 患者だけを標的集団及び適応症に選択するに至った。

<u>試験 2 及び試験 3　 BENLYSTA 1 mg/kg 及び 10 mg/kg</u>

試験 2 及び試験 3 は SLE 患者を対象とする無作為化二重盲検プラセボ対照試験で、試験期間（試験 2 は 76 週間、819 例；試験 3 は 52 週間、865 例）以外はほぼ同じデザインであった。患者は疾患活動性のある SLE を有し、スクリーニング時の SELENA-SLEDAI スコアが 6 以上、自己抗体検査陽性であった。B 細胞標的薬の投与経験がある患者又は他の生物学的製剤投与中の患者は試験対象から除外した。試験前 6 ヵ月以内又は試験期間中のシクロホスファミド（静脈内投与）は許可しなかった。試験 2 は主に北アメリカ及びヨーロッパで実施された。試験 3 は南アメリカ、東ヨーロッパ、アジア、オーストラリアで実施された。

ベースラインの併用薬には、コルチコステロイド（試験 2：76%、試験 3：96%）、免疫抑制剤（試験 2：56%、試験 3：42%。アザチオプリン、メトトレキサート及びミコフェノール酸など）及び抗マラリア薬（試験 2：63%、試験 3：67%）があった。患者の大半（70%超）が、2 クラス以上の SLE 治療薬の投与を受けていた。

試験 2 及び試験 3 のベースライン時に疾患活動性を認めた器官系が 3 つ以上あった患者は 50%超であった。SELENA-SLEDAI によりベースライン時に疾患活動性を認めた主な器官系は、粘膜皮膚系（両試験とも 82%）、免疫系（試験 2：74%、試験 3：85%）

Aug 22 2017 11:48:56

及び筋骨格系（試験 2：73%、試験 3：59%）であった。患者の 16%未満で腎臓にある程度の疾患活動性が認められ、患者の 7%未満で血管系、心肺系又は中枢神経系に疾患活動性が認められた。

スクリーニング時、SELENA-SLEDAI スコア（9 以下と 10 以上）、蛋白尿の程度（2 g/24 時間未満と 2 g/24 時間以上）及び人種（アフリカ系アメリカ人又はアメリカ先住民の家系とその他）に基づいて患者を層別化して、BENLYSTA 1 mg/kg+標準治療群、BENLYSTA 10 mg/kg+標準治療群又はプラセボ + 標準治療群に無作為に割り付けた。Day 0、14 及び 28 に治験薬を 1 時間かけて静脈内投与して、その後は 48 週目（試験 3）又は 72 週目（試験 2）まで 28 日ごとに投与した。

有効性の主要評価項目を複合評価項目（SLE Responder Index-4：SRI-4）とし、52 週目とベースラインとを比較して、以下の各基準を満たしていれば「奏効」であると定義した。

- SELENA-SLEDAI スコアの 4 ポイント以上の低下
- British Isles Lupus Assessment Group（BILAG）のカテゴリーA に該当する器官別スコアが新たに認められない、又はカテゴリーB に該当する器官別スコアが新たに 2 つ認められる。
- 医師による全般評価（Physician’s Global Assessment：PGA）スコアに悪化が認められない（0.30 ポイント未満の増加）。

SRI では、全般的疾患活動性の低下の客観的尺度として SELENA-SLEDAI スコアを用いており、さらに、特定の器官系に重大な悪化がないことを確認するために BILAG 指標を用い、疾患活動性の改善に患者の全般的状態の悪化が伴っていないことを確認するために PGA を用いている。

試験 2 及び試験 3 とも、SRI-4 で奏効が確認された SLE 患者の割合（主要評価項目）は、BENLYSTA 10 mg/kg+標準治療群がプラセボ+標準治療群より有意に高かった。BENLYSTA 1 mg/kg+標準治療群とプラセボ+標準治療群との比較では、SRI-4 に対する影響に一貫した有意差は認められなかった。1 mg/kg は推奨しない。一般に、評価項目の個々の要素に対する奏効率を投与群間で比較したときの傾向は、SRI-4 と一致していた（表 4）。試験 2 の 76 週目には、BENLYSTA 10 mg/kg 群とプラセボ群の SRI-4 による奏効率に有意差は認められなかった（それぞれ 39%及び 32%）。

Aug 22 2017 11:48:56

表 4.　52 週間投与したときの SLE 患者の臨床的奏効率

	試験 2			試験 3		
奏効	プラセボ + 標準治療 (n = 275)	BENLYSTA 1 mg/kg +標準治療 [b] (n = 271)	BENLYSTA 10 mg/kg +標準治療 (n = 273)	プラセボ + 標準治療 (n = 287)	BENLYSTA 1 mg/kg +標準治療 [b] (n = 288)	BENLYSTA 10 mg/kg +標準治療 (n = 290)
SLE Responder Index-4 (SRI-4)[a]	34%	41% (*P* = 0.104)	43% (*P* = 0.021)	44%	51% (*P* = 0.013)	58% (*P* <0.001)
プラセボと比較したオッズ比（95% CI）		1.3 (0.9, 1.9)	1.5 (1.1, 2.2)		1.6 (1.1, 2.2)	1.8 (1.3, 2.6)
SLE Responder Index-4（SRI-4）の各要素						
SELENA-SLEDAI スコアが 4 ポイント以上低下した患者の割合	36%	43%	47%	46%	53%	58%
BILAG 指標で悪化を認めなかった患者の割合	65%	75%	69%	73%	79%	81%
PGA で悪化を認めなかった患者の割合	63%	73%	69%	69%	79%	80%

[a] この解析では、試験を早期に脱落した患者又は一定量の基礎治療薬を増量していた患者を無効例と考えた。このため、両試験で無効例と判断した患者の割合は、プラセボ群の方が BENLYSTA 群より高かった。

[b] 1 mg/kg は推奨しない。

SRI-4 で認められた疾患活動性の低下は主に、主な罹患器官系（粘膜皮膚系、筋骨格系及び免疫系）の改善によるものであった。

<u>黒人／アフリカ系アメリカ人患者に対する効果</u>

黒人患者（148 例）を対象に、SRI-4 による奏効率の探索的部分集団解析を実施した。黒人患者の SRI-4 による奏効率は BENLYSTA+標準治療群がプラセボ+標準治療群より低かった［プラセボ群：50 例中 22 例（44%）、BENLYSTA 1 mg/kg 群：48 例中 15 例（31%）、BENLYSTA 10 mg/kg：50 例中 18 例（36%）］。ここに挙げた部分集団解析から決定的な結論を導くことはできないが、黒人／アフリカ系アメリカ人患者に BENLYSTA の投与を検討する場合には、注意が必要である。

Aug 22 2017 11:48:56

併用するステロイドに対する影響

試験 2 及び試験 3 では、ベースライン時にプレドニゾン 7.5 mg/日超を投与していた患者の割合はそれぞれ、46%及び 69%であった。40～52 週目のプレドニゾンの平均用量を少なくとも 25%、7.5 mg/日以下に減量することができた患者の割合は両試験とも、BENLYSTA+標準治療群とプラセボ+標準治療群に一貫した有意差は認められなかった。試験 2 では、BENLYSTA 10 mg/kg+標準治療群の 17%及び BENLYSTA 1 mg/kg+標準治療群の 19%がステロイドを減量することができたのに対し、プラセボ+標準治療群では 13%であった。試験 3 では、BENLYSTA 10 mg/kg+標準治療群、BENLYSTA 1 mg/kg+標準治療群及びプラセボ+標準治療群のそれぞれ 19%、21%及び 12%が、ステロイドを減量することができた。

SLE の重度増悪に対する影響

SELENA 試験の増悪基準修正版（SELENA-SLEDAI スコアの 12 超の増加のみによる重度増悪を除外）によって定義した SLE の重度増悪が発現する確率を試験 2 及び試験 3 で求めた。両試験とも、重度増悪が 52 週間の間に 1 回以上発現した患者の割合は、BENLYSTA+標準治療群とプラセボ+標準治療群で一貫した有意差は認められなかった。試験 2 では、BENLYSTA 10 mg/kg+標準治療群の 18%及び BENLYSTA 1 mg/kg+標準治療群の 16%が重度増悪したのに対し、プラセボ+標準治療群では 24%であった。試験 3 では、BENLYSTA 10 mg/kg+標準治療群、BENLYSTA 1 mg/kg+標準治療群及びプラセボ+標準治療群のそれぞれ 14%、18%及び 23%に、重度増悪が発現した。

14.2　臨床試験での皮下注投与使用経験

SLE 患者 836 例を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照試験では、BENLYSTA 皮下投与の安全性及び有効性をアメリカリウマチ学会（American College of Rheumatology）の基準に照らして評価している（試験 4）。重度の活動性ループス腎炎患者及び重度の活動性 CNS ループス患者は試験対象から除外した。活動性 SLE 患者を対象とした 52 週間の試験（無作為化 2：1）で、BENLYSTA 200 mg 週 1 回+標準治療群（556 例）とプラセボ週 1 回+標準治療群（280 例）を比較した。患者はスクリーニングの時点で、SELENA-SLEDAI スコアが 8 以上で、自己抗体陽性（抗核抗体［ANA］及び／又は抗 2 本鎖 DNA 抗体［抗 dsDNA］）であった。

2 つの治療群のベースライン時の患者背景に有意差はみられなかった。数ヵ国で、B 細胞標的薬による治療をベースラインの 1 年以上前から受けている場合に限り、その使用を認めた。それ以外の B 細胞標的薬による治療は許可しなかった。他の生物学的薬剤をベースライン時に使用していた患者は試験対象から除外した。試験前 3 ヵ月以内又は試験期間中の抗腫瘍壊死因子療法、静注シクロホスファミド、インターロイキン 1 受容体 アンタゴニスト、静注免疫グロブリン、プレドニゾン 100 mg/日超、血漿交換療法は許可しなかった。試験は、北アメリカ、南アメリカ、ヨーロッパ及びアジアで実施した。ベースラインの併用薬には、コルチコステロイド（86%）、抗マラリア薬（69%）及び免疫抑制剤（46%。アザチオプリン、メトトレキサート及びミコフェノー

Aug 22 2017 11:48:56

ル酸など）があった。患者の大半（約 80%）が、2 クラス以上の SLE 治療薬の投与を受けていた。

ベースライン時に疾患活動性を認めた器官系が 3 つ以上あった患者は 50%超であった。SELENA-SLEDAI によりベースライン時に疾患活動性を認めた主な器官系は、粘膜皮膚系（88%）、筋骨格系（78%）及び免疫系（76%）であった。全体として、患者の 12%で腎臓にある程度の疾患活動性が認められ、患者の 15%未満では血管系、心肺系又は中枢神経系に疾患活動性が認められた。患者は SELENA-SLEDAI スコア（9 以下と 10 以上）、補体値（C3 及び/又は C4 の低下とその他）及び人種（黒人とその他）に基づいた疾患重症度により層別化した後、BENLYSTA 200 mg+標準治療群又はプラセボ週 1 回+標準治療群に無作為に割り付けた。

主要評価項目は、静脈内投与試験でも説明された 52 週時点での SLE Responder Index-4（SRI-4）であった。副次的評価項目は、初回増悪までの期間（改訂版 SELENA-SLEDAI SLE Flare Index による）、及びベースライン時にプレドニゾン 7.5 mg/日超を使用していた患者で 40 週から 52 週までの間にプレドニゾン平均投与量が 7.5 mg/日以下へと 25%以上減少した患者の割合などであった。

SRI-4で奏効が確認された患者の割合は、プラセボ+標準治療群に比べて、BENLYSTA+標準治療群のほうが有意に高かった。評価項目の個々の要素に対する奏効率を投与群間で比較したときの傾向は、SRI-4と一致していた（表5）。

表 5.　52 週間投与したときの SLE 患者の臨床的奏効率

奏効	プラセボ +標準治療 (n = 279)	BENLYSTA+標準治療 (n = 554)
SLE Responder Index-4 (SRI-4)[a]	48%	61% *P* = 0.0006
プラセボと比較したオッズ比（95% CI）		1.7 (1.3, 2.3)
SLE Responder Index-4（SRI-4）の各要素		
SELENA-SLEDAI スコアが 4 ポイント以上低下した患者の割合	49%	62%
BILAG 指標で悪化を認めなかった患者の割合	74%	81%
PGA で悪化を認めなかった患者の割合	73%	81%

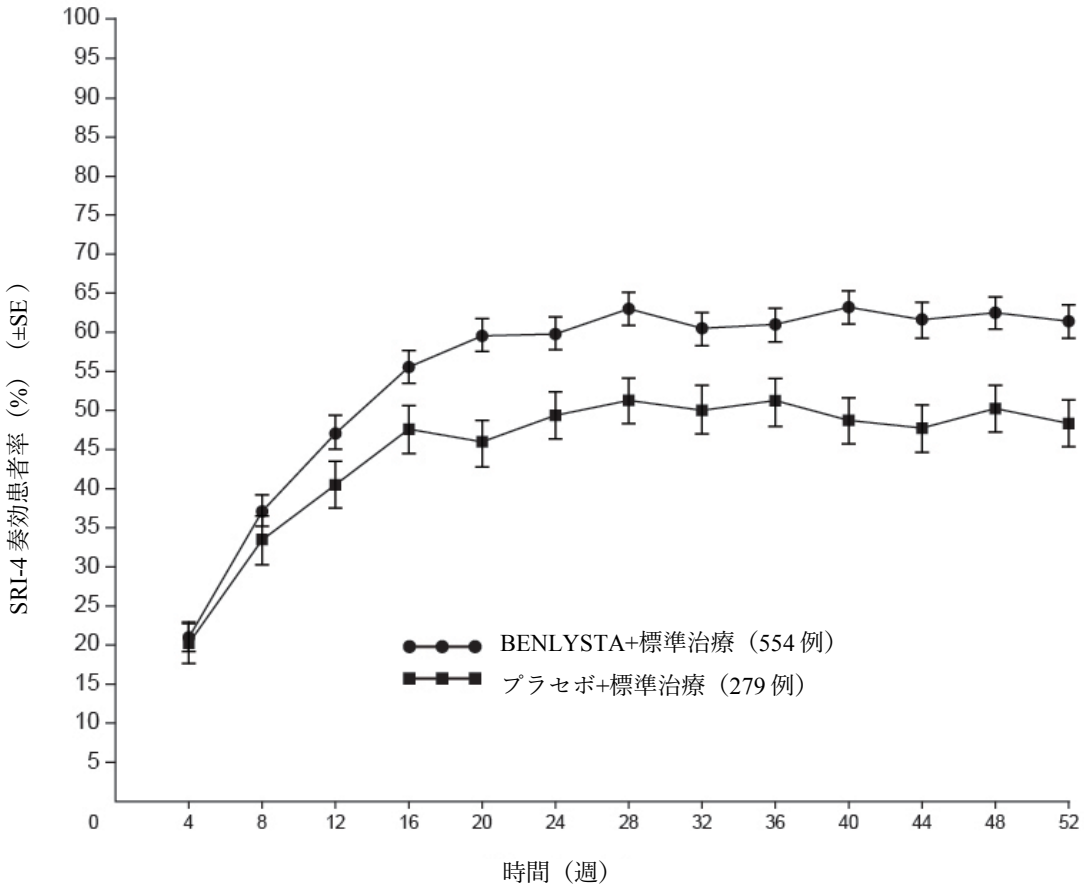
[a] この解析では、試験を早期に脱落した患者又は一定量の基礎治療薬を増量していた患者を無効例と考えた。このため、無効例と判断した患者の割合は、プラセボ+標準治療群の方が BENLYSTA+標準治療群より高かった。

