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

製造販売承認申請書添付資料

第２部（モジュール２）CTDの概要（サマリー）

2.5. 臨床に関する概括評価

グラクソ・スミスクライン株式会社

Aug 22 2017 11:20:08

臨床に関する概括評価の目次

頁

2.5. 臨床に関する概括評価 1
2.5.1. 製品開発の根拠 1
2.5.1.1. 全身性エリテマトーデス（SLE）について 1
2.5.1.2. SLE の診断と治療法 3
2.5.1.3. SLE に対するアンメット・メディカルニーズ 4
2.5.1.4. ベリムマブの概略 5
2.5.1.5. 臨床開発計画 6
2.5.1.6. その他の臨床試験 9
2.5.1.7. GCP 等の遵守 10
2.5.2. 生物薬剤学に関する概括評価 11
2.5.2.1. ベリムマブの製剤開発 11
2.5.2.2. バイオアベイラビリティ（BA）及び生物学的同等性 11
2.5.3. 臨床薬理に関する概括評価 12
2.5.3.1. 薬物動態 12
2.5.3.2. 皮下及び静脈内投与の各用法・用量における血清中ベリムマブ濃度 18
2.5.3.3. 静脈内投与から皮下投与に切り替えたときの血清中ベリムマブ濃度 19
2.5.3.4. 曝露量－反応性の評価 19
2.5.4. 有効性の概括評価 20
2.5.4.1. 対象患者及び試験デザイン 22
2.5.4.2. SLE 標準治療薬の併用規定 23
2.5.4.3. 有効性の評価項目及び解析方法 24
2.5.4.4. 有効性の結果 27
2.5.4.5. AI の適切性、操作性及び信頼性 52
2.5.4.6. 効果の持続、耐薬性 53
2.5.4.7. 有効性の結論 54
2.5.5. 安全性の概括評価 56
2.5.5.1. 安全性の評価方法 56
2.5.5.2. ベリムマブ皮下投与時の安全性を検討した臨床試験 59
2.5.5.3. 有害事象 63
2.5.5.4. 臨床検査値 84
2.5.5.5. バイタルサイン 85

2.5.5.6. 免疫原性 85
2.5.5.7. 医療機器関連の事故、事故につながるおそれのある不具合、誤動作 86
2.5.5.8. 妊娠及び授乳時の使用 86
2.5.5.9. 体重別の有害事象 86
2.5.5.10. 長期投与による影響 87
2.5.5.11. 市販後データ 88
2.5.5.12. 安全性の結論 88
2.5.6. ベネフィットとリスクに関する結論 91
2.5.6.1. ベリムマブのベネフィット 91
2.5.6.2. ベリムマブのリスク 92
2.5.6.3. SLE に対するベネフィットとリスク 93
2.5.6.4. 日本人 SLE 患者に対するベネフィットとリスクの考察 96
2.5.6.5. SC 製剤による在宅等での自己投与のベネフィットとリスクの考察 98
2.5.6.6. ベネフィットとリスクのまとめ 98
2.5.7. 参考文献 100

2.5 の略号等一覧

略号（略称）	内容
ACE	アンジオテンシン変換酵素
ACR	米国リウマチ学会
ADA	抗薬物抗体
AI	オートインジェクター製剤
AIA	アフリカ系の子孫又はアメリカ先住民の子孫
ANA	抗核抗体
ANCOVA	共分散分析
AUC	血清中濃度－時間曲線下面積
AUC (0-inf)	投与後 0 時間から無限時間までの血清中濃度－時間曲線下面積
AUC (0-τ)	投与後 0 時間から投与間隔までの血清中濃度－時間曲線下面積
BA	バイオアベイラビリティ
BAFF	B cell activating factor belonging to the TNF family
BCMA	B-cell maturation antigen
BILAG	British Isles Lupus Assessment Group
BLyS	B リンパ球刺激因子
BMI	Body mass index
BR3	BLyS receptor 3
Cavg	平均血清中濃度
C-CASA	Columbia Algorithm for the Assessment of Suicidality
CD	Cluster of differentiation
CI	信頼区間
CL	クリアランス
CLcr	クレアチニンクリアランス
Cmax	最高血清中濃度
Cmin	最低血清中濃度
CMQ	Customized MedDRA Query
CNS	中枢神経系
CRD	反復投与対照試験
CSR	総括報告書
C-SSRS	コロンビア自殺評価スケール
CV	変動係数
CYP	チトクローム P450
DNA	デオキシリボ核酸
抗 dsDNA 抗体	抗 2 本鎖 DNA 抗体
ECLAM	European Consensus Lupus Activity Measurement
FACIT-F	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue Scale
FDA	米国食品医薬品局
GCP	Good Clinical Practice
γ-GTP	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
GMP	Good Manufacturing Practice
GSK	GlaxoSmithKline
HMG-CoA	ヒドロキシメチルグルタリル-CoA
Ig	免疫グロブリン
IgA	免疫グロブリン A
IgG	免疫グロブリン G
IgM	免疫グロブリン M
ITT	Intention-to-Treat

略号（略称）	内容
IV	点滴静注用製剤
IV/SC-CRD 試験	静脈内反復投与対照試験と BEL112341 試験を併合した試験
IV-CRD	静脈内反復投与対照試験
IV-LTC	静脈内長期継続投与試験
IV 製剤	点滴静注用製剤
LOCF	Last observation carried forward
MCID	臨床的に意義のある最小変化量
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
MITT	Modified Intention-to-Treat
MMF	ミコフェノール酸モフェチル
NSAID	非ステロイド性抗炎症薬
NZB	New Zealand Black
NZW	New Zealand White
PD	薬力学
PFS	プレフィルドシリンジ製剤
PGA	医師による全般的評価
PK	薬物動態
PML	進行性多巣性白質脳症
PP	Per Protocol
PT	基本語
QOL	生活の質
SC	皮下投与
SC 製剤	皮下注用製剤
SE	標準誤差
SELENA SLEDAI	Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment SLE Disease Activity Index
SFI	SLE Flare Index
SLE	全身性エリテマトーデス
SLEDAI	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
SLICC 障害指数	Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index
SMQ	MedDRA 標準検索式
SOC	器官別大分類
SRI	SLE Responder Index
t1/2	半減期
TACI	transmembrane activator-1 and calcium modulator and cyclophilin ligand-interactor
tmax	最高血清中濃度到達時間
TNF	腫瘍壊死因子
VAS	視覚的評価スケール
Vss	定常状態の分布容積

2.5. 臨床に関する概括評価

2.5.1. 製品開発の根拠

2.5.1.1. 全身性エリテマトーデス（SLE）について

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

SLE の女性の罹患頻度は男性の 9 倍であり、発症年齢は 20～40 歳代が最も多く、SLE 患者のうち約 65%が 16 歳から 55 歳までに発症し、約 25%が 16 歳以下の時に発症していることが推定されている[Ballou, 1982; Bertsias, 2012a]。米国では、人口 100,000 人あたりの有病率が約 50 人と報告されており、欧州連合では、人口 100,000 人あたりの有病率が約 25～39 人と報告されている[Jimenez, 2003]。また、白人の有病率、罹患率は、研究間でのばらつきが大きいものの、概ね他の人種（黒人、アジア人、ヒスパニック系など）に比べて低いという傾向が確認されている[竹内, 2010]。本邦において、SLE は指定難病で、有病率は欧米諸国と概ね相違がないことが知られており[Osio-Salido, 2010; 橋本, 2012]、2014 年度末時点における特定疾患医療受給者証所持者数は 63,622 人（男性：7,066 人、女性：56,556 人）で、人口 100,000 人あたりの有病率は約 50 人である[厚生労働省, 2015]。

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

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

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

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

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

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

2.5.1.2. SLE の診断と治療法

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

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

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

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

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

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

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

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

2.5.1.3. SLE に対するアンメット・メディカルニーズ

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

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

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

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

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

2.5.1.4. ベリムマブの概略

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

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

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

ベリムマブは、点滴静注用製剤（以下、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製剤（以下、SC 製剤）を開発した。ベリムマブの SC 製剤は 1 回 200 mg の固定用量によるものとした。また、SC 製剤として 1 mL の薬液の充填されたプレフィルドシリンジを安全装置と組み合わせたもの（プレフィルドシリンジ製剤、以下、PFS）と同じプレフィルドシリンジをペン型の注入器と組み合わ

せたもの（オートインジェクター製剤、以下、AI）がある。PFS 及び AI は外観に違いはあるが、両製剤に使用されているプレフィルドシリンジは同一であり、有効成分としてベリムマブを 200 mg 含有する。PFS 及び AI は、投与量調整における人為的なミスや滅菌性の確保等の投与手技における安全性上のリスクが軽減できるため、患者が在宅での自己注射を希望する場合でも、安全に自己投与が可能となると考えた。

IV 製剤は、自己投与に抵抗感があり、病院で投与を受けることにより安心感を抱く患者、月 1 回の投与を好む患者等、特に高齢の SLE 患者に多く投与されると想定される。一方、SC 製剤は、点滴治療のための時間を短縮でき、点滴静注部位の確保が十分にできない等の理由により点滴静脈内投与が行えない患者にも投与が可能になる。更に、患者が在宅での自己注射を希望し、医師により在宅自己注射が可能と判断された場合は、患者自身で投与時間及び場所を選択することができ、日常的な活動への影響を緩和することで利便性の向上や患者の自立性のサポートに貢献できることが期待される。そのため、比較的若年の SLE 患者に多く投与されると想定される。また、点滴治療は医療機関にとって必要な設備及び投与後の患者の状態を監視する医療従事者の確保が必要になるため、医療機関の負担が軽減される点からも、SC 製剤にはメリットがあると考える。

2.5.1.5. 臨床開発計画

2.5.1.5.1. 海外の開発状況

海外において、IV 製剤が SLE を適応症として、これまで米国（2011 年 3 月）及び欧州（2011 年 7 月）を含む 70 ヵ国以上で承認、市販されている（2017 年 6 月現在）。