Aug 22 2017 11:48:56

SRI-4 で認められた疾患活動性の低下は主に、主な罹患器官系（粘膜皮膚系、筋骨格系、免疫系及び血管系）の改善によるものであった。

52 週までの来院時別 SRI-4 奏効患者率を図 1 に示す。

図 1　来院時別 SRI-4 奏効患者率（%）（±標準誤差［SE］）[a]



[a] 各時点で同じ患者が奏効しているとは限らない。

<u>黒人／アフリカ系アメリカ人患者に対する効果</u>

黒人患者（91 例）を対象に、SRI-4 による奏効率の探索的部分集団解析を実施した。SRI-4 奏効率は、プラセボ+標準治療の黒人患者（33 例中 13 例、39%）よりも、BENLYSTA+標準治療の黒人患者（58 例中 26 例、45%）のほうがやや高かったが、治療による差は全体集団で認められた差ほど大きくはなく、このサブグループ解析から確定的な結論を導くことはできない。黒人／アフリカ系米国人において BENLYSTA 治療を検討する際には慎重に行うこと。

<u>併用するステロイドに対する影響</u>

患者の 60%がベースライン時にプレドニゾン 7.5 mg/日超の投与を受けていた。これらのうち、40 週から 52 週までの間にプレドニゾン平均投与量が 7.5 mg/日以下へと 25%

Aug 22 2017 11:48:56

以上減少した患者は、BENLYSTA+標準治療群で 18%、プラセボ+標準治療群で 12%であり、統計的な有意差はみられなかった（OR＝1.65［95% CI：0.95～2.84］）。

SLE の重度増悪に対する影響

改訂版 SELENA-SLEDAI SLE Flare Index（SELENA-SLEDAI スコアの 12 超の増加のみによる重度増悪を除外）によって判定した SLE の重度増悪が発現する確率を算出した。試験期間中に 1 回以上の重度増悪を報告した患者の割合は、プラセボ+標準治療群（18%）に比べて、BENLYSTA+標準治療群（11%）の方が少なかった。52 週間の観察期間中に 1 回以上の重度増悪を経験するリスクは、プラセボ+標準治療群に比べて、BENLYSTA+標準治療群は 49%低かった（HR＝0.51［95% CI：0.35～0.74]）。重度増悪を経験した患者のうち、初回重度増悪までの期間の中央値は、プラセボ+標準治療群に比べて、BENLYSTA+標準治療群で長かった（118 日対 171 日）。

16　包装／貯法及び取り扱い上の注意

16.1　点滴静注

BENLYSTA（ベリムマブ）注射用は、静脈内投与前に溶解・希釈する無菌で防腐剤無添加の凍結乾燥粉末剤であり、単回投与ガラス製バイアルに充填し、ゴム栓（非天然ゴムラテックス製）及びフリップオフシールで施栓している。1 バイアル 5 mL 中にはベリムマブ 120 mg を含有。1 バイアル 20 mL 中にはベリムマブ 400 mg を含有。

BENLYSTA のバイアルは以下の包装で供給する。

ベリムマブ 120 mg を充填した 5 mL 単回投与バイアル（NDC 49401-101-01）

ベリムマブ 400 mg を充填した 20 mL 単回投与バイアル（NDC 49401-102-01）

バイアルは 2°C から 8°C（36°F から 46°F）で冷蔵保存すること。日光を避けるため、バイアルは使用するまで本剤の包装箱に入れて保管すること。冷凍しないこと。暑い場所に置かないこと。

16.2　皮下注

BENLYSTA（ベリムマブ）注射は、透明から乳白光を発し、無色から微黄色の皮下投与用溶液である。単回投与本剤充填済みオートインジェクター又は単回投与本剤充填済み注射器は、1 mL の溶液にベリムマブ 200 mg を含有し、以下の包装で供給する：

200 mg/mL 単回投与本剤充填済みオートインジェクター、27 ゲージ、0.5 インチの注射針付き（NDC 49401-088-01）、1 箱 4 個入り（NDC 49401-088-35）。

200 mg/mL 単回投与本剤充填済みガラス製注射器、27 ゲージ、0.5 インチの注射針付き（NDC 49401-088-42）、1 箱 4 個入り（NDC 49401-088-47）。

本剤充填済みオートインジェクター及び本剤充填済み注射器は 2°C から 8°C（36°F から 46°F）で冷蔵保存すること。日光を避けるため、使用するまで本剤の包装箱に入れて保管すること。冷凍しないこと。振らないこと。暑い場所に置かないこと。

Aug 22 2017 11:48:56

BENLYSTA は、包装箱に入った状態で最高温度 86°F（30°C）まで 12 時間以内であれば、冷蔵庫外で保管できる。12 時間を超えて放置された場合は、使用及び冷蔵庫に戻してはならない。

17　患者に伝えるべき情報

患者に FDA 承認済みの患者向け添付文書（投薬ガイド及び投薬指示）を読むように伝えること。患者の全般的健康を来院ごとに評価して、投薬ガイド及び投薬指示を読んだ患者から質問があれば説明することが重要である。

BENLYSTA の投与を受ける患者には、BENLYSTA 投薬ガイドを渡すこと。

死亡

主な臨床試験では、BENLYSTA 投与患者の方がプラセボ投与患者より多く死亡したことを患者に伝えること *［「警告及び使用上の注意」（5.1）を参照］*。

重篤な感染症

BENLYSTA が感染と戦う能力を低下させるおそれがあることを患者に伝えること。慢性感染症の既往歴があるかどうか、感染症治療薬を現在使用しているかどうかを患者に尋ねること *［「警告及び使用上の注意」（5.2）を参照］*。感染の症状又は徴候が発現した場合には担当医師に知らせるよう患者に指示すること。

進行性多巣性白質脳症

記憶喪失、錯乱、浮動性めまいもしくは平衡感覚喪失、発話困難もしくは歩行困難又は視覚障害などの神経学的症状が新たに発現するか又は悪化した場合には担当医師に連絡するよう患者に助言すること *［「警告及び使用上の注意」（5.2）を参照］*。

過敏症反応／アナフィラキシー及び注入に伴う反応

喘鳴、呼吸困難、血管浮腫、発疹、低血圧、徐脈及び頭痛をはじめとする過敏症反応及び注入に伴う反応の症状及び徴候を患者に教えること。BENLYSTA の投与中又は投与後にアレルギー反応の症状が発現した場合には、直ちに担当医師に知らせるよう患者に指示すること。発疹、悪心、疲労、筋肉痛、頭痛及び顔面腫脹等の症状の組合せであることも含めて、BENLYSTA の投与後に発現したと思われる遅延反応を担当医師に知らせるよう患者に伝えること *［「警告及び使用上の注意」（5.3、5.4）を参照］*。

うつ病

うつ病、自殺念慮、他の気分変化が新たに認められた、又は悪化した場合には担当医師に連絡するよう患者に指示すること *［「警告及び使用上の注意」（5.5）を参照］*。

予防接種

BENLYSTA の投与期間中は生ワクチンを接種してはならないことを患者に伝えること。BENLYSTA がワクチン接種に対する反応を低下させるおそれがある *［「警告及び使用上の注意」（5.7）を参照］*。

Aug 22 2017 11:48:56

妊娠登録

BENLYSTA に曝露した妊婦の胎児の転帰を観察するための妊娠登録があることを患者に伝えること［*「特別な集団への投与」（8.1）を参照*］。

妊娠

生殖可能な女性患者には、BENLYSTA が母親に投与された際乳児の免疫系に影響を与える可能性があること、及び妊娠が判った又は疑われる時には担当医師に知らせるよう患者に伝えること［*「特別な集団への投与」（8.1）を参照*］。

商標は GSK グループ会社が所有し、使用権利を有する。

製造元：

Human Genome Sciences, Inc.

（グラクソ・スミスクライン株式会社の子会社）

Rockville, Maryland 20850

米国ライセンス番号 1820

販売元：

GlaxoSmithKline
Research Triangle Park, NC 27709

©2017 GSKgroup of companies or its licensor.
BNL:8PI

Aug 22 2017 11:48:56

1.7. 同種同効品一覧表

2016 年 11 月現在、販売されている同種同効品はない。

1.8.　添付文書（案）

1.8.1.　添付文書（案）

＊添付文書（案）は審査段階のものであり、
最新の添付文書を参照すること。

＊新薬承認情報提供時に記載

年　　月作成（第 1 版）

日本標準商品分類番号
87399

規制区分：
生物由来製品

完全ヒト型抗 BLyS モノクローナル抗体製剤

ベンリスタ®皮下注 200mg オートインジェクター
ベンリスタ®皮下注 200mg シリンジ

Benlysta® for S.C. injection
ベリムマブ（遺伝子組換え）製剤

貯　　法：遮光し、2～8℃で保存
使用期限：包装に表示
注意：「取扱い上の注意」の項参照

承認番号	
薬価収載	年　月
販売開始	年　月
国際誕生	2011 年 3 月

【警　　告】
1. 本剤は、肺炎、敗血症、結核等の感染症を含む緊急時に十分に措置できる医療施設において、本剤についての十分な知識と全身性エリテマトーデス治療の十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される症例のみに使用すること。本剤は感染症のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、本剤の有効性及び危険性を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療を開始すること。
2. 重篤な感染症
敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発現に注意し、本剤投与後に感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。［「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照］
3. 全身性エリテマトーデス患者では、本剤の治療を行う前に、ステロイド、免疫抑制薬等の全身性エリテマトーデス治療薬の使用を十分勘案すること。

【禁　　忌】（次の患者には投与しないこと）
1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 重篤な感染症の患者［症状を悪化させるおそれがある。］
3. 活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある。］

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

販売名	ベンリスタ皮下注 200mg オートインジェクター	ベンリスタ皮下注 200mg シリンジ
有効成分	ベリムマブ（遺伝子組換え）	200mg
添加物	L-アルギニン塩酸塩 L-ヒスチジン塩酸塩水和物 L-ヒスチジン ポリソルベート 80 その他、添加物として等張化剤を含有する。	5.3mg 1.2mg 0.65mg 0.1mg
性状	無色～微黄色の澄明又は乳白光を呈する液	
pH	5.7～6.3	
浸透圧	270～330 mOsm/kg	

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

【効能・効果】
既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデス

効能・効果に関連する使用上の注意
1.過去の治療において、ステロイド、免疫抑制薬等による全身性エリテマトーデスに対する適切な治療を行っても、疾患活動性を有する場合に、本剤を上乗せして投与すること。
2.抗核抗体、抗 dsDNA 抗体等の自己抗体が陽性であることが確認された全身性エリテマトーデス患者に使用すること。
3.臨床試験において、重症のループス腎炎又は重症の中枢神経ループスを有する全身性エリテマトーデス患者に対する有効性及び安全性は検討されていない（「臨床成績」の項参照）。
4.臨床試験において、本剤と他の生物製剤又はシクロホスファミド静注剤との併用に対する有効性及び安全性は検討されていない（「臨床成績」の項参照）。
5.「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと（「臨床成績」の項参照）。

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

用法・用量に関連する使用上の注意
1. 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である。（「重要な基本的注意」の項参照）
2. 本剤による治療反応は、通常投与開始から 6 ヵ月以内に得られる。6 ヵ月以内に治療反応が得られない場合は、本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。

【使用上の注意】
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(1)感染症の患者又は感染症が疑われる患者［感染症が悪化するおそれがある。］（「重要な基本的注意」の項参照）
(2)結核の既往歴を有する患者［結核を活動化させるおそれがあるので、胸部 X 線検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること。］（「重要な基本的注意」の項参照）
(3)うつ病、うつ状態又はその既往歴を有する患者、自殺念慮又は自殺企図の既往歴を有する患者［自殺念慮、自殺企図があらわれるおそれがある。］（「その他の注意」の項参照）
2. 重要な基本的注意
(1) 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止し医療機関に連絡するよう患者に指導し、医師の管理下で慎重に観察する

など適切な処置を行うこと。また、安全な廃棄方法について指導すること。

(2) 本剤に関連した過敏症の発現が報告されており、重篤又は致命的な経過をたどることがある。また、過敏症反応の発現が遅れて認められる場合がある。徴候や症状の発現が認められた場合には、患者に受診するよう説明し、速やかに本剤の投与を中止し適切な処置を行うこと。（「重大な副作用」の項参照）

(3) 本剤は、感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意すること。感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。また、重篤な感染症が発症した場合には、適切な処置を行うこと。

(4) 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部 X 線検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤投与前に適切な抗結核薬を投与すること。

1)胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者

2)結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者

3)インターフェロン-γ遊離試験等の検査により、既感染が強く疑われる患者

4)結核患者との濃厚接触歴を有する患者

また、本剤投与中も胸部 X 線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。

(5) 本剤投与中は、生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため、生ワクチン接種は行わないこと。

(6) 本剤を投与された患者において悪性腫瘍が報告されている。本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍等の発現に注意すること。（「臨床成績」の項参照）

(7) B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）において、B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って、肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は B 型肝炎の既往感染者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。

3. 副作用

第Ⅲ相国際共同試験（BEL112341 試験）において、本剤が投与された総症例 556 例中 173 例（31.1%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、ウイルス性上気道感染 16 例（2.9%）、細菌性尿路感染 15 例（2.7%）、鼻咽頭炎 13 例（2.3%）であった。（承認時）

(1) **重大な副作用**

1) **重篤な過敏症**（頻度不明[注)]）：ショック、アナフィラキシー（血圧低下、蕁麻疹、血管浮腫、呼吸困難等）等の重篤な過敏症があらわれることがある。また、これらの症状が遅れてあらわれることがあり、この遅発性の反応には、発疹、悪心、疲労、筋肉痛、頭痛及び顔面浮腫等を含むこともある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに使用を中止し、適切な処置を行うこと。

2) **感染症**（18.7%）：肺炎、敗血症、結核等の重篤な感染症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

3) **進行性多巣性白質脳症**（PML）（頻度不明[注)]）：PML があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) **間質性肺炎**（頻度不明[注)]）：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部 X 線検査、胸部 CT 検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎との鑑別診断（β-D グルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的に問診を行うなど、注意すること。

(2) **その他の副作用**

	1%以上	1%未満
過敏症		血管浮腫
皮膚	注射部位反応	発疹、蕁麻疹
その他	発熱	うつ病

発現頻度は、BEL112341 試験の本剤 200mg が投与された症例に基づき算出した。

注）BEL112341 試験の本剤群で認められなかった副作用については頻度不明とした。

4. 高齢者への投与

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

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠を希望する女性については、治療上の有益性と危険性を十分考慮して、本剤投与の継続の可否を慎重に判断し、本剤を中止する場合は、本剤の投与中止後少なくとも 4 ヵ月間までは有効な避妊を行うよう指導すること。[サルでベリムマブは胎盤を通過することが報告されている。妊娠中のサルに臨床曝露量（AUC）の 0.4 倍に相当するベリムマブを投与したときに、出生児で末梢血 B 細胞数の低値が認められたが、91 日までに回復した。]

(2)本剤の授乳中の投与に関する安全性は確立していない。本剤投与中は授乳を避けさせること。[サルでベリムマブは乳汁中へ移行することが報告されている。]

6. 小児等への投与

小児等に対する安全性及び有効性は確立していない（使用経験がない）。

7. 適用上の注意

(1) 本剤は皮下注射にのみ使用すること。

(2) 投与前に常温で 30 分程度放置すること。

(3) 注射部位は腹部又は大腿部とすること。

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

(5) ベリムマブ（遺伝子組換え）点滴静注用製剤から本剤に切り替える場合、点滴静注の最終投与から 1～4 週後に本剤の投与を開始すること。

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

8. その他の注意

BEL112341 試験において、自殺念慮が本剤 200mg 群で 2/556 例（0.4%）に報告されているが、プラセボ群（280 例）では報告されていない。

また、点滴静注用製剤の第Ⅲ相国際共同試験（BEL113750 試験）では、自殺念慮が本剤 10mg/kg 群で 1/470 例（0.2%）、自殺企図がプラセボ群で 1/235 例（0.4%）に報告されている。第Ⅲ相海外試験（BEL110752 試験）では、自殺既遂が本剤 10mg/kg 群で 1/290 例（0.3%）に報告されているが、プラセボ群（287 例）では報告されていない。なお、第Ⅲ相海外試験（BEL110751 試験）では、自殺念慮、自殺企図又は自殺既遂は報告されていない。

【薬物動態】

血中濃度[1)]

(1)日本人健康成人男性に、本剤 200 mg を単回皮下投与した際の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータをそれぞれ図-1 及び表-1 に示す。

本剤を皮下投与した際の生物学的利用率は約 77%であった。

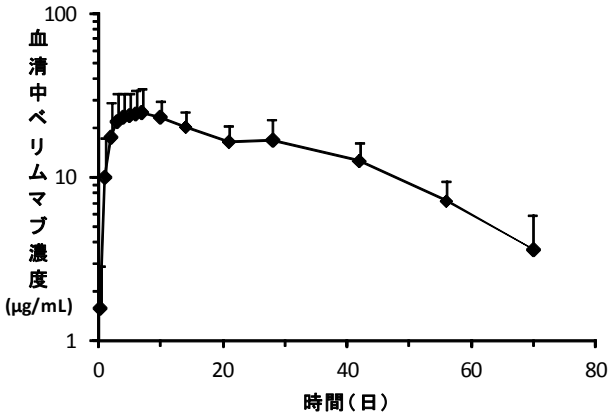


図-1　日本人健康成人男性に本剤 200 mg を単回皮下投与した際のベリムマブの血清中濃度推移（平均値+SD、8 例）

表-1　日本人健康成人男性に本剤 200 mg を単回皮下投与した際の血清中ベリムマブの薬物動態パラメータ（8 例）

薬物動態パラメータ	幾何平均値 (95%信頼区間)
Cmax (μg/mL)	25.98 (19.91, 33.91)
tmax (day)[1]	6.50 (4.00-14.00)
AUC(0-inf) (day•μg/mL)	1025.2 (771.5, 1362.4)
t1/2 (day)	15.94 (11.35, 22.39)

1. tmax：中央値（範囲）

(2)全身性エリテマトーデス患者（SLE 患者）に本剤 200 mg を反復皮下投与した際の母集団薬物動態解析による血清中ベリムマブの薬物動態パラメータの推定値を表-2 に示す。

表-2　本剤 200mg を皮下投与した際の定常状態の血清中ベリムマブの薬物動態パラメータ（母集団薬物動態解析）

	SLE 患者（554 例）[1]	日本人 SLE 患者（13 例）[2]
Cmax (μg/mL)	106 (103-109)	117 (98.0-140)
tmax (day)	2.52 (2.50-2.55)	2.37 (2.24-2.52)
AUC(0-τ) (day•μg/mL)	715 (693-738)	781 (649-939)
消失相の t1/2 (day)	18.9 (18.3-19.4)	14.9 (12.3-18.0)
CL (mL/day)	208 (201-214)	190 (158-228)
Vss (mL)	5133 (4973-5298)	3520 (2968-4175)

幾何平均値（95%信頼区間）
1. BEL112341 試験の薬物動態解析対象全例
2. BEL112341 試験の薬物動態解析対象の日本人症例

【臨床成績】

1.第 III 相国際共同試験（日本人を含む）（BEL112341 試験）[2)]

既存の SLE 治療*（単剤又は併用）を受けている抗核抗体陽性又は抗 dsDNA 抗体陽性で、スクリーニング時の SELENA SLEDAI スコア 8 以上の疾患活動性を有する SLE 患者（重症のループス腎炎及び重症の中枢神経ループスは除外）836 例（日本人患者 29 例を含む）を対象とした二重盲検プラセボ対照比較試験（52 週間）を実施した。既存の SLE 治療薬との併用下で本剤 200 mg 又はプラセボを 1 週間ごとに皮下投与した。なお、投与期間中、他の生物製剤又はシクロホスファミド静注剤の使用は禁止した。SLE responder index（SRI）[3)] のレスポンダー率について、52 週時では本剤 200 mg 群において 61.4%、プラセボ群において 48.4%であり、本剤群ではプラセボ群に比べて統計学的に有意に SRI レスポンダー率が高かった（調整済みオッズ比 1.68、95%信頼区間：1.25-2.25、p=0.0006）（表-3）。日本人集団（プラセボ群 16 例、本剤 200 mg 群 13 例）の 52 週時の SRI レスポンダー率は、プラセボ群で 75.0%、本剤 200 mg 群で 53.8%であったが、ベースライン時の層別因子も含めたロジスティック回帰モデルを用いた 52 週時の SRI レスポンダー率のオッズ比（95%信頼区間）は 1.02（0.14-7.65）であった。

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

表-3　52 週時の SRI レスポンダー率

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

1. Intention-to-treat 集団のうち 3 例がベースラインの PGA 評価がなかったため SRI の評価には含めなかった。
2. 投与群、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、ベースラインの補体（C3 及び／又は C4 の低値 vs. それ以外）及び人種（黒人 vs.その他）を共変量として、本剤 200 mg 群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析
3.投与群、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、ベースラインの補体（C3 及び／又は C4 の低値 vs. それ以外）を共変量として、本剤 200 mg 群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析

<SRI レスポンダーの定義>
以下の疾患活動性を評価する複数の指標を用いて定義される。
1) SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善（減少）
2) PGA の悪化なし（スコアの増加が 0.3 点未満）
3) BILAG でカテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ない

2. 悪性腫瘍

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

【薬効薬理】

1. 作用機序

B リンパ球刺激因子（BLyS）は B 細胞のアポトーシスを抑制し、形質細胞への分化を促進させる蛋白質である [4)]。血漿中 BLyS 濃度は健康成人と比較して SLE 患者で高く [5)]、SLE 患者では BLyS 濃度と疾患活動性スコアとの間に関連性が認められる [5),6)]。ベリムマブは可溶型 BLyS に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体であり、可溶型 BLyS に結合し、その活性を阻害する。

2. B 細胞に対する作用

(1) ベリムマブは *in vitro* において、可溶型 BLyS に結合することによりヒト及びカニクイザル BLyS 誘発 B 細胞増殖を抑制した [7)]。
(2) ベリムマブは、ヒト BLyS 投与マウスに誘発される脾臓重量、脾臓 B 細胞数及び血清中 IgA 濃度の増加を抑制した [7)]。また、カニクイザルへの反復静脈内 [7)]及び皮下投与により持続的な B 細胞数減少作用を示した。

(3)ベリムマブは、SLE 患者を対象とした第 III 相臨床試験[2),8),9)]において、静脈内投与又は皮下投与によりプラセボと比較して B 細胞サブセットの細胞数を減少させた。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ベリムマブ（遺伝子組換え）
Belimumab (Genetical Recombination)

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

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

分子量：約 147,000

【取扱い上の注意】

患者には本剤に添付の使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。

【包装】

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

ベンリスタ皮下注 200mg シリンジ：1 シリンジ

【主要文献】

1) Shida Y, et al：J Clin Pharm Ther,39, 97–101（2014）
2) 社内資料：SLE 患者を対象とした国際共同第 III 相二重盲検並行群間比較試験（皮下注用製剤、BEL112341 試験）
3) Furie RA, et al.: Arthritis Rheum, 61, 1143-1151（2009）
4) La Cava A：Clin Immunol, 148, 322-327（2013）
5) Zhao LD, et al.：Lupus, 19, 1534-1549（2010）
6) Petri M, et al.：Arthritis Rheum, 58, 2453-2459（2008）
7) Baker KP, et al.：Arthritis Rheum, 48, 3253-3265（2003）
8) 社内資料：SLE 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験（点滴静注用製剤、BEL113750 試験）
9) 社内資料：SLE 患者を対象とした海外第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験（点滴静注用製剤、BEL110751 試験）

【資料請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

グラクソ･スミスクライン株式会社
〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15
カスタマー・ケア・センター
TEL：0120-561-007（9:00～18:00／土日祝日及び当社休業日を除く）
FAX：0120-561-047（24 時間受付）

グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都渋谷区千駄ヶ谷４－６－１５
http://jp.gsk.com

®：登録商標

1.8.2. 効能・効果及びその設定根拠

1.8.2.1. 効能・効果

効能・効果

既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデス

効能・効果に関連する使用上の注意

1. 過去の治療において、ステロイド、免疫抑制薬等による全身性エリテマトーデスに対する適切な治療を行っても、疾患活動性を有する場合に、本剤を上乗せして投与すること。
2. 抗核抗体、抗 dsDNA 抗体等の自己抗体が陽性であることが確認された全身性エリテマトーデス患者に使用すること。
3. 臨床試験において、重症のループス腎炎又は重症の中枢神経ループスを有する全身性エリテマトーデス患者に対する有効性及び安全性は検討されていない（「臨床成績」の項参照）。
4. 臨床試験において、本剤と他の生物製剤又はシクロホスファミド静注剤との併用に対する有効性及び安全性は検討されていない（「臨床成績」の項参照）。
5. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと（「臨床成績」の項参照）。

1.8.2.2. 設定根拠

ベリムマブの効能・効果（案）は、日本から参加した第 III 相国際共同試験［BEL112341 試験（旧番号：HGS1006-C1115）］の結果を基に設定した。本試験では、既存の全身性エリテマトーデス（SLE）治療薬による標準的な治療を受けている、自己抗体陽性で疾患活動性のある SLE 患者を対象とした。以下に詳細を示す。

SLE 患者に対するベリムマブ皮下投与の有効性は、日本からも参加した第 III 相国際共同試験（BEL112341 試験）を主要な試験として評価した。なお、BEL112341 試験の用法・用量「ベリムマブ 1 回 200 mg を 1 週間間隔で皮下注射」は、海外で実施されたベリムマブ静脈内投与の第 III 相試験［BEL110751 試験（旧番号：HGS1006-C1056）、BEL110752 試験（旧番号：HGS1006-C1057）］の成績に基づき設定しており、プラセボに対する優越性が認められた「ベリムマブ 10 mg/kg を 4 週間間隔で静脈内投与」と、1 ヵ月あたりの曝露量（AUC）が同程度となるようシミュレーションで算定したものである。ベリムマブ静脈内投与（10 mg/kg を 4 週間毎）の有効性は、日本からも参加した第 III 相国際共同試験（BEL113750 試験）でも検証され、日本人集団においても全体集団と同様の有効性が認められている。

従って、BEL112341 試験で示された日本人におけるベリムマブ皮下投与の有効性は、これら 3 つの静脈内投与の第 III 相試験の成績を用いてサポートされる。

SLE の疾患活動性の改善（主要評価項目）

BEL112341 試験における有効性の主要評価項目は、52 週時の SLE Responder Index（SRI）レスポンダー率とした（2.5.4.3.1.）。SRI レスポンダー率は、SELENA SLEDAI[1]、BILAG[2]及び PGA[3]の 3 つにより構成され、臨床的な改善（SELENA SLEDAI スコアのベースラインから 4 点以上の低下）、各臓器系の著しい悪化がなく（評価時にベースラインと比較して、BILAG カテゴリーA 臓器障害スコアに 1 項目かつ BILAG カテゴリーB 臓器障害スコアに 2 項目以上が新たに認められていない）、全身状態の悪化がない［PGA で悪化なし（ベースラインからの増加が 0.3 点未満）］として定義される SLE の疾患活動性の低下を評価する指標である。

SLE の標準治療にベリムマブ 200 mg を追加投与した結果、52 週時の SRI レスポンダー率において、プラセボと比較して統計学的に有意かつ臨床的に意義のある SLE の疾患活動性の改善が検証された（2.5.4.4.3.1.）。また、SRI レスポンダーの 3 つの各構成要素においても、プラセボと比較して統計学的に有意な差がみられた。更に、SRI レスポンスの構成要素の一つである SELENA SLEDAI スコアの基準をより厳しく設定した感度分析及び SRI レスポンスの持続期間においても、プラセボに比して、ベリムマブの投与による改善効果が示された（2.5.4.4.3.2.）。

重度 SLE flare の発現リスクの低下（副次評価項目）

最初の重度 SLE Flare Index（SFI）flare が発現するリスクは、プラセボ sc 群と比べてベリムマブ 200 mg-sc 群で統計学的に有意な低下を示した（2.5.4.4.4.1.）。

ステロイドの減量（副次評価項目）

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、40 週から 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において、ベリムマブ 200 mg-sc 群とプラセボ sc 群の間で統計学的に有意な差は認められなかったが、プラセボ sc 群と比べてベリムマブ 200 mg-sc 群の方が高かった。また、52 週間のステロイド累積投与量でも、ベリムマブ 200 mg-sc 群はプラセボ sc 群に比べて累積投与量が数値的に少なく、ベリムマブ 200 mg-sc 群において 1 年間のステロイド投与量を減少させる傾向が見られたのは、SLE 治療における臨床的な意義があると考える（2.5.4.4.4.2.）。

バイオマーカーの改善

- 免疫グロブリン［免疫グロブリン G（IgG）、免疫グロブリン A（IgA）及び免疫グロブリン M（IgM）］について、52 週時の免疫グロブリン値（ベースラインからの変化率の最小二乗平均値）は、ベリムマブ 200 mg-sc 群ではプラセボ sc 群と比べて有意な減少がみられた（2.5.4.4.7.1.）。

---

[1] Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment SLE Disease Activity Index