IV 製剤に引き続き、主に患者の利便性の向上を図ることを目的として、投与経路が異なる SC 製剤の開発計画が行われた。

SLE の適応に係るベリムマブの海外申請に用いた SC 製剤の試験を表 2.5.1-1 に示す。

表 2.5.1-1 海外申請に用いた SC 製剤の試験

Phase	試験番号 [実施国]	対象患者（投与例数）	主な評価項目
I	C1058[1] [海外]	健康成人（36 例）	健康被験者にベリムマブを単回皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ、薬物動態及び安全性の評価
I	BEL114448 [海外]	健康成人（118 例）	健康被験者にベリムマブ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、薬物動態及び安全性・忍容性の評価
I	BEL116119 [日本]	健康成人（16 例）	日本人健康成人男性にベリムマブを静脈内及び皮下投与した時の安全性及び薬物動態の検討
I	BEL117100 [海外]	健康成人（81 例）	PFS 又は AI を用いてベリムマブを皮下に自己投与した時の相対的バイオアベイラビリティ、忍容性及び安全性の評価
II	BEL112232[1] [海外]	SLE 患者（56 例）	SLE 患者にベリムマブ（2 用量）を皮下投与したときの安全性、忍容性及び生物活性の検討
IIb	200339 [米国]	SLE 患者（95 例）	SLE 患者に AI を用いてベリムマブを皮下に自己投与した時の使用性、安全性、忍容性及び静脈内投与から皮下投与に切り替えた時の薬物動態の評価
III	BEL112341 [日本、海外]	SLE 患者（836 例、うち日本人 29 例）	SLE 患者にベリムマブを皮下に自己投与した時の安全性、薬物動態、バイオマーカー及び有効性の検討

1. 旧製剤（処方 06-C、濃度：100 mg/mL）を使用

ベリムマブ SC 製剤の第 I～III 相臨床開発プログラムは 7 つの試験で構成され、主に、申請用法・用量の 200 mg/週で皮下投与を行った（表 2.5.1-1）。なお、海外の承認申請においては、これらのデータに加えて、既に承認が得られている IV 製剤を用いた臨床試験成績も有効性及び安全性評価のサポートとして用いた。

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。なお、本試験の用法・用量は、ベリムマブ 200 mg を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）、ベリムマブを SLE 患者に静脈内投与した時の薬物動態成績［第 II 相試験（LBSL02 試験）、第 III 相試験（BEL110751 試験及び BEL110752 試験）］に基づき、海外の IV 製剤の承認用法・用量（10 mg/kg、4 週間間隔）で投与した時と同程度の曝露量が得られるように設定された。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。

また、200339 試験では、PFS に比べてより簡便な投与が期待される 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。

2.5.1.5.2. 日本の開発状況

本邦では、IV 製剤と SC 製剤（PFS 及び AI）を開発中である。

本邦における SLE の適応に係るベリムマブ SC 製剤の臨床データパッケージを表 2.5.1-2 に示す。本邦における SC 製剤の臨床データパッケージにおいても、SLE 患者における有効性及び安全性については、BEL112341 試験より得られたデータを中心に評価し、有効性については、IV 製剤の第 III 相試験（BEL110751 試験、BEL110752 試験及び BEL113750 試験）の有効性の結果を、安全性については、IV 製剤の第 II 相及び第 III 相試験（LBSL02 試験、BEL110751 試験及び BEL110752 試験）の結果をサポートとして用い、BEL113750 試験の結果も用いた。

表 2.5.1-2 日本の SC 製剤の臨床データパッケージ

Phase	試験番号 [実施国]	対象患者（投与例数）	主な評価項目	評価/参考
IV 製剤				
II	LBSL02 [海外]	SLE 患者（449 例）	SLE 患者にベリムマブを投与した時の安全性、忍容性、薬物動態、バイオマーカー及び有効性の検討	評価
III	BEL110751 [海外]	SLE 患者（819 例）	SLE 患者にベリムマブを投与した時の有効性、安全性、忍容性、薬物動態、バイオマーカー及び QoL の検討	評価
III	BEL110752 [海外]	SLE 患者（865 例）	SLE 患者にベリムマブを投与した時の有効性、安全性、忍容性、薬物動態、バイオマーカー及び QoL の検討	評価

Phase	試験番号 [実施国]	対象患者 （投与例数）	主な評価項目	評価 /参考
III	BEL113750 [日本、中国、韓国]	SLE 患者（705 例、うち日本人 60 例）	北東アジア在住の SLE 患者にベリムマブを投与した時の有効性、安全性、薬物動態及びバイオマーカーの検討	評価
III	BEL114333 [日本、韓国]	SLE 患者（143 例、うち日本人 72 例）[1]	北東アジア在住の SLE 患者にベリムマブを長期投与した時の安全性及び忍容性の評価	評価
IIb	BEL112626 [海外]	SLE 患者（298 例）	SLE 患者にベリムマブを長期投与した時の安全性及び忍容性の評価	参考
IIIb	BEL112233 [米国]	SLE 患者（268 例）	SLE 患者にベリムマブを長期投与した時の安全性及び忍容性の評価	参考
IIIb	BEL112234 [米国以外]	SLE 患者（738 例）	SLE 患者にベリムマブを長期投与した時の安全性及び忍容性の評価	参考
SC 製剤				
I	BEL116119[2] [日本]	健康成人（16 例）	日本人健康成人男性にベリムマブを静脈内及び皮下投与した時の安全性及び薬物動態の検討	評価
I	BEL114448 [海外]	健康成人 （118 例）	健康被験者にベリムマブ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、薬物動態、安全性及び忍容性の評価	参考
III	BEL112341 [海外、日本]	SLE 患者 （836 例、うち日本人 29 例）	SLE 患者にベリムマブを皮下に自己投与した時の安全性、薬物動態、バイオマーカー及び有効性の検討	評価
I	BEL117100 [海外]	健康成人 （81 例）	PFS 又は AI を用いてベリムマブを皮下に自己投与した時の相対的バイオアベイラビリティ、忍容性及び安全性の評価	評価
IIb	200339 [米国]	SLE 患者 （95 例）	SLE 患者に AI を用いてベリムマブを皮下に自己投与した時の使用性、安全性、忍容性及び静脈内投与から皮下投与に切り替えた時の薬物動態の評価	評価