[2] British Isles Lupus Assessment Group

[3] 医師による全般的評価

- 自己抗体について、抗 2 本鎖 DNA 抗体（抗 dsDNA 抗体）が陽性から陰性になった被験者の割合は、プラセボ sc 群と比べてベリムマブ 200 mg-sc 群でわずかに高く、抗 dsDNA 抗体価のベースラインからの変化率（中央値）では、プラセボ sc 群と比較してベリムマブ 200 mg-sc 群で統計学的に有意な減少がみられた（2.5.4.4.7.2.）。
- 補体（C3、C4）について、ベースライン時に補体低値であった被験者のうち 52 週時に基準範囲内／高値にシフトした被験者の割合は、プラセボ sc 群と比べてベリムマブ 200 mg-sc 群の方が高かった（2.5.4.4.7.3.）。
- B 細胞について、52 週時の CD19+、CD20+、ナイーブ B 細胞、SLE サブセット及び Transitional B 細胞の細胞数（ベースラインからの変化率の中央値）は、ベリムマブ 200 mg-sc 群ではプラセボ sc 群に比べて有意な減少がみられた（2.5.4.4.7.4.）。

なお、これらの結果は、IV 製剤の第 III 相試験（BEL110751 試験、BEL110752 試験、BEL113750 試験）でみられた結果と同様であった。

また、BEL112341 試験の日本人集団では、プラセボ sc 群（75.0%）がベリムマブ 200 mg-sc 群（53.8%）と比べて高い SRI レスポンダー率（52 週時）を示したが、ベースライン時の層別因子も含めたロジスティック回帰モデルを用いた主要評価項目のオッズ比（95%CI）は 1.02（0.14, 7.65）であった。この結果は、日本人症例が少数であり、国別に層別化されなかったことによりベースライン時の SELENA SLEDAI スコアに両群間で不均衡が認められ、高い SELENA SLEDAI スコアを有する被験者がプラセボ sc 群に偏っていたことが影響したと考えられる。このことは、主要評価項目に関するサブグループ解析において、ベースライン時の SELENA SLEDAI スコアが高い集団では低い集団と比べて SRI レスポンダー率は両群共に高く、群間差は SELENA SLEDAI スコアが高い集団でより大きかったこと（2.5.4.4.5.1.）、SRI レスポンスに関連する感度解析を行った結果、SELENA SLEDAI スコア改善の基準をより厳しく設定した SRI7 及び SRI8 レスポンスでは日本人集団においても全体集団と同様にベリムマブ 200 mg-sc 群でプラセボ sc 群より高いレスポンダー率が得られたことからも支持される（2.5.4.4.3.2.2.）。

日本人集団において、重度 SLE flare を発現した被験者はベリムマブ 200 mg-sc 群の 2 例のみであったため（プラセボ sc 群では 0 例）、全体集団で見られたベリムマブ 200 mg 皮下投与による重度 SLE flare 発現リスクの低減効果について、両群間の比較は困難であった（2.5.4.4.4.1.）。また、ステロイドの減量について、40～52 週時までの間ベースラインから 25%以上減量し、かつ 7.5 mg/日以下になった被験者はベリムマブ 200 mg-sc 群の 1 例のみであったため（プラセボ sc 群では 0 例）、両群間の比較は困難であった。しかし、52 週間のステロイド累積投与量については、全体集団と同様、日本人集団においてもベリムマブ 200 mg-sc 群ではプラセボ sc 群に比べて数値的に少なかった（2.5.4.4.4.2.）。

日本人集団において、ベリムマブ 200 mg-sc 群でみられた免疫グロブリン（IgG、IgM、IgA）、自己抗体（抗 dsDNA 抗体）、補体（C3、C4）及び B 細胞サブセットの数値的な変化（改善）は、いずれもベリムマブ 200 mg-sc 群の方がプラセボ sc 群に比べて大きく、全体集団とほぼ同様の結果が得られた。全体集団及び日本人集団でみられた、ベリムマブ

200 mg 皮下投与時に示された薬力学的反応の一貫性により、ベリムマブの B リンパ球刺激因子（BLyS）阻害作用に関連する臨床的効果に民族差はないという結論が支持された。また、これらのバイオマーカーの変化は、IV 製剤の BEL110751 試験、BEL110752 試験及び BEL113750 試験（全体集団及び日本人集団）で見られた結果とも一致した。これらのバイオマーカーの結果からも、日本人においてもベリムマブ 200 mg 皮下投与の臨床的効果が期待できると考える。

BEL112341 試験の結果、ベリムマブ 200 mg を 1 週間毎に皮下投与したとき、日本人と外国人 SLE 患者の薬物動態（PK）に明らかな民族差はないと考えられた（2.5.3.1.2.）。また、皮下投与の母集団 PK モデル及び静脈内投与の母集団 PK モデルを用いて、24 週間投与したときの血清中ベリムマブ濃度推移をシミュレーションしたところ、ベリムマブ 200 mg を週 1 回、皮下投与したときの定常状態の平均血清中ベリムマブ濃度（Cavg）は、10 mg/kg 静脈内投与時の定常状態のベリムマブの Cavg と同程度であることが確認された（2.5.3.2.）。なお、北東アジア人にベリムマブ 10 mg/kg を 4 週間毎に静脈内投与した BEL113750 試験の日本人 SLE 患者の血清中ベリムマブ濃度は、同じ用法・用量を用いた海外の IV 製剤による第 III 相試験（BEL110751 試験及び BEL110752 試験）の外国人 SLE 患者における血清中ベリムマブ濃度との比較でも顕著な違いは認められなかった。また、日本人 SLE 患者においてもベリムマブ 200 mg 皮下投与時の曝露量はベリムマブ 10 mg/kg 静脈内投与時の曝露量と同程度であると考えられる。

BEL112341 試験の安全性プロファイルは、ベリムマブ IV 製剤における安全性プロファイルと一致していた。また、BEL112341 試験の日本人集団における安全性プロファイルは、BEL112341 試験の全体集団、並びに BEL113750 試験（全体集団、日本人集団）、海外の第 II 相及び第 III 相臨床試験（LBSL02 試験、BEL110751 試験及び BEL110752 試験）で認められたものと同様であった。日本人に特有の懸念は認められず、明らかな民族差も認められなかった。

これらのことから、BEL112341 試験の日本人集団の有効性は明確に示されなかったものの、日本人被験者数が少数であり、国別に層別されなかったことに伴うベースライン時の疾患活動性の不均衡によるものと考えられる。主要評価項目の結果をサポートする解析及び一部の副次評価項目では日本人集団でも、プラセボ sc 群に比べてベリムマブ 200 mg-sc 群の方が数値的に良好な結果が認められ、バイオマーカーでも全体集団と一致した薬力学的反応が得られた。ベリムマブ IV 製剤の開発プログラムにおける BEL113750 試験の日本人集団データからも、ベリムマブ皮下投与は、日本人において民族的要因の影響を受けにくい治療薬であると考えられる。従って、日本から参加した第 III 相国際共同試験（BEL112341 試験）を主体とする SLE を対象とした本申請の臨床データパッケージから得られた有効性、バイオマーカー、安全性及び PK の結果は、日本人においても同様の結果が期待できると考えた。

以上より、本剤の効能・効果を「既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデス」と設定した。

1.8.2.3. 効能・効果に関する使用上の注意の設定根拠

SLE の薬物治療の必要性は、疾患活動性や臓器障害等を総合的に評価して決定され、重症臓器病変を有し疾患活動性が高い場合は、大量ステロイドと免疫抑制剤の併用療法が考慮されるが、疾患活動性や重症臓器病変がない場合でも、少量ステロイドによる対症療法が考慮され、SLE の薬物療法の対象となり得る[竹内, 2004]。

SLE の薬物治療は、個々の症例の臓器病変とその重症度の評価を適切に行い、年齢や合併症の有無等も参考にして決定されるため、治療薬の種類や服用量は患者毎に異なる。SLE に対する世界的な標準薬物治療としては、ステロイド、抗マラリア薬、免疫抑制剤等があり、本邦においては、第一選択薬としてステロイドが用いられることが多い。ベリムマブは、SLE の疾患活動性を低下させることが期待できる薬剤であることから、SC 製剤の第 III 相試験（BEL112341 試験）及び IV 製剤の第 III 相試験（BEL110751 試験、BEL110752 試験及び BEL113750 試験）では、標準的な SLE 治療（単独又は併用）を安定的に受けているにもかかわらず、疾患活動性がある SLE 患者にベリムマブを既存の治療に上乗せして投与した。なお、重症のループス腎炎又は重症の中枢神経ループスを有する SLE 患者は除外し、投与期間中、他の生物製剤又はシクロホスファミド静注剤の使用は禁止した。

また、ベリムマブは、可溶型 BLyS に選択的に結合し、その生物学的活性を阻害することにより、持続的な B 細胞数の減少作用を有する。そのため、SLE に類似する症状を有するものの、その病態が自己抗体の産生異常を伴わない患者に対しては、臨床的な改善効果の可能性は低いと考える。IV 製剤の第 II 相試験（LBSL02 試験）の post-hoc 解析において、自己抗体（抗核抗体又は抗 dsDNA 抗体）陽性の被験者集団では、ベリムマブによる有効性が自己抗体陰性の被験者集団と比較して高いことが確認されたため、SC 製剤及び IV 製剤の第 III 相試験（BEL112341 試験、BEL110751 試験、BEL110752 試験及び BEL113750 試験）では、自己抗体の検査結果が陽性の疾患活動性がある SLE 患者を組み入れるよう設定した。

以上より、疾患活動性を有する SLE 患者を対象に、ベリムマブを既存の治療に上乗せ投与した BEL112341 試験の結果、IV 製剤同様、1.8.2.2.に示したような有効性が確認された。なお、BEL112341 試験の対象患者及び試験成績は添付文書（案）の「臨床成績」の項に記載した。

これらのことから、本剤の治療対象を適切に選択するため、効能・効果に関する使用上の注意に以下の通り明記した。

1. 過去の治療において、ステロイド、免疫抑制薬等による全身性エリテマトーデスに対する適切な治療を行っても、疾患活動性を有する場合に、本剤を上乗せして投与すること。
2. 抗核抗体、抗 dsDNA 抗体等の自己抗体が陽性であることが確認された全身性エリテマトーデス患者に使用すること。
3. 臨床試験において、重症のループス腎炎又は重症の中枢神経ループスを有する全身性エリテマトーデス患者に対する有効性及び安全性は検討されていない（「臨床成績」の項参照）。
4. 臨床試験において、本剤と他の生物製剤又はシクロホスファミド静注剤との併用に対する有効性及び安全性は検討されていない（「臨床成績」の項参照）。

5.　「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと（「臨床成績」の項参照）。

参考文献

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

1.8.3. 用法・用量及びその設定根拠

1.8.3.1. 用法・用量

用法・用量

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

用法・用量に関連する使用上の注意

1. 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である。（「重要な基本的注意」の項参照）
2. 本剤による治療反応は、通常投与開始から 6 ヵ月以内に得られる。6 ヵ月以内に治療反応が得られない場合は、本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。

1.8.3.2. 用法・用量の設定根拠

日本人全身性エリテマトーデス（SLE）患者に対するベリムマブ皮下注用製剤（以下、SC 製剤）の推奨用法・用量は、海外の承認申請時の推奨用法・用量に基づき検討した。

ベリムマブの SC 製剤は 2 種類の剤型があり、一つは 1 mL の薬液が充てんされたプレフィルドシリンジを安全装置と組み合わせたもの（プレフィルドシリンジ製剤：以下、PFS）であり、もう一つは、同じプレフィルドシリンジをペン型の注入器と組み合わせたもの（オートインジェクター製剤：以下 AI）である。両者に使用されているプレフィルドシリンジは同一であり、有効成分としてベリムマブを 200 mg 含有する。

SC 製剤の用法・用量は、日本から参加した第 III 相国際共同試験（BEL112341 試験）を主体とし、日本人健康成人を対象とした第 I 相試験（BEL116119 試験）、外国の健康成人を対象とした第 I 相試験（BEL114448 試験）に基づき設定した。これらの臨床試験は PFS を用いて実施した。AI については、外国の健康成人に PFS と AI を自己投与した時の相対的バイオアベイラビリティ、忍容性及び安全性を評価した第 I 相試験（BEL117100 試験）と、外国人 SLE 患者に AI を皮下に自己投与した時のデバイスの適切性、操作性や性能を評価した第 IIb 相試験（200339 試験）から得られた成績も加えて評価した。

BEL112341 試験の用法用量は、ベリムマブ 10 mg/kg を 4 週間間隔で静脈内投与した時と同程度の曝露量となるように設定されている。そのため、SLE 患者を対象にベリムマブ 10 mg/kg を静脈内投与した海外第 III 相試験成績（BEL110751 試験及び BEL110752 試験）、日本からも参加した第 III 相国際共同試験（BEL113750 試験）もベリムマブ SC 製剤の用法・用量を支持する成績として用いた。

ベリムマブの SC 製剤及び IV 製剤を用いた国内外の臨床試験成績より、有効性、バイオマーカー、安全性、薬物動態に民族的要因の影響はないと考えられたことから、BEL112341 試験を主体とした本申請の臨床データパッケージより得られた成績を用いて、ベリムマブ SC 製剤の日本人 SLE 患者に対する用法・用量を設定することが可能と考えた。

以下に、用法・用量の設定根拠となった臨床成績を記載する

1.8.3.2.1. 用法・用量の設定根拠となった臨床試験成績

BEL112341 試験の用法・用量（ベリムマブ 1 回 200 mg を 1 週間毎に皮下投与）は、ベリムマブ 200 mg を毎週皮下投与した時のバイオアベイラビリティから（BEL114448 試験）、海外の IV 製剤の承認用法・用量（ベリムマブ 1 回 10 mg/kg を初回、2 週後、4 週後、それ以降は 4 週間毎に静脈内投与）投与した時の曝露量（定常状態での 1 ヵ月あたりの AUC 推定値）と同程度となることがシミュレーションで予測され、設定したものである。

BEL112341 試験では、有効性の主要評価項目である 52 週時の SLE Responder index（SRI）レスポンダー率で、ベリムマブ 200 mg -sc 群（61.4%）のプラセボ sc 群（48.4%）に対する優越性が検証され［オッズ比 1.68、95%信頼区間（CI）：1.25, 2.25、p=0.0006）］、ベリムマブ 10 mg/kg を 4 週間毎に静脈内投与した時と一致した結果であった［BEL110751 試験及び BEL110752 試験の併合　オッズ比 1.68、95%CI：1.32, 2.15、p<0.0001］。副次評価項目では、52 週を通した重度 SLE Flare Index（SFI）flare の発現リスクが、プラセボ sc 群と比較してベリムマブ 200 mg-sc 群で約 50%減少し、統計学的な有意差が示された［ハザード比 0.51、95%CI：0.35, 0.74、p=0.0004］。ステロイド減量に対する効果では、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は、統計学的な有意差は認められなかったものの、プラセボ sc 群（11.9%）と比べてベリムマブ 200 mg-sc 群（18.2%）の方が高い割合を示した［オッズ比 1.65、95%CI：0.95, 2.84、p=0.0732］。また、52 週間のステロイドの累積投与量（平均値）でも、統計学的な有意差は認められなかったものの（p=0.4299）、プラセボ sc 群（4567.3 mg）に比べてベリムマブ 200mg-sc 群（3933.8 mg）の方が少なかった。これらの重度の SFI flare の発現ハザードの有意な低下効果やステロイド減量効果の傾向は、ベリムマブ 10 mg/kg の効果と一致した。

バイオマーカーについては、免疫グロブリン並びに抗 dsDNA 抗体価の減少、補体値の上昇、B 細胞サブセットのほとんどで細胞数減少に対するベリムマブ 200 mg の効果が認められた。これらの効果は、ベリムマブ 10 mg/kg 投与時でも認められた。

安全性については、ベリムマブ 200 mg-sc 群の有害事象、重度の有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合はプラセボ sc 群と同様であり、多くの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。ベリムマブがモノクローナル抗体製剤であることや SLE 患者での潜在的リスクを考慮して、感染症（日和見感染を含む）、悪性新生物、うつ病及び自殺／自傷、注射後全身性反応を注目すべき有害事象として規定した。これらの注目すべき有害事象に懸念すべき事項はなかった。血液学的検査、血液生化学検査に関して 200 mg-sc 群とプラセボ sc 群の間に臨床的に意味のある差は認められなかった。なお、これらの安全性プロファイルは、点滴静注用製剤（IV 製剤）における安全性プロファイルと同様であった。

薬物動態については、ベリムマブ 1 回 200 mg を 1 週間毎に皮下投与した時の曝露量（Cavg）は、ベリムマブ 1 回 10 mg/kg を 4 週間毎に静脈内投与した時と同程度であった（2.5.3.2.）。

BEL117100 試験では、PFS と AI が生物学的に同等であることが示された（2.5.2.2.）。

200339 試験では、99%の被験者が 1 週時及び 2 週時の実施医療機関内での AI による皮下への自己投与に成功した（主要な評価項目）。その他、デバイスの適切性に関する評価項目でも 90%以上の被験者が自己投与に成功し、操作性や性能に問題はなく、デバイスの信頼性が確認された。また、AI の使用時に安全性又は忍容性で問題となる明らかな徴候はなく、医療機器に関連した事故、事故につながるおそれのある不具合もなかった。従って、AI は患者が適切かつ安全に自己投与することが可能であると考えられた。これらの結果より、AI の自己投与による適切性、操作性及び信頼性が確認され、AI でも PFS と同一の用法・用量（ベリムマブ 200 mg を毎週皮下投与）が支持された。

以上より、SLE 患者に対する SC 製剤の有効性及び安全性が確認された。

SC 製剤は体重に関わらず固定用量で投与されるため、体重が軽い被験者では重い被験者に比べて曝露量（AUC）が高い傾向が認められた（2.5.3.1.5.2.）。しかし、体重が軽い被験者で有害事象又は重篤な有害事象の発現リスクの増加は認められず（2.5.5.9.）、体重が重い被験者でベリムマブ 200 mg の効果が減弱することはなかった（2.5.4.4.8.）。また、母集団 PK/PD 解析より、ベリムマブ 200 mg の皮下投与時の曝露量（Cavg）は 52 週時の SRI レスポンスの有意な予測因子ではなかった（2.5.3.4.）。

以上の成績に基づき、海外では SC 製剤の推奨用法・用量を「ベリムマブの 1 回 200 mg を 1 週間の間隔で皮下注射する。」として承認申請した。

一方、日本人については、BEL116119 試験で、日本人健康成人にベリムマブ 200 mg を単回皮下投与した時の薬物動態成績が得られ、外国人（欧米人）の成績と大きな違いがなかった（2.5.3.1.1.）。また、本試験では、ベリムマブ 200 mg を単回皮下投与した時の忍容性は良好であったことが確認されたことより（2.7.4.2.1.9.1.1.）、日本からも BEL112341 試験に参加した。

BEL112341 試験の日本人集団では、有効性の主要評価項目である 52 週時の SRI レスポンダー率はベリムマブ 200 mg-sc 群と比べてプラセボ sc 群で高かったが、ベースライン時の層別因子も含めたロジスティック回帰モデルを用いた 52 週時の SRI レスポンダー率のオッズ比（95%CI）は 1.02（0.14, 7.65）であり、ベリムマブの治療効果を否定するものではなかった。プラセボ sc 群で高い SRI レスポンダー率（52 週時）を示した要因として、日本人症例が 29 例と少数例であり、国毎に層別化されなかったことに伴いベースライン時の SELENA SLEDI[1]スコアに両群間での不均衡が認められ、高い SELENA SLEDAI スコアを有する被験

[1] Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment SLE Disease Activity Index

者がプラセボ sc 群に偏っていたことが考えられた（2.5.4.4.8）。一方、SRI レスポンスの持続性や、ベリムマブの治療効果をより高い精度と確度で評価できると考えられる 52 週時の SRI7 及び SRI8（SELENA SLEDAI の改善幅：7 点及び 8 点）では、日本人集団でのベリムマブの臨床的ベネフィットが期待できる結果が得られた（2.5.4.4.3.2.）。また、バイオマーカーでは、全体集団と同様の改善効果が確認され、全体集団との一貫性が示された。薬物動態では、日本人と外国人 SLE 患者における定常状態の PK パラメータに顕著な差はなく、皮下投与後の PK に明らかな民族差はないと考えられた（2.5.3.1.2.）。

更に、IV 製剤を用いた BEL113750 試験では、有効性の主要評価項目である 52 週時の SRI レスポンダー率でベリムマブ 10mg/kg-iv 群のプラセボ iv 群に対する優越性が検証され（オッズ比 1.99、95%CI：1.40, 2.82、p=0.0001）、BEL110751 試験、BEL110752 試験及び BEL112341 試験と一致した結果が得られた。本試験では、日本人集団でも 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%）の方が高く、全体集団との一貫性が確認された。また、重要な副次評価項目でも、全体集団と同様に、日本人集団でも重度 SFI flare の発現リスクの低下、及びステロイド減量効果を示す傾向が示唆された。更に、バイオマーカーに対する効果も日本人集団と全体集団で同様であった。薬物動態でも、SLE 患者における静脈内投与後の PK に明らかな民族差はないと考えられた（2.7.2.3.1.3.3.2.）。従って、日本人 SLE 患者にベリムマブ 10 mg/kg を静脈内投与した時の有効性が示されており、ベリムマブ 200 mg 皮下投与についても同様に日本人 SLE 患者における有効性が期待できると考えられた。

安全性では、日本人集団における安全性プロファイルは、BEL112341 試験の全体集団、並びに BEL113750 試験（全体集団、日本人集団）、海外の第 II 相及び第 III 相試験（LBSL02 試験、BEL110751 試験及び BEL110752 試験）で認められたものと同様であった。日本人に特有の懸念は認められず、明らかな民族差も認められなかった。これらの結果より、日本人 SLE 患者に対して標準治療に加えてベリムマブ 200 mg を皮下投与したときの忍容性は良好であると考えられた。

これらの結果から、ベリムマブ 200 mg を毎週皮下投与した時の有効性及び安全性は、全体集団と同様に、日本人 SLE 患者に対しても期待できると判断した。

以上より、本邦でのベリムマブ SC 製剤（PFS 及び AI）の用法・用量を、海外と同一の「通常、成人にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200 mg を 1 週間の間隔で皮下注射する。」と設定した。

1.8.3.3. 用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠

1. 「本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である。（「重要な基本的注意」の項参照）」について

ベリムマブの SC 製剤（PFS 及び AI）は、投与時の調製が不要であり、自己投与が可能な製剤である。

PFS を皮下に自己投与した BEL112341 試験、AI の適切性、操作性やデバイスの性能を評価した 200339 試験の成績より、患者が在宅での自己投与を希望する場合は、両製剤ともに安全に自己投与が可能と考えられるが、投与開始にあたっては、投与時の安全性確認及び投与手技の確認のため、医療施設において医師の監督下で投与を開始することを明記した。また、BEL112341 試験及び 200339 試験では、初回の自己投与前に、適切な治験実施医療機関のスタッフが、治験依頼者から提供される資材を用いて PFS 又は AI による自己投与のトレーニングを被験者に対して実施した。初回、2 回目の自己投与は実施医療機関における観察下のもとで投与し、BEL112341 試験では、治験責任（分担）医師が問題ないと判断した場合に、それ以降の投与は実施医療機関外における非観察下での投与を可能とする手順とした。本手順で自己投与の安全性を確認したことから、市販後においても自己投与は、医師が適切と判断した患者に行うことが妥当と判断した。

なお、SC 製剤の自己投与時における適正使用のために、自己投与前の医師による指導が必須であること、正しい自己投与の方法、副作用情報の報告方法、医師に相談又は報告が必要な事項等の情報を盛り込んだ資材を患者及び医療関係者に提供する予定である。

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

BEL112341 試験における 52 週時まで持続する SRI レスポンスは、試験期間を通して増加し続け、ノンレスポンダーが将来にわたってレスポンスを示さないと判断できる時点を特定できなかったが、SRI レスポンダー率の推移はベリムマブの投与約 6 ヵ月前後より、一定のレベルを維持する傾向がみられた。ベリムマブの投与を受けた SLE 患者に対するベネフィットの指標は、SRI レスポンスのみでなく、重度 SLE flare（SRI レスポンスを示していない場合でも起こり得る）のリスク低減、ステロイドの減量、血清学的活性の改善や B 細胞サブセットの減少といった生物学的活性の改善、QOL や疲労の改善も指標となり得ると考えられ、BEL112341 試験ではこれらの改善効果も認められた。従って、ベリムマブの投与継続の判断時期は、投与開始からおおよそ 6 ヵ月後を目安とし、これらの指標のうち、一つもしくは複数で改善効果がみられているかどうかも考慮して投与継続の判断を慎重に行うよう設定した。

1.8.4. 使用上の注意（案）及びその設定根拠

本剤の使用上の注意（案）の設定にあたっては、本剤の CCSI（企業中核安全性情報）及び免疫抑制作用を有する生物製剤の添付文書を参考に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
【警告】	
1. 本剤は、肺炎、敗血症、結核等の感染症を含む緊急時に十分に措置できる医療施設において、本剤についての十分な知識と全身性エリテマトーデス治療の十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される症例のみに使用すること。本剤は感染症のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、本剤の有効性及び危険性を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療を開始すること。	1.～2. 免疫抑制作用を有する生物製剤の添付文書を参考にして設定した。
2. 重篤な感染症 敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発現に注意し、本剤投与後に感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。［「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照］	
3. 全身性エリテマトーデス患者では、本剤の治療を行う前に、ステロイド、免疫抑制薬等の全身性エリテマトーデス治療薬の使用を十分勘案すること。	3. 臨床試験において、標準的な SLE 治療（単独又は併用）を安定的に受けているにもかかわらず、疾患活動性がある SLE 患者を対象に、ベリムマブを既存の治療に上乗せして投与し、有効性が認められているため設定した。
【禁忌】（次の患者には投与しないこと）	
1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	1. 医薬品の一般的注意事項として設定した。
2. 重篤な感染症の患者［症状を悪化させるおそれがある。］	2.～3. 免疫抑制作用を有する生物製剤の添付文書を参考にして設定した。
3. 活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある。］	
効能・効果に関連する使用上の注意	
1. 過去の治療において、ステロイド、免疫抑制薬等による全身性エリテマトーデスに対する適切な治療を行っても、疾患活動性を有する場合に、本剤を上乗せして投与すること。	1.～2. 臨床試験において有効性が検証された条件に基づいて設定した。
2. 抗核抗体、抗 dsDNA 抗体等の自己抗体が陽性であることが確認された全身性エリテマトーデス患者に使用すること。	
3. 臨床試験において、重症のループス腎炎又は重症の中枢神経ループスを有する全身性エリテマトーデス患者に対する有効性及び安全性は検討されていない（「臨床成績」の項参照）。	3.～4. 臨床試験において検証されていない条件に基づいて設定した。
4. 臨床試験において、本剤と他の生物製剤又はシクロホスファミド静注剤との併用に対する有効性及び安全性は検討されていない（「臨床成績」の項参照）。	
5. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと（「臨床成績」の項参照）。	5. 本剤による治療対象を適切に選択するために設定した

使用上の注意（案）	設定根拠
用法・用量に関連する使用上の注意	
1. 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。本剤による治療開始後、医師により適用が妥当と判断された患者については、自己投与も可能である。（「重要な基本的注意」の項参照）	1. 臨床試験の結果から本剤は患者による在宅での自己投与が可能と考えられるが、投与開始にあたっては、投与時の安全性確認及び投与手技の確認のため、医療施設において医師の監督下で投与を開始することを記載した。また、自己投与は医師が適切と判断した患者においてのみ行うことを記載した。
2. 本剤による治療反応は、通常投与開始から 6 ヵ月以内に得られる。6 ヵ月以内に治療反応が得られない場合は、本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。	2. 臨床試験において SLE Responder Index（SRI）のレスポンダー率の推移はベリムマブの投与約 6 ヵ月前後より、一定のレベルを維持する傾向がみられたため設定した。
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）	
(1) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者［感染症が悪化するおそれがある。］（「重要な基本的注意」の項参照）	(1) 感染症を有する患者では本剤の薬理学的性質より感染症が悪化するリスクが増加するおそれがあるため設定した。
(2) 結核の既往歴を有する患者［結核を活動化させるおそれがあるので、胸部 X 線検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること。］（「重要な基本的注意」の項参照）	(2) 免疫抑制作用を有する生物製剤の添付文書を参考にして設定した。
(3) うつ病、うつ状態又はその既往歴を有する患者、自殺念慮又は自殺企図の既往歴を有する患者［自殺念慮、自殺企図があらわれるおそれがある。］（「その他の注意」の項参照）	(3) SLE 集団では神経精神性事象がよく知られており、慢性疾患を有することからうつ病や自殺行為のリスクがある。また、臨床試験においてうつ病及び自殺に関連する事象が報告されているため設定した。
2. 重要な基本的注意	
(1) 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止し医療機関に連絡するよう患者に指導し、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。また、安全な廃棄方法について指導すること。	(1) 自己投与の適用については、医師によるその妥当性の検討及び患者への十分な教育訓練、並びに患者の本剤投与による危険性と対処法に対する理解が必要であるため設定した。
(2) 本剤に関連した過敏症の発現が報告されており、重篤又は致命的な経過をたどることがある。また、過敏症反応の発現が遅れて認められる場合がある。徴候や症状の発現が認められた場合には、患者に受診するよう説明し、速やかに本剤の投与を中止し適切な処置を行うこと。（「重大な副作用」の項参照）	(2) 重篤又は致死的な経過をたどることがあり、発現した場合には直ちに処置を受ける必要があるため設定した。
(3) 本剤は、感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意すること。感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。また、重篤な感染症が発症した場合には、適切な処置を行うこと。	(3) 本剤は感染症への感受性を高める可能性があり、発現した場合には直ちに処置を受ける必要があるため設定した。
(4) 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部 X 線検査に加え、インターフェロン-γ 遊離試験を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有す	(4) 免疫抑制作用を有する生物製剤の添付文書を参考にして設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
る場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤投与前に適切な抗結核薬を投与すること。 1) 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者 2) 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者 3) インターフェロン-γ 遊離試験等の検査により、既感染が強く疑われる患者 4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者 また、本剤投与中も胸部 X 線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。	
(5) 本剤投与中は、生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため、生ワクチン接種は行わないこと。	(5) 本剤の B 細胞への影響を考慮すると、B リンパ球刺激因子（BLyS）の不活化により液性免疫反応を低下させ、予防接種への反応を阻害する可能性があるため設定した（m2.7.4.5.3.1.参照）。
(6) 本剤を投与された患者において悪性腫瘍が報告されている。本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍等の発現に注意すること。（「臨床成績」の項参照）	(6) 免疫調節作用を持つ製剤において悪性腫瘍は潜在的リスクとして考えられるため設定した。
(7) B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）において、B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って、肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は B 型肝炎の既往感染者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。	(7) 免疫抑制作用を有する生物製剤の添付文書を参考にして設定した。
3.副作用 第Ⅲ相国際共同試験（BEL112341 試験）において、本剤が投与された総症例 556 例中 173 例（31.1%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、ウイルス性上気道感染 16 例（2.9%）、細菌性尿路感染 15 例（2.7%）、鼻咽頭炎 13 例（2.3%）であった。（承認時）	本剤の第Ⅲ相国際共同試験の結果を記載した。
(1) 重大な副作用 **1) 重篤な過敏症**（頻度不明[注)]）：ショック、アナフィラキシー（血圧低下、蕁麻疹、血管浮腫、呼吸困難等）等の重篤な過敏症があらわれることがある。また、これらの症状が遅れてあらわれることがあり、この遅発性の反応には、発疹、悪心、疲労、筋肉痛、頭痛及び顔面浮腫等を含むこともある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに使用を中止し、適切な処置を行うこと	1) 本剤等のモノクローナル抗体を含む蛋白質製剤では過敏症及び投与時反応等の重篤な過敏症の発現が報告されているため設定した。
2) 感染症（18.7%）：肺炎、敗血症、結核等の重篤な感染症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。	2) 本剤は BLyS を抑制し、B 細胞及び免疫グロブリンを減少させるという作用機序を有するため、感染症への感受性を高める可能性があることから記載した。
3) **進行性多巣性白質脳症（PML）**（頻度不明[注)]）：PML があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRI による画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行	3) 本剤を含む免疫調節療法を受けた全身性エリテマトーデス患者において報告された PML には死亡例も含まれていることから、神経学的な症状又は