1. BEL113750 試験のオープンラベル期及び BEL114333 試験としては 564 例を登録
2. IV 製剤による静脈内投与と PFS による皮下投与

SC 製剤について、日本人健康成人を対象とした BEL116119 試験（第 I 相試験）において、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。

BEL112341 試験（第 III 相試験）に日本からも参加し、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。

なお、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。

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

2.5.1.5.3. 規制当局による助言

ベリムマブ 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。なお、本相談の議事録は 1.13.2.に添付した。

また、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。機構からの助言の内容は以下の通りであった。なお、本相談の議事録は 1.13.2.に添付した。

- [redacted]

申請前相談で得られた助言を踏まえ、本申請資料を作成した。

2.5.1.6. その他の臨床試験

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

表 2.5.1-3 その他の臨床試験

Phase	試験番号 [実施国]	対象患者	主な評価項目
IIIb	BEL116027 [日本、海外]	SLE 患者	低活動性の SLE 患者にベリムマブ 10 mg/kg を投与したときの休薬とリバウンド現象の検討
III	BEL114054 [海外]	ループス腎炎患者	成人の活動性ループス腎炎患者を対象に標準治療に加えベリムマブ又はプラセボを投与したときの有効性及び安全性の検討
II	BEL114055 [日本、海外]	小児 SLE 患者	小児の SLE 患者を対象にベリムマブを投与したときの薬物動態、安全性及び有効性の評価
III/IV	BEL115471 [海外]	黒人種 SLE 患者	黒人種の SLE 患者を対象にベリムマブを投与したときの安全性及び有効性の検討
IV	BEL115467 [海外]	SLE 患者	成人の SLE 患者を対象に死亡及び特定の有害事象（1 年間、52 週間以上）の検討、及び副腎皮質ホルモンの減少（40～52 週目）の検討
IV	BEL115470 [海外]	SLE 患者	SLE 患者を対象に肺炎球菌ワクチンによる免疫応答にベリムマブが及ぼす影響の検討
II	BEL116472 [海外]	特発性膜性糸球体腎炎患者	特発性膜性糸球体腎炎患者を対象にベリムマブを投与したときの有効性、安全性及び作用機序の検討
II	BEL115123 [海外]	重症筋無力症患者	重症筋無力症患者を対象にベリムマブを投与したときの有効性及び安全性の検討
II	BEL114424 [海外]	腎移植患者	同種移植片拒絶予防を目的として腎移植後の成人被験者を対象にベリムマブ＋標準治療とプラセボ＋標準治療を施行したときの安全性及び有効性の比較検討

Phase	試験番号 [実施国]	対象患者	主な評価項目
III	BEL115466 [海外]	ウェゲナー肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎患者	ウェゲナー肉芽腫症及び顕微鏡的多発血管炎を対象にベリムマブとアザチオプリンを併用したときの寛解維持効果と安全性の検討
II	201842 [海外]	シェーグレン症候群患者	抗 BLyS/抗 CD20 併用療法と、抗 BLyS 及び抗 CD20 の単独療法の安全性及び忍容性の評価

2.5.1.7. GCP 等の遵守

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

なお、SC 製剤の海外の第 II 相試験（BEL112232 試験）において、治験薬の製造委託先である製造施設が米国食品医薬品局（FDA）の査察を受け、Good Manufacturing Practice（GMP）の重大な逸脱を指摘された。本試験ではすでに 2.5 年以上にわたり治験薬が使用されており、品質に関連する問題や安全性の懸念は報告されていなかったが、当時の治験依頼者である [redacted] 社は本試験及び当該治験薬の使用を中止した。その時点で投与中であった被験者にベリムマブの投与を提供できるよう、IV 製剤の BEL112234 試験（ベリムマブの長期安全性及び忍容性評価試験）の治験実施計画書を改訂した。この治験実施計画書の改訂はメキシコ（1 施設）のみに適用され、本施設に参加していた 5 例の被験者が BEL112234 試験に移行した。

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

2.5.2. 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1. ベリムマブの製剤開発

皮下注用製剤（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シリンジ（PFS）製剤であり、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（AI）製剤である。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。

2.5.2.2. バイオアベイラビリティ（BA）及び生物学的同等性

市販予定製剤と同じ 06-D 処方の SC 製剤を用いて、ベリムマブを皮下投与したときの絶対的 BA を 2 試験［BEL116119 及び BEL114448 試験（旧番号：HGS1006-C1105）］で評価した。また、AI 及び PFS 製剤を用いて、ベリムマブを皮下投与したときの両製剤の相対的 BA を BEL117100 試験で評価した。

日本人健康成人において、PFS 製剤を用いて皮下投与したときの絶対的 BA は 77%であった（BEL116119 試験）。また、外国人健康成人にバイアルを用いて皮下投与したときの絶対的 BA は 74～82%であり、日本人と同程度であった（BEL114448 試験）。

外国人健康成人において、ベリムマブを皮下投与したときの AI 製剤の PFS 製剤に対する相対的 BA を検討した（BEL117100 試験）。ベリムマブ 200 mg を単回皮下投与したときの AUC 及び Cmax において、AI 製剤と PFS 製剤は生物学的に同等であることが示された。