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>うこと。</td><td>徴候が発現した場合には適切な処置を行う必要があるため設定した。</td></tr>
<tr><td>4) 間質性肺炎（頻度不明注））：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部 X 線検査、胸部 CT 検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎との鑑別診断（β-D グルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的に問診を行うなど、注意すること。</td><td>4) 免疫抑制作用を有する生物製剤の添付文書を参考にして設定した。</td></tr>
<tr><td>(2) その他の副作用
<table><tr><td></td><td>1%以上</td><td>1%未満</td></tr><tr><td>過敏症</td><td></td><td>血管浮腫</td></tr><tr><td>皮膚</td><td>注射部位反応</td><td>発疹、蕁麻疹</td></tr><tr><td>その他</td><td>発熱</td><td>うつ病</td></tr></table>発現頻度は、BEL112341 試験の本剤 200mg が投与された症例に基づき算出した。
注）BEL112341 試験の本剤群で認められなかった副作用については頻度不明とした。</td><td>本剤の第Ⅲ相国際共同試験及び海外第Ⅲ相試験の結果に基づき記載した。</td></tr>
<tr><td>4. 高齢者への投与
一般高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。</td><td>高齢者への投与に際し、一般的注意事項として設定した。</td></tr>
<tr><td>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
(1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠を希望する女性については、治療上の有益性と危険性を十分考慮して、本剤投与の継続の可否を慎重に判断し、本剤を中止する場合は、本剤の投与中止後少なくとも 4 ヵ月間までは有効な避妊を行うよう指導すること。[サルでベリムマブは胎盤を通過することが報告されている。妊娠中のサルに臨床曝露量（AUC）の 0.4 倍に相当するベリムマブを投与したときに、出生児で末梢血 B 細胞数の低値が認められたが、91 日までに回復した。]
(2) 本剤の授乳中の投与に関する安全性は確立していない。本剤投与中は授乳を避けさせること。 [サルでベリムマブは乳汁中へ移行することが報告されている。]</td><td>妊婦、産婦及び授乳婦に対する臨床試験成績はなく安全性は確立していないことを記載した。また、カニクイザルにおける生殖発生毒性試験において、ベリムマブの胎盤通過性及び乳汁移行性が認められていること、ベリムマブの薬理作用により出生児において末梢血 B 細胞数の低値が認められたことから設定した。</td></tr>
<tr><td>6. 小児等への投与
小児等に対する安全性及び有効性は確立していない（使用経験がない）。</td><td>小児等に対する安全性及び有効性を評価する情報が現在ないため設定した。</td></tr>
<tr><td>7. 適用上の注意
(1) 本剤は皮下注射にのみ使用すること。
(2) 投与前に常温で 30 分程度放置すること。
(3) 注射部位は腹部又は大腿部とすること。
(4) 同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。また、皮膚が敏感な部位、内出血、発赤又は硬結のある部位には注射しないこと。
(5) ベリムマブ（遺伝子組換え）点滴静注用製剤から本剤に切り替える場合、点滴静注の最終投与から 1～4 週後に本剤の投与を開始すること。
(6) 本剤は 1 回使用の製剤であり、1 回に全量を使用し再使用しないこと。使用後は針が格納されるため、分解しないこと。</td><td>実施された臨床試験、CCSI を参考に薬剤投与時の注意事項を設定した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
8. **その他の注意** BEL112341 試験において、自殺念慮が本剤 200 mg 群で 2/556 例（0.4%）に報告されているが、プラセボ群（280 例）では報告されていない。 また、点滴静注用製剤の第 III 相国際共同試験（BEL113750 試験）では、自殺念慮が本剤 10 mg/kg 群で 1/470 例（0.2%）、自殺企図がプラセボ群で 1/235 例（0.4%）に報告されている。第 III 相海外試験（BEL110752 試験）では、自殺既遂が本剤 10 mg/kg 群で 1/290 例（0.3%）に報告されているが、プラセボ群（287 例）では報告されていない。なお、第 III 相海外試験（BEL110751 試験）では、自殺念慮、自殺企図又は自殺既遂は報告されていない。	SLE 集団では神経精神性事象がよく知られており、慢性疾患を有することからうつ病や自殺行為のリスクがある。臨床試験では自殺関連事象の発現率は本剤群とプラセボ群との間に差がなかったことを示した。

1.9. 一般的名称に係る文書

1.9.1. JAN

平成 23 年 11 月 25 日付薬食審査発 1125 第 4 号により通知された。

JAN（日本名）：ベリムマブ（遺伝子組換え）
JAN（英　名）：Belimumab (Genetical Recombination)

1.9.2. INN

WHO Recommended International Nonproprietary Names: List 51 (WHO Drug Information, Vol.18, No.1, 2004)に belimumab として収載されている。

1.10. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td colspan="7">ベリムマブ（遺伝子組換え）及びその製剤</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td colspan="7">アミノ酸配列及び主な糖鎖の推定構造を次頁に示す。</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td colspan="7">既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデス</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td colspan="7">通常、成人にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200 mg を 1 週間の間隔で皮下注射する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td colspan="7"></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td colspan="7">原体：ベリムマブ（遺伝子組換え）
製剤：ベンリスタ皮下注 200 mg シリンジ（1 シリンジ中ベリムマブ（遺伝子組換え 200 mg 含有））
ベンリスタ皮下注 200 mg オートインジェクター（1 シリンジ中ベリムマブ（遺伝子組換え 200 mg 含有））</td></tr>
<tr><td rowspan="4">毒性</td><td>単回投与</td><td colspan="6">概略の致死量（mg/kg）　静脈内
サル　> 150</td></tr>
<tr><td>反復投与</td><td>動物種</td><td>投与期間</td><td>投与経路</td><td>投与量</td><td>無毒性量</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td></td><td>サル</td><td>4 週間
(週 1 回投与)</td><td>静脈内</td><td>5, 15, 50 mg/kg</td><td>♂♀ 15 mg/kg</td><td>≥5 mg/kg：リンパ組織中 B 細胞の減少（薬理作用に関連する）
50 mg/kg：脾膿瘍及び顎下リンパ節の壊死性肉芽腫（それぞれ 1 例ずつ）</td></tr>
<tr><td></td><td>サル</td><td>6 ヵ月
(隔週 1 回投与)</td><td>静脈内</td><td>5, 15, 50 mg/kg</td><td>♂♀ 50 mg/kg</td><td>≥5 mg/kg：血中及びリンパ組織中 B 細胞の減少、並びに脾臓重量低値（薬理作用に関連する）</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td colspan="7">第Ⅲ相国際共同試験（BEL112341 試験）ベリムマブ 200 mg 投与群
副作用（臨床検査値異常変動を含む）発現率：　173/556 例＝31.1%
副作用（臨床検査値異常変動を含む）の種類：　ウイルス性上気道感染　16 例
細菌性尿路感染　15 例
鼻咽頭炎　13 例 等</td></tr>
<tr><td>会社</td><td colspan="7">グラクソ・スミスクライン株式会社、製剤：輸入</td></tr>
</table>

L 鎖

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

H 鎖

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

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

図 1.10-1　　ベリムマブ（遺伝子組換え）のアミノ酸配列

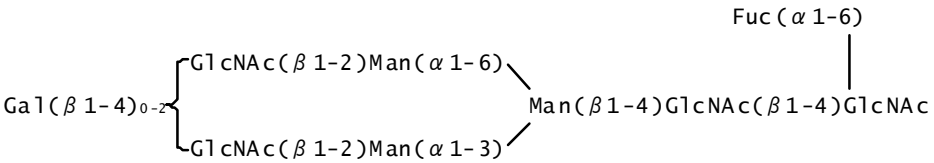


図 1.10-2　　主な糖鎖の推定構造

別紙様式１

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

一般名：	ベリムマブ（遺伝子組換え）
販売名：	ベンリスタ皮下注 200mg オートインジェクター ベンリスタ皮下注 200mg シリンジ
申請者：	グラクソ・スミスクライン株式会社
効能・効果：	
用法・用量：	
生物由来原料等の使用の有無	☒使用→　使用している場合は以下の欄を記入 ☐不使用
使用した生物由来原料等	☐ヒト由来細胞・組織、☐ヒト由来成分（血液、尿、その他）、☒動物由来細胞・組織、☒動物由来成分（血液、その他） 原材料名；マウスミエローマ細胞 NS/0 細胞株、ウシペプトン、ウシカゼイン加水分解物、ブタ膵臓由来パンクレアチン
生物由来原料等の使用目的	☒宿主細胞、☒培地添加物、☐その他の製造原材料、☐製剤添加物、☒その他（培地成分の製造に使用）
原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：	別紙様式２参照
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	別紙様式２参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	別紙様式２参照
製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	別紙様式２参照

別紙様式２

使用した生物由来原料等の名称	マウスミエローマ細胞 NS/0 細胞株
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、☒動物細胞組織、□動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、☒宿主細胞、□培地添加物、□その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	別添 3 参照
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	別添 3 参照
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別添 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別添 2 参照

別紙様式２

使用した生物由来原料等の名称	ウシペプトン
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、☒反芻動物由来成分、□動物細胞組織、□動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、□宿主細胞、☒培地添加物、□その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、☒その他（培地成分の製造過程に使用）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	食用に適当であることが確認されたウシの乳に由来する 本邦の生物由来原料基準に適合することを確認している
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	マスターセルバンク及びベリムマブ未精製バルクについてウシ由来ウイルス否定試験を実施した結果、ウイルスは認められなかった（別添 3 参照）。また、ワーキングセルバンクについて外来性ウイルス否定試験を実施した結果、ウイルスは認められなかった（別添 3 参照）。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別添 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別添 2 参照

別紙様式２

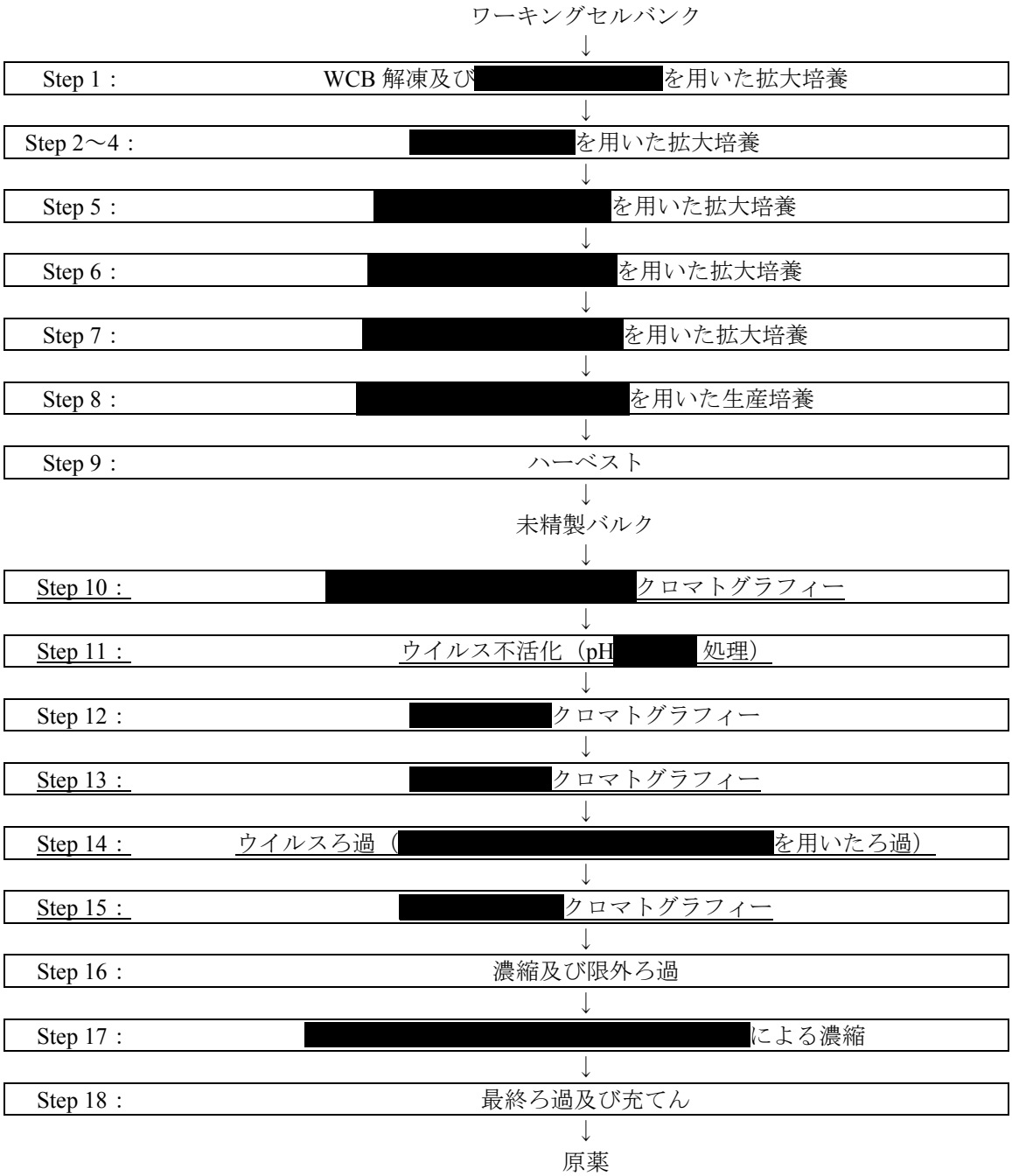
使用した生物由来原料等の名称	ウシカゼイン加水分解物
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、☒反芻動物由来成分、□動物細胞組織、☒動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、□宿主細胞、☒培地添加物、□その他の製造原料等（　　）、 □製剤添加物、☒その他（培地添加物製造に使用した[redacted]の製造に使用）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	食用に適当であることが確認されたウシの乳に由来する。本邦の生物由来原料基準に適合することを確認している。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	マスターセルバンク及びベリムマブ未精製バルクについてウシ由来ウイルス否定試験を実施した結果、ウイルスは認められなかった（別添 3 参照）。また、ワーキングセルバンクについて外来性ウイルス否定試験を実施した結果、ウイルスは認められなかった（別添 3 参照）。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別添 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別添 2 参照