また、ベリムマブを皮下投与したときの投与部位（大腿部及び腹部）の PK への影響を検討した結果、BEL114448 試験では、大腿部及び腹部投与後の曝露量（AUC(0-inf)及び Cmax）に顕著な違いは認められなかった。BEL117100 試験では、大腿部に投与したときの曝露量が腹部に投与したときと比べてわずかに高かったが、認められた投与部位間の差は被験者間変動の範囲内であり、顕著な差ではないと考えられた。

したがって、ベリムマブは大腿部及び腹部のいずれの部位に注射しても PK への影響はないと考えられた。

2.5.3. 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1. 薬物動態

ベリムマブは、遺伝子組換えヒト型免疫グロブリン G1λ（IgG1λ）モノクローナル抗体であり、皮下注用製剤（SC 製剤）には、単回使用のプレフィルドシリンジ（PFS）製剤及びオートインジェクター（AI）製剤の 2 種類がある。いずれも薬液 1 mL 中にベリムマブとして 200 mg 含有する。皮下投与の用法・用量（200 mg 週 1 回投与）で投与したとき、静脈内投与（10 mg/kg を初回、2 週後、4 週後に点滴静注し、以後 4 週間の間隔で投与）したときのベリムマブの平均血清中濃度（Cavg）と同程度の濃度が得られることを確認した（2.5.3.2.）。

ベリムマブを 200～240 mg 単回又は反復皮下投与したときの薬物動態（PK）を健康成人における第 I 相試験において評価した［日本人対象の BEL116119 試験、外国人対象の BEL114448（旧番号：HGS1006-C1105）及び BEL117100 試験］。

更に、ベリムマブの SC 製剤の第 III 相試験［BEL112341（旧番号：HGS1006-C1115）試験］のデータを用いて PK に及ぼす影響因子及び薬力学（PD）の影響を母集団 PK 及び PK/PD 解析により検討した。母集団 PK 及び PK/PD 解析（RA001550188）では、健康成人の静脈内投与の成績 27 例（このうち日本人 8 例）及び健康成人の皮下投与後の成績 107 例（このうち日本人 8 例）、並びに日本人 13 例も参加した全身性エリテマトーデス（SLE）患者を対象とした SC 製剤の国際共同第 III 相試験（BEL112341 試験、544 例）の計 688 例のベリムマブの血清中濃度データを使用した。

2.5.3.1.1. 健康成人における薬物動態

日本人健康成人にベリムマブ 200 mg を単回皮下投与したときのベリムマブの吸収は緩やかであり、投与後 6.5 日に Cmax に到達した。t1/2 の幾何平均値は約 16 日であった。全身クリアランスの幾何平均値は 195.1 mL/day であり、糸球体ろ過速度[Davies, 1993]よりも大幅に低く、腎排泄はベリムマブの主要な消失経路でないと考えられた。

日本人健康成人（BEL116119 試験）及び外国人健康成人にベリムマブの 200 mg/kg を単回皮下投与したときの PK パラメータ（BEL114448 及び BEL117100 試験）を表 2.5.3.1-1 に示す。

表 2.5.3.1-1　日本人及び外国人の健康成人にベリムマブ 200 mg を単回皮下投与したときの PK パラメータ

試験名（実施国）	用量/製剤	n	体重 (kg)	Cmax (μg/mL)	tmax (day)	AUC(0-inf) (day.μg/mL)	t1/2 (day)
BEL116119（日本）	200 mg / PFS	8	63.6 (7.23)	26.0 (19.9, 33.9)	6.5 (4.0-14.0)	1025 (772, 1362)	15.9 (11.4, 22.4)
BEL114448（米国）	200 mg / バイアル	18	77.4[1] (15.6)	24.3 (40.3%)[3]	5.9 (1.9-13.9)	612 (37.9%)[3]	15.0 (32.1%)[3]
BEL117100（米国）	200 mg / AI	38	84.5[2] (16.3)	27.0 (24.8, 29.3)[4]	4.0 (2.0-9.9)	701 (638, 771)[4]	14.8 (13.5,16.3)[4]
	200 mg / PFS	38		25.3 (23.2, 27.7)[4]	5.9 (2.0-14.1)	735 (662, 817)[4]	16.2 (14.5, 18.2)[4]

モデルによらない方法で算出
体重：平均値（標準偏差）、tmax：中央値（範囲）、その他のパラメータ：幾何平均値（95%信頼区間）
1. 19 例（PK パラメータの集計に含められなかった 1 例を含む）の体重の平均値
2. BEL117100 試験に参加した全被験者(N=81) の体重の平均値
3. 幾何平均値（%CV）
4. 幾何平均値（90%信頼区間）
Data Source: BEL116119 CSR Table 1.02, 3.02, 3.03、BEL114448 CSR Table 5-1、BEL114448 PK report, Summary Table 9、BEL117100 CSR Table 9.2, 11.3, 11.4

ベリムマブ 200 mg を単回皮下投与したときの Cmax、tmax 及び t1/2 は日本人及び外国人の被験者間で同程度であった（表 2.5.3.1-1）。AUC(0-inf)は、外国人と比較して日本人で高い傾向がみられたが、対象疾患患者における PK の比較では、日本人と全体集団の曝露量の分布はおおむね重複した（2.5.3.1.5.1）。

日本人及び外国人健康成人に 200 mg を単回皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ（BA）はそれぞれ 77.5%（90%信頼区間：62%, 96%）及び 73.5%（90%信頼区間：59.7%, 90.5%）と同程度であった。また、PFS 又は AI 製剤は生物学的に同等であることが確認された（2.7.1.2.3）。

2.5.3.1.2.　対象疾患の患者集団における薬物動態

SLE 患者にベリムマブ 200 mg を皮下投与したときの PK を母集団 PK 解析（RA001550188）により検討した。母集団 PK 解析のデータセットは、皮下投与が行われた 3 試験（健康成人対象の試験：BEL116119、BEL114448 及び SLE 患者の試験：BEL112341 試験の合計 688 例のデータとした。ベリムマブ皮下投与後の PK は、一次吸収及び吸収遅延時間を伴う線形 2-コンパートメントモデルによって良好に記述された。

SLE 患者にベリムマブ 200 mg/kg を皮下投与したときの PK パラメータ（BEL112341 試験における PK 解析対象集団）の推定値を表 2.5.3.1-2 に示す。

表 2.5.3.1-2　ベリムマブ 200 mg を SLE 患者に皮下投与したときの PK パラメータ推定値（BEL112341 試験の PK 解析対象集団）

PK パラメータ	日本人集団 （N=13）	全体集団 （N=554）
体重 (kg)	55.1 (6.80)	68.6 (18.2)
PK パラメータの Post-Hoc 推定値		
CL (mL/day)	190 (158-228)	208 (201-214)
定常状態時の PK パラメータ推定値		
Cmax (μg/mL)	117 (98.0-140)	106 (103-109)
Cmin (μg/mL)	101 (83.4-124)	95.1 (92.0-98.2)
tmax (day)	2.37 (2.24-2.52)	2.52 (2.50-2.55)
AUC(0-τ) (day.μg/mL)	781 (649-939)	715 (693-738)
t1/2β (day)	14.9 (12.3-18.0)	18.9 (18.3-19.4)
Vss (mL)	3520 (2968-4175)	5133 (4973-5298)

Data Source: Population PK and PD Report [RA001550188] Table 9-5, 9-10, 9-11
体重：平均値（標準偏差）、PK パラメータ：幾何平均値（95%信頼区間）

BEL112341 試験で SLE 患者にベリムマブ 200 mg を反復皮下投与したとき、日本人集団のクリアランス及び定常状態の分布容積（Vss）の幾何平均値は全体集団より低い傾向を示し、曝露量（AUC、Cmax 及び Cmin）の幾何平均値は全体集団よりわずかに高かった。全体集団と比較して、日本人集団では体重が低かったことが一因と考えられた（2.5.3.1.5.2）。しかし、分布（95%信頼区間）はおおむね重複しており、日本人と外国人 SLE 患者の PK に明らかな民族差はないと考えられた。

母集団 PK 解析（RA001550188）において、試験ごとの PK パラメータ（Post-Hoc 推定値）を比較したとき、SLE 患者の PK パラメータ（BEL112341 試験）は、健康成人の 2 試験（BEL114448 及び BEL116119 試験）の PK パラメータと同程度であった。また、SLE 患者の PK パラメータ推定値（表 2.5.3.1-2）は健康成人のモデルによらない方法により算出した成績（表 2.5.3.1-1）と同程度であった。更に、SLE に関連した被験者特性［SELENA SLEDAI スコア、抗 2 本鎖 DNA 抗体（抗 dsDNA 抗体）、補体（C3 及び C4）、B リンパ球刺激因子（BLyS）濃度等］において、ベリムマブ皮下投与時の PK に対して有意な影響を与える共変量は認められなかった。

2.5.3.1.3.　吸収、分布、代謝及び排泄

SLE 患者及び健康成人を対象とした 3 試験のデータを用いた母集団 PK モデル（RA001550188）による母集団の推定値（母集団全体の代表値：80%超が SLE 患者）を中心に、ベリムマブ皮下投与時の吸収、分布、代謝及び排泄に関する特性を以下に要約する。

2.5.3.1.3.1.　吸収

ベリムマブの分子量は約 147 kDa で高分子化合物であることから、ベリムマブは皮下投与後、主にリンパ管を介して吸収されると考えられる[Vugmeyster, 2012]。健康成人にベリムマブを皮下投与したときの絶対的 BA は、77.5%（BEL116119 試験：日本人）及び 73.5～81.8%（BEL114448 試験：外国人）であった。また、母集団 PK モデルによる皮下投与時の BA 推定値は 74%であった。

母集団 PK 解析の結果、ベリムマブ初回皮下投与の 5.5 日後に Cmax に到達し、定常状態時の tmax は 2.6 日であった。ベリムマブ 200 mg を週 1 回皮下投与したとき、投与開始 11 週後にはベリムマブの血清中濃度は定常状態に達すると推定された（定常状態の Cmin の 95%超）。

AI 又は PFS 製剤を用いてベリムマブを大腿部に皮下投与したときの AUC 及び Cmax の幾何平均値は、腹部に皮下投与したときと比較して、わずかに高くなる傾向が認められた。しかし、曝露量の差は被験者間変動の範囲内であり、大腿部及び腹部に皮下投与したときの全身曝露量はおおむね類似していると考えられた（BEL117100 試験）。

2.5.3.1.3.2. 分布

ベリムマブ皮下投与後の Vss は 4.95 L であり、他の IgG モノクローナル抗体[Dirks, 2010]及び静脈内投与の Vss の推定値（5.3 L）と同程度であった。