別紙様式２

使用した生物由来原料等の名称	ブタ膵臓由来パンクレアチン
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、□動物細胞組織、☒動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、□宿主細胞、□培地添加物、□その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、☒その他（培地成分の製造過程に使用したウシペプトンの製造に使用）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	食用に適当であることが確認されたブタに由来する。 本邦の生物由来原料基準に適合することを確認している。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	マスターセルバンク及びベリムマブ未精製バルクについてブタ由来ウイルス否定試験を実施した結果、ウイルスは認められなかった（別添 3 参照）。また、ワーキングセルバンクについて外来性ウイルス否定試験を実施した結果、ウイルスは認められなかった（別添 3 参照）。
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別添 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別添 2 参照

別添１　製造工程の概要（フローチャート）

＿＿＿＿＿＿：ウイルスの不活化及び除去工程



別添２　ウイルスクリアランス試験結果の概要

ウイルスクリアランス試験の結果を表 1 にまとめた。

試験で評価した工程は、[redacted]クロマトグラフィー工程、ウイルス不活化工程、[redacted]クロマトグラフィー工程、ウイルスろ過工程及び[redacted]クロマトグラフィー工程である。

選択したモデルウイルスは、異種指向性マウス白血病ウイルス（X-MuLV）、マウス微小ウイルス（MVM）、3 型レオウイルス（Reo-3）、及び仮性狂犬病ウイルス（PRV）である。

クロマトグラフィー工程に関して、未使用のカラム樹脂を用いて実施した試験に加え、使用済みカラム樹脂を用いたウイルス添加試験も実施している。

なお、表中に太字で示すウイルスクリアランス指数を、総ウイルスクリアランス指数の計算に用いた。

表 1　　ウイルスクリアランス試験の結果のまとめ

Step	Mechanism of Virus Clearance	Replicate	Log_{10} Virus Reduction			
			XMuLV	MVM	REO-3	PRV
[redacted]	Removal by [redacted]	1 (New resin) 2 (EOL resin)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	NA
Low pH Inactivation	Inactivation	1 2	[redacted]	NA	NA	[redacted]
[redacted]	Removal by [redacted]	1 (New resin) 2 (EOL resin)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Viresolve NFP[3]	Removal by Size Exclusion	1 (Spike and Run) 2 (Run and Spike)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	Removal by [redacted]	1 (New resin) 2 (EOL resin)	[redacted]	NA	NA	NA
Total	-	-	**≥ 20.61± 0.86**	**8.56 ± 0.90**	**≥9.34± 0.64**	**≥ 14.85 ± 0.51**

[redacted]

別添 3　宿主細胞のセルバンク及びベリムマブ未精製バルクに対して実施したウイルス安全性試験の概要

宿主細胞のセルバンク及びベリムマブ未精製バルクに対して実施したウイルス安全性試験の結果を表 2～表 5 に示す。

表 2　　マスターセルバンクに対して実施したウイルス安全性試験の結果

Test Description	**Results**
Retroviral testing	
Transmission electron microscopy (TEM) for viral particles	A-type and C-type retrovirus-like particles
Reverse transcriptase assay	Positive
Focus induction assay	Positive for xenotropic retrovirus particles
Extended XC plaque assay	No ecotropic retrovirus particles present
Adventitious viral agent testing	
In vivo viral test	No viruses detected
In vitro viral test	No viruses detected
Mouse antibody production test	No viruses detected
Test for porcine adventitious viral agents	No porcine viruses detected
Test for bovine adventitious viral agents	No bovine viruses detected
Detection of minute virus of mice (MVM) sequences using PCR	Negative

表 3　　ワーキングセルバンクに対して実施したウイルス安全性試験の結果

Test Description	**Results**
Viral adventitious agents testing	
In vivo viral test	No viruses detected
In vitro viral test	No viruses detected
Detection of minute virus of mice (MVM) sequences using PCR	Negative

表 4　　in vitro 細胞齢の上限まで培養した細胞に対して実施したウイルス安全性試験の結果

Test Description	Results
Retroviral testing	
Quantitative transmission electron microscopy (TEM) assay	Retrovirus-like particles detected at [redacted] particles/mL
TEM for viral particles	A&C type retrovirus-like particles only
Focus induction assay	Xenotropic retrovirus was present (matches MCB [redacted] result)
Extended XC plaque assay	Negative

表 5　　ベリムマブ未精製バルクに対して実施したウイルス安全性試験の結果

Test Description	Results
Bovine and Porcine Virus Testing	
In Vitro Assay for the Presence of Bovine Viruses	No viruses detected
In Vitro Assay for the Presence of Porcine Viruses	No viruses detected

1.12. 添付資料一覧

1.12.1. 添付資料一覧

添付資料はすべて社内資料を用いているため、著者欄は削除した。

第3部（品質に関する文書）

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
3	(Benlysta sc injection 200mg AI and PFS, injection) Quality	2004年4月～継続中	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価

第4部（非臨床試験報告書）

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.1.1						
XH2010/00015/00	A01, a BLyS Antagonist, Binding ELISA	2001年5月報告	[redacted](米国)	海外	社内資料	評価
XH2010/00016/00	A01 Specificity for soluble BlyS	2001年7月報告	[redacted](米国)	海外	社内資料	評価
XH2010/00017/00	Equilibrium binding determination of A01, a BLyS Antagonist	2001年5月報告	[redacted](米国)	海外	社内資料	参考
XH2010/00018/00	The Binding of Flag-tagged BLyS on LymphoStat-B: BIAcore Binding Kinetic Analysis	2003年11月報告	[redacted](米国)	海外	社内資料	参考
XH2010/00019/00	Binding affinities of human and cynomolgus monkey BLyS for belimumab and BLyS receptors and proliferation activity induced by human and cynomolgus monkey BLyS	2009年4月報告	[redacted](米国)	海外	社内資料	評価
XH2010/00020/00	Binding of Human and Murine BLyS to Belimumab and to Murine BAFF Receptor: BIAcore Binding Kinetic Analysis	2008年10月報告	[redacted](米国)	海外	社内資料	評価
HG19399.SLE.0.050	Comparison of IM-9 release assay, BIACORE and splenocyte proliferation assay: activity of force-degraded forms of belimumab	2009年3月報告（2010年11月改訂）	[redacted](米国)	海外	社内資料	参考

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.1.1						
XH2010/00021/00	A01 Bioassay Development	2001年5月報告	[redacted](米国)	海外	社内資料	評価
XH2010/00023/00	BLyS Receptor Profile on Human B Cells and Inhibition of BLyS-induced Proliferation by Belimumab	2009年4月報告	[redacted](米国)	海外	社内資料	参考
XH2010/00024/00	Neutralization of the Effects of Subcutaneously Injected Recombinant Human B-Lymphocyte Stimulator (rhuBLyS) by Intravenous Administration of A01 in BALB/c mice	2001年5月報告 (2003年10月改訂)	[redacted](米国)	海外	社内資料	評価
XH2010/00025/00	In vivo activity of belimumab on murine B cells	2008年2月報告	[redacted](米国)	海外	社内資料	評価
4.2.1.2						
2010N110702_00	Binding Specificity of Belimumab to BLyS Compared to Members of TNF Ligand Superfamily	2010年5月報告	[redacted](米国)	海外	社内資料	評価
XH2010/00026/00	Cross-Reactivity of anti-BLyS antibody (116A01) with Human and Cynomolgus Monkey Tissue Ex Vivo	2000年12月 ～2001年9月	[redacted](米国)	海外	社内資料	評価
2011N115953_00	Evaluation of the Fc-mediated functions of belimumab	2011年1月報告	[redacted](米国)	海外	社内資料	評価
2012N155096_00	Evaluation of the Fc-mediated functions of belimumab in primary CD14+ monocytes and in vitro binding to FcγRIIIa	2011年12月報告 (2012年3月改訂)	[redacted](米国)	海外	社内資料	評価
4.2.2.1						
XD2010/00051/00	Qualification of the ELISA for quantification of LymphoStat B in human and cynomolgus sera (SOP-01BLS-AD-06-1298)	2003年4月報告	[redacted](米国)	海外	社内資料	参考
XD2010/00052/00	Qualification of the ELISA for Quantitating LymphoStat-B Monoclonal Antibody in Cynomolgus Serum (SOP 01ILS-PH-06-2199)	2004年1月報告 (2009年7月改訂)	[redacted](米国)	海外	社内資料	参考
XD2010/00053/00	Immunoassay for the Detection of LymphoStat-B in Cynomolgus Macaque Serum with a Predicted PK Concentration of 1000 µg/mL or Less (SOP No. PCD-2654)	2006年11月報告 (2009年6月改訂)	[redacted](米国)	海外	社内資料	参考

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.2.1						
XD2010/00054/00	Qualification of the ELISA for Quantitation of LymphoStat-B™ Monoclonal Antibody in Cynomolgus Macaque Amniotic Fluid and Milk (SOP PCD-2591)	2009年9月報告	[redacted](米国)	海外	社内資料	参考
XD2010/00055/00	Qualification of the LymphoStat B Immunogenicity ELISA (SOP-01BLS-AD-06-1297)	2003年5月報告	[redacted](米国)	海外	社内資料	参考
XD2010/00057/00	Qualification of a LymphoStat-B (LSB) Immunogenicity Assay (SOP 01ELM-PH-06-2269) as a Means of Detecting anti-LSB Antibodies in Cynomolgous Macaque Sera	2004年4月報告	[redacted](米国)	海外	社内資料	参考
XD2010/00058/00	Qualification of an Immunogenicity ELISA for the Detection of anti-LSB Antibodies in Cynomolgus Serum (SOP No. PCD-2725, Revision 2.0)	2007年1月報告	[redacted](米国)	海外	社内資料	参考
XD2010/00056/00	Qualification of the LymphoStat B Neutralization Assay in Cynomolgous Monkey Serum (SOP 01TRF-PH-06-2211)	2004年3月報告 (2005年4月改訂)	[redacted](米国)	海外	社内資料	参考
4.2.2.2						
XD2010/00060/00	A single dose pharmacokinetic study of A01, a BLyS antagonist, administered by intravenous injection to cynomolgus monkeys	2001年6月報告	[redacted](米国)	海外	社内資料	参考
XD2010/00061/00	Immunogenicity of A01, a BLyS antagonist, in cynomolgus monkeys following a single intravenous dose	2001年7月報告	[redacted](米国)	海外	社内資料	参考
XD2010/00062/00	Pharmacokinetics of LymphoStat-B in Female Cynomolgus Monkeys Following a Single 150 mg/kg Intravenous Dose	2005年12月改訂	[redacted](米国)	海外	社内資料	評価
XD2010/00063/00	Comparability Assessment of 2 LymphoStat-B Formulations Following A Single Intravenous Administration to Monkeys	2005年5月報告	[redacted](米国)	海外	社内資料	評価
XD2010/00065/00	Pharmacokinetics of LymphoStat-B in Cynomolgus Monkeys Following a Single Intravenous and Subcutaneous Administration	2005年12月改訂	[redacted](米国)	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.2.2						
XD2010/00066/00	Pharmacokinetics of LymphoStat-B in Cynomolgus Monkeys Following a Single Intravenous or Subcutaneous Administration of Liquid Formulation	2005年10月 報告	[redacted](米国)	海外	社内資料	評価
XD2010/00068/00	A 4-Week Repeat Dose Toxicity Study of BLyS Antagonist Administered by Intravenous Injection to Cynomolgus Monkeys, with a 4-Week Recovery Period	2000年12月 ～2001年10月	[redacted](米国)	海外	社内資料	評価
XD2010/00069/00	A 6-Month Toxiciiy Study of LymphoStat-B™ Administered Bi-Weekly by Intravenous Injection to Cynomolgus Monkeys, with an 8-Month Recovery Period	2001年11月 ～2003年8月	[redacted](米国)	海外	社内資料	評価
XD2010/00071/00	Maternal, Fetal and Neonatal Toxicity Study of LymphoStat-B™ Administered Bi-Weekly by Intravenous (Bolus) Injection to Pregnant Cynomolgus Monkeys, Including a One Year Postnatal Evaluation	2004年6月 ～2007年6月 （2009年6月改訂）	[redacted](米国)	海外	社内資料	評価
XD2010/00072/00	Subcutaneous Local Tolerance Study with LymphoStat-B in Cynomolgus Monkeys	2005年2月 ～2005年7月 （2009年5月改訂）	[redacted](米国)	海外	社内資料	評価
2012N155098_00	An 8-Week Subcutaneous Injection Local Tolerance Study with Belimumab in Cynomolgus Monkeys	2011年6月 ～2012年7月	[redacted](米国)	海外	社内資料	評価
XD2010/00073/00	22-Week Subcutaneous Injection Immunogenicity and Toxicokinetic Study with LymphoStat-B in Cynomolgus Monkeys	2005年5月 ～2006年9月 （2009年5月改訂）	[redacted](米国)	海外	社内資料	評価
XD2010/00067/00	Prediction of Serum Belimumab Exposure in a 6-Month Toxicity Study of Belimumab Administered Bi-Weekly by Intravenous Injection to Cynomolgus Monkeys	2009年7月 報告	[redacted](米国)	海外	社内資料	参考
4.2.2.3						
XD2010/00071/00	Maternal, Fetal and Neonatal Toxicity Study of LymphoStat-B™ Administered Bi-Weekly by Intravenous (Bolus) Injection to Pregnant Cynomolgus Monkeys, Including a One Year Postnatal Evaluation	2004年6月 ～2007年6月 （2009年6月改訂）	[redacted](米国)	海外	社内資料	評価
4.2.2.5						
XD2010/00071/00	Maternal, Fetal and Neonatal Toxicity Study of LymphoStat-B™ Administered Bi-Weekly by Intravenous (Bolus) Injection to Pregnant Cynomolgus Monkeys, Including a One Year Postnatal Evaluation	2004年6月 ～2007年6月 （2009年6月改訂）	[redacted](米国)	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.2.6						
2012N147634_00	An In Vitro Evaluation of the Effect of the Belimumab (GSK1550188) and its Cytokine Target Blys on the mRNA Levels of Cytochrome P450 Enzymes in Cultured Human Hepatocytes	2012年4月 ～2012年9月	GSK, Ware (英国)	海外	社内資料	参考
4.2.2.7						
XD2010/00064/00	Pharmacokinetics of LymphoStat-B in BALB/c Mice Following a Single Intravenous or Subcutaneous Administration	2005年6月 報告	[redacted] (米国)	海外	社内資料	参考
2012N155097_00	Pharmacokinetics of Belimumab in BALB/c Mice Following a Single Subcutaneous Administration	2012年9月 報告	[redacted] (米国)	海外	社内資料	参考
4.2.3.2						
XD2010/00068/00	A 4-Week Repeat Dose Toxicity Study of BLyS Antagonist Administered by Intravenous Injection to Cynomolgus Monkeys, with a 4-Week Recovery Period	2000年12月 ～2001年10月	[redacted] (米国)	海外	社内資料	評価
XD2010/00069/00	A 6-Month Toxiciiy Study of LymphoStat-B™ Administered Bi-Weekly by Intravenous Injection to Cynomolgus Monkeys, with an 8-Month Recovery Period	2001年11月 ～2003年8月	[redacted] (米国)	海外	社内資料	評価
XD2010/00070/00	A Dose-Tolerance Study of Lymphostat-B™ Administered by Intravenous Injection to Non-Pregnant Female Cynomolgus Monkeys	2004年1月 ～2004年6月 （2009年4月改訂）	[redacted] (米国)	海外	社内資料	参考
4.2.3.5.3						
XD2010/00071/00	Maternal, Fetal and Neonatal Toxicity Study of LymphoStat-B™ Administered Bi-Weekly by Intravenous (Bolus) Injection to Pregnant Cynomolgus Monkeys, Including a One Year Postnatal Evaluation	2004年6月 ～2007年6月 （2009年6月改訂）	[redacted] (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.3.6						
2012N155098_00	An 8-Week Subcutaneous Injection Local Tolerance Study with Belimumab in Cynomolgus Monkeys	2011年6月 ～2012年7月	[redacted] (米国)	海外	社内資料	評価
XD2010/00072/00	Subcutaneous Local Tolerance Study with LymphoStat-B in Cynomolgus Monkeys	2005年2月 ～2005年7月 （2009年5月改訂）	[redacted] (米国)	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.3.7.7						
XD2010/00073/00	22-Week Subcutaneous Injection Immunogenicityand Toxicokinetic Study with LymphoStat-B in Cynomolgus Monkeys	2005年5月 ～2006年9月 （2009年5月改訂）	[redacted] (米国)	海外	社内資料	評価
XH2010/00026/00	Cross-Reactivity of anti-BLyS antibody (116A01) with Human and Cynomolgus Monkey Tissue Ex Vivo	2000年12月 ～2001年9月	[redacted] (米国)	海外	社内資料	評価