ベリムマブは高分子化合物であり、主に血中及び細胞外液分画中に分布し、組織への移行は限られていると考えられる。

ベリムマブ皮下投与の分布相の半減期は 1.1 日であった。ベリムマブ皮下投与では、緩徐な吸収相と分布相の時期が重複し、明確な二相性の消失が認められなかった。

2.5.3.1.3.3. 代謝

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

2.5.3.1.3.4. 排泄

日本人健康成人におけるベリムマブ皮下投与後の消失半減期の幾何平均値は、15.9 日（BEL116119 試験）であった。また、皮下投与の母集団 PK 解析（RA001550188）の結果、ベリムマブの皮下投与後の全身クリアランスは、204 mL/day（67 kg の場合 3.04 mL/day/kg）であり、消失半減期は 18.3 日であった。これらの皮下投与後の成績は、静脈内投与の母集団 PK 解析（2016N291332_00）において推定された消失相の半減期（19.4 日）及び全身クリアランス（217 mL/day）と一致した。

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

2.5.3.1.4. 用量比例性及び時間依存性

ベリムマブを皮下投与した臨床試験において検討したベリムマブの用量は、200 mg 及び 240 mg の 2 用量であり（BEL114448 試験）、皮下投与時の用量比例性の十分な評価はできていないが、ベリムマブを静脈内投与したときの用量比例性は 1～10 mg/kg の用量範囲でおおむね線形であった [Struemper, 2013]。

また、BEL114448 試験では、ベリムマブ 200 mg を単回又は反復皮下投与したときの PK 成績が得られており、単回投与時と反復投与時の PK パラメータに顕著な違いは見られなかった（2.7.1.2.2.）。更に、母集団 PK モデルを用いて、時間に対する残差変動（条件付重みつき残差）を評価した結果、反復投与によるベリムマブの PK への影響はないと考えられた。

2.5.3.1.5. 特別な患者集団における薬物動態と薬物動態に及ぼす内因性因子の影響

母集団 PK 解析（RA001550188）の結果、ベリムマブの PK の共変量として選択された因子（体重、BMI、アルブミン、IgG）の中で、PK パラメータに対する影響の程度が大きかったのは体格（体重及び BMI）であった。体重の増加に伴いベリムマブのクリアランス及び分布容積は上昇する。体重の分布容積に対する効果は BMI（BMI の上昇に伴って中央コンパートメントの分布容積は低下）によってある程度相殺される。その他の因子は、事前に規定した範囲（−20%及び+25%）の範囲内であり、薬物動態学的に関連があると考えられる増加ではなかった（2.7.2.3.1.3.2）。

2.5.3.1.5.1. 年齢、性別及び人種

母集団 PK 解析の結果、年齢及び性別はベリムマブ皮下投与後の PK に影響を及ぼす因子ではなかった。しかし、母集団 PK 解析の検討を行った被験者集団（18～77 歳、688 例）のうち、65 歳以上の被験者の投与経験は少ない（12 例）。

また、母集団 PK 解析データの人種の構成は、白人（61%）、アジア人（20%、日本人 29 例を含む）、アフリカ系アメリカ人（11%）、アラスカ先住民又はアメリカ先住民（6%）であり、人種はベリムマブの PK に影響を及ぼす因子ではなかった。更に、SLE 患者の全体集団と日本人集団の比較（表 2.5.3.1-2）においても、ベリムマブの 200 mg を皮下投与したときの各 PK パラメータの分布はおおむね重複しており、顕著な違いは認められなかった。したがって、ベリムマブを日本人又は外国人に皮下投与したときの PK に明らかな民族差はないと考えられた。

2.5.3.1.5.2. 体重

外国人健康成人において、ベリムマブ 200 mg を単回皮下投与したときに体重が PK に及ぼす影響を検討したところ、AUC(0-inf)及び Cmax の幾何平均値は、80 kg 未満の被験者と比較して 80 kg 以上の被験者では低値を示した（BEL117100 試験）が、分布の範囲は体重のカテゴリー間でおおむね重複していた（2.7.2.2.1.2.1.3.）。また、ベリムマブ皮下投与時の母集団 PK 解析において、BEL112341 試験の被験者集団を体重の四分位（55.05 kg 未満、55.05～65.15 kg 未満、65.15～78.25 kg 未満、78.25 kg 以上）ごとに層別した PK パラメータを比較した。体重 65.15 kg 未満（第 1 及び第 2 四分位）の被験者では Cmax、Cmin 及び AUC(0-τ) が高い傾向が認められたが、有害事象（感染症等の注目すべき有害事象を含む）及び重篤な有害事象の発現割合の増加はなかった（2.7.4.5.1.1.4）。また、体重 65.15 kg 以上（第 3 及び第 4 四分位）の被験者において治療効果の減弱はなかった（2.5.4.4.5.4.）。したがって、体重が曝露量に及ぼす影響により、有効性又は安全性成績に影響は認められないと考えられる。

2.5.3.1.5.3. 腎機能低下者における PK

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

母集団 PK 解析において、クレアチニンクリアランスの推定値の低下に伴ってクリアランスが低下し、尿蛋白の増加に伴ってクリアランスが増加する傾向が認められたものの、その影響は統計学的に有意ではなかった。