第5部（臨床試験報告書）						
添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考
5.3.1.1						
BEL116119	Phase1 study of GSK1550188 -An open label, randomized, parallel, single dose study to investigate safety and pharmacokinetics following intravenous administration and subcutaneous administration of GSK1550188 in healthy Japanese males-	2011年12月26日～2012年3月31日	GlaxoSmithKline K.K	国内	社内資料	評価
BEL114448 (HGS1006-C1105)	A Randomized, Parallel-Group, Open-Label Study to Evaluate the Absolute Bioavailability, Pharmacokinetics, Tolerability, and Safety of a High Concentration Formulation of Belimumab (HGS-1006), a Fully Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, Administered Subcutaneously to Healthy Subjects	2011年2月24日～2011年9月29日	[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.1.2						
BEL117100	A Randomized, Parallel-Group, Open-Label Study to Estimate the Relative Bioavailability, Tolerability and Safety of a Single Dose of Belimumab Administered Subcutaneously to Healthy Subjects by Prefilled Syringe or Autoinjector	2013年10月14日～2014年5月13日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
5.3.1.4						
TR-06-10-002	Pre-Study Validation of the assay for the Quantitation of HGS1006 (belimumab) in Human Serum Using an Electrochemiluminescence (ECL) Assay (SOP CLI-3193)	2010年4月6日報告	[redacted]	海外	社内資料	評価
8246-770	Validation of an Electrochemiluminescence (ECL) Method to Quantitate Belimumab (HGS1006) in Human Serum	2011年7月29日～2011年10月21日	[redacted]	海外	社内資料	評価
8278-984	Validation of an ECL Method for the Quantitation of Benlysta (belimumab) in Human Serum	2013年4月2日～2013年6月19日	[redacted]	海外	社内資料	評価
5.3.3.1						
BEL116119	Phase1 study of GSK1550188 -An open label, randomized, parallel, single dose study to investigate safety and pharmacokinetics following intravenous administration and subcutaneous administration of GSK1550188 in healthy Japanese males-	2011年12月26日～2012年3月31日	GlaxoSmithKline K.K	国内	社内資料	評価
BEL114448 HGS1006-C1105)	A Randomized, Parallel-Group, Open-Label Study to Evaluate the Absolute Bioavailability, Pharmacokinetics, Tolerability, and Safety of a High Concentration Formulation of Belimumab (HGS-1006), a Fully Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, Administered Subcutaneously to Healthy Subjects	2011年2月24日～2011年9月29日	[redacted]	海外	社内資料	参考
BEL117100	A Randomized, Parallel-Group, Open-Label Study to Estimate the Relative Bioavailability, Tolerability and Safety of a Single Dose of Belimumab Administered Subcutaneously to Healthy Subjects by Prefilled Syringe or Autoinjector	2013年10月14日～2014年5月13日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考
5.3.3.5						
RA001550188	POPULATION PHARMACOKINETIC AND PHARMACODYNAMIC ANALYSIS OF BELIMUMAB (MONOCLONAL ANTI-BLYS ANTIBODY) FOLLOWING SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION IN SUBJECTS WITH YSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS	2016年2月17日報告	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
HGS1006-POPPK	Population Pharmacokinetics of Belimumab (Monoclonal Anti-BLyS Antibody) Following Intravenous Administration in Patients with Systemic Lupus Erythematosus	2010年3月29日報告	[redacted]	海外	社内資料	参考
2016N291332_00	Population Pharmacokinetic Analysis of Belimumab (GSK1550188, Monoclonal Anti-BLYS Antibody) Following Intravenous Administration in Chinese Systemic Lupus Erythematosus Patients Enrolled in Study BEL113750	2016年9月13日報告	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
5.3.5.1						
BEL112341 (HGS1006-C1115)	A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, 52-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab (HGS1006) Administered Subcutaneously (SC) to Subjects with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) – Double-Blind Endpoint Analysis	2011年11月16日～2015年2月13日	[redacted]	海外	社内資料	評価
LBSL02	A Phase 2, Multi-Center, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of LymphoStat-B® Antibody (Monoclonal Anti-BLyS Antibody) in Subjects with Systemic Lupus Erythematosus (SLE)	2003年10月6日～2006年6月26日	[redacted]	海外	社内資料	評価
BEL110751 (HGS1006-C1056)	A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind,Placebo-Controlled, 76-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab (HGS1006, LymphoStat-B™), a Fully Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, in Subjects with Systemic Lupus Erythematosus (SLE)	2007年2月8日～2010年3月4日	[redacted]	海外	社内資料	評価
BEL110752 (HGS1006-C1057)	A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind,Placebo-Controlled, 52-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab (HGS1006, LymphoStat-B™), a Fully Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, in Subjects with Systemic Lupus Erythematosus (SLE)	2007年5月25日～2009年5月19日	[redacted]	海外	社内資料	評価
BEL113750	GSK1550188. A 52 week study of belimumab versus placebo in the treatment of subjects with systemic lupus erythematosus (SLE) located in Northeast Asia – Double-Blind Endpoint Analysis.	2011年5月23日～2015年9月15日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考
5.3.5.2						
200339	An Open-Label Single-Arm Study to Evaluate the Reliability of an Autoinjector that Administers Belimumab Subcutaneously in Subjects with Systemic Lupus Erythematosus (SLE)	2014年5月14日 ～2015年4月13日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
BEL113750/BEL114333	BEL113750/BEL114333: Line Listing of Serious Adverse Events (SAEs) and Pregnancy-related Cases Received Cumulatively through 08 March 2016	2012年6月11日 ～[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （カットオフ）	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
BEL112626 (LBSL99)	A Multi-Center, Open-Label, Continuation Trial of LymphoStat-B Antibody (Monoclonal Anti-BLyS Antibody) in Subjects with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) who Completed the Phase 2 Protocol LBSL02 – Interim.	2005年1月16日 ～2014年9月8日	[redacted]	海外	社内資料	参考
BEL112626 (LBSL99)	A Multi-Center, Open-Label, Continuation Trial of LymphoStat-B Antibody (Monoclonal Anti-BLyS Antibody) in Subjects with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) who Completed the Phase 2 Protocol LBSL02 – Final	2005年1月16日 ～2016年2月23日	[redacted]	海外	社内資料	参考
BEL112233 (HGS1006-C1066)	A Multi-Center, Continuation Trial of Belimumab (HGS1006, LymphoStat-B), a Fully Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, in Subjects with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) who Completed the Phase 3 Protocol HGS1006-C1056 in the United States - Interim	2008年8月5日 ～2014年9月8日	[redacted]	海外	社内資料	参考
BEL112233 (HGS1006-C1066)	A Multi-Center, Continuation Trial of Belimumab (HGS1006, LymphoStat-B), a Fully Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, in Subjects with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Who Completed the Phase 3 Protocol HGS1006-C1056 in the United States	2008年8月5日 ～2014年9月8日	[redacted]	海外	社内資料	参考
BEL112234 (HGS1006-C1074)	A Multi-Center, Continuation Trial of Belimumab (HGS1006, LymphoStat-B), a Fully Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, in Subjects with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) who Completed the Phase 3 Protocol HGS1006-C1056 or HGS1006-C1057 - Interim	2008年5月30日 ～2014年9月8日	[redacted]	海外	社内資料	参考
5.3.5.3						
—	IV Integrated Efficacy Data Displays	—	[redacted]	海外	社内資料	評価
—	IV Integrated Safety Data Displays (w52)	—	[redacted]	海外	社内資料	評価
—	IV Integrated Safety Data Displays (w76)	—	[redacted]	海外	社内資料	評価
—	Retrospective Analysis of Suicidality in Belimumab Clinical Trials using the Colombia Algorithm for the Assessment of Suicidality (C-CASA)	—	[redacted]	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考
5.3.5.3						
―	SC Integrated Safety Data Displays	―	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
2016N286720_00	Ethnic Sensitivity of Subcutaneous Belimumab for the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus (Japan)	―	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
2016N286719_01	Ethnic Sensitivity of Intravenous Belimumab for the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus (Japan)	―	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
5.3.5.4						
BEL115470 (HGS1006-C1117)	A Phase 4, Multi-Center, Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Effect of BENLYSTA™ (belimumab; HGS1006) on Vaccine Responses in Subjects with Systemic Lupus Erythematosus (SLE)	2012年5月31日 ～2015年11月12日	[redacted]	海外	社内資料	参考
2015N255481_00	Integrated Summary of Immunogenicity for Belimumab	2015年10月30日 報告	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
TR-06-07-018	Qualification of the ECL-based LSB Immunogenicity Bridging Assay (SOP CLI-2903, Revision 3.0)	2008年7月11日 報告 2009年12月11日 改訂	[redacted]	海外	社内資料	評価
TR-06-07-028	Validation Report: Procedure for the Detection of Anti-LymphoStat-B Antibodies in Human Serum (SOP CLI-2903, Version 3.0)	2008年6月24日 報告 2010年1月8日 改訂	[redacted]	海外	社内資料	評価
2012N151358_01	Validation Report for the Second Generation Electrochemiluminescence (ECL) Method for Detection of Anti-belimumab Antibodies in Human Serum (SOP 2012N148424)	2012年11月5日 報告	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
TR-06-07-027	Qualification of the Electrochemiluminescence Assay for the Detection of Anti-LymphoStat-B Neutralizing Antibodies in Human Serum (SOP CLI-2970, Version 1.0)	2008年6月30日 報告	[redacted]	海外	社内資料	評価
TR-06-08-012	Validation Report for SOP CLI-2970: Electrochemiluminescence Assay for the Detection of Anti-LymphoStat-B Neutralizing Antibodies in Human Serum (Version 1.0)	2008年6月30日 報告	[redacted]	海外	社内資料	評価
2013N168804_00	Validation Report for the assay method 2013N158654_00 "Competition ligand binding assay for the detection of anti-benlysta neutralizing antibodies in human serum"	2013年7月31日 報告	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考
5.3.5.4						
46170PRT.100.CD.1	ANA and ds-DNA EIA Procedure Validations	2000年2月29日報告	[redacted]	海外	社内資料	評価
46170VD.100.CD.1	Anti-dsDNA using Bio-Rad Reagent (96DS/96DS-T) SECONDARY VALIDATION	2005年6月15日報告	[redacted]	海外	社内資料	評価
46170VD.101.CD.1	Dynex DSX^{TM} (S/N.1DSC1523) Automated ELISA System - Using Bio-Rad Anti-dsDNA ELISA Test Kit AUTOMATION OF MANUAL ASSAY October 2007	2007年10月31日報告	[redacted]	海外	社内資料	評価
46170VD102.CD.1	VALIDATION PACKAGE AMENDMENT Dilution Study for Anti-dsDNA on Results >200 IU using the Anti-dsDNA EIA Test by BioRad Laboratories performed in QDCT Laboratory vs. Dilution Samples performed at Human Genome Sciences (Sponsor Specific Validation Protocol)	2010年11月17日報告	[redacted]	海外	社内資料	評価
2013N168684_00	Validation Report for the Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) Method for quantifying the concentration of B-Lymphocyte Stimulator (BLyS) in human serum sample (SOP2013N159862)	2016年9月27日報告	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
—	Immunophenotypic Markers for Activated B cells CD19, CD20, CD27, CD38, CD69, CD138 on BD FACSCanto II S.N. V96100057 (UK) and S.N. V96100079 (US) PRIMARY VALIDATION November - December 2006	2007年1月11日報告	[redacted]	海外	社内資料	評価

1.12.2. 提出すべき資料がない項目一覧

第4部のうち、以下の項目

4.2.1.3	安全性薬理試験
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験
4.2.2.4	代謝
4.2.3.1	単回投与毒性試験
4.2.3.3	遺伝毒性試験
4.2.3.4	がん原性試験
4.2.3.5.1	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
4.2.3.5.2	胚・胎児発生に関する試験
4.2.3.5.4	新生児を用いた試験
4.2.3.7.1	抗原性試験
4.2.3.7.2	免疫毒性試験
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験
4.2.3.7.4	依存性試験
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験

第5部のうち、以下の項目

5.3.1.3	In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.4	臨床薬力学(PD)試験報告書
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書