したがって、腎機能が低下した患者における用量調整は不要であると考えられた。

2.5.3.1.5.4. 肝機能低下者における PK

肝機能低下者におけるベリムマブの PK を検討する臨床試験は実施していない。

モノクローナル抗体は、肝組織に限定されることなく、主に非特異的に細胞内へ取り込まれた後、リソソームによって分解される。したがって、肝機能はベリムマブの消失に対して大きな影響を及ぼさないと考えられるため、肝機能が低下した患者における用量調整は不要であると考えられた。

2.5.3.1.5.5. SLE の疾患活動性

健康成人と SLE 患者のベリムマブの PK はおおむね類似していた（2.7.2.3.1.3.3.1.）。また、母集団 PK 解析において、SLE の疾患活動性の指標である SELENA SLEDAI スコア、抗 dsDNA 抗体、補体（C3 又は C4）並びに尿蛋白は、ベリムマブ皮下投与時の PK に有意な影響を及ぼさなかった。したがって、疾患活動性による用量調整は不要であると考えられた。

2.5.3.1.6. 薬物相互作用

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

SLE 患者を対象とした第 III 相試験（BEL112341 試験）では、SLE の標準治療［ステロイド、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、免疫抑制剤、抗マラリア薬］と併用してベリムマブを皮下投与したことから、母集団 PK 解析において、ベリムマブの PK に及ぼす併用薬の影響を検討した。共変量候補として、併用薬である免疫抑制剤（メトトレキサート、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル）、抗マラリア薬（ヒドロキシクロロキン、クロロキン）、ステロイド、HMG-CoA 還元酵素阻害薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、及びアスピリンを含む NSAID の影響を評価した結果、ベリムマブの PK に対する有意な影響は認められなかった。

2.5.3.2. 皮下及び静脈内投与の各用法・用量における血清中ベリムマブ濃度

皮下投与の母集団 PK モデル（RA001550188）及び静脈内投与の母集団 PK モデル[Struemper, 2013]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 Cavg（104 µg/mL）は、10 mg/kg 静脈内投与時の定常状態のベリムマブの Cavg（110 µg/mL）と同程度であった（図 2.5.3.2-1、表 2.5.3.2-1）。

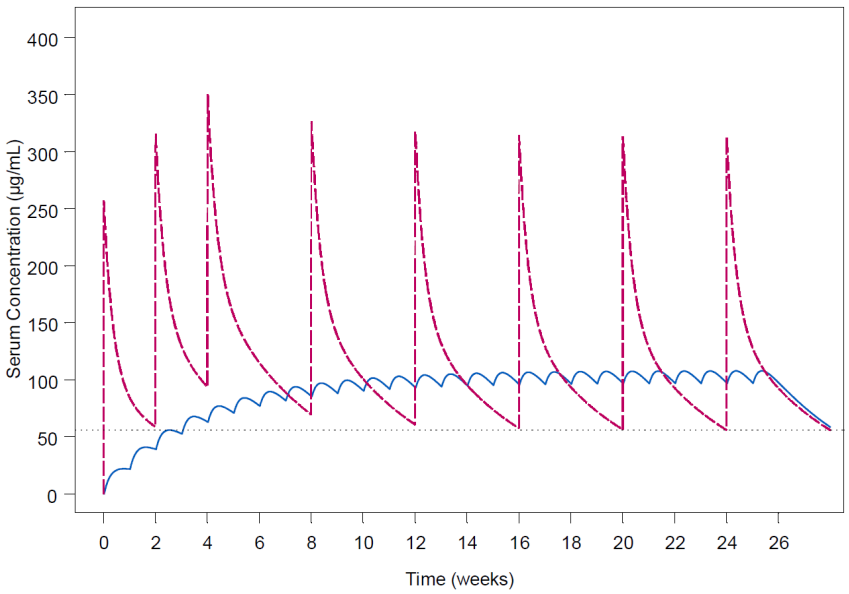


図 2.5.3.2-1 ベリムマブを皮下投与（200 mg を週 1 回）及び静脈内投与*したときの血清中ベリムマブ濃度の予測推移

赤破線：静脈内投与、青線：皮下投与、点線：静脈内投与時の Cmin
*静脈内投与：10 mg/kg を初回、2 週後、4 週後に点滴静注し、以後 4 週間の間隔で投与
Data Source: Population PK and PD analysis report [RA001550188], Figure 6-3

表 2.5.3.2-1 ベリムマブを皮下投与（200 mg を週 1 回）及び静脈内投与したときの PK パラメータの予測値

投与経路・用量	Cmax (µg/mL)	Cmin (µg/mL)	Cavg (µg/mL)
静脈内投与 [1] 10 mg/kg	313	56	110
皮下投与 200 mg	108	97	104

1.静脈内投与: 10mg/kg を初回、2 週後、4 週後に点滴静注し、以後 4 週間の間隔で投与
Data Source: Population PK and PD report [RA001550188], Table 6-1

母集団 PK モデルによる皮下投与後の定常状態のベリムマブの血清中濃度の予測値（表 2.5.3.2-1）は、SC 製剤の SLE 患者の臨床試験における定常状態時のトラフ値（実測値）［105 µg/mL（BEL112341 試験：168 日目）、113 µg/mL（200339 試験：8 週時）］と一致し、静脈内投与した時の Cavg（110 µg/mL、表 2.5.3.2-1）とも同様であった。

2.5.3.3. 静脈内投与から皮下投与に切り替えたときの血清中ベリムマブ濃度

外国人 SLE 患者を対象に海外で既に市販されているベリムマブの静脈内投与（10 mg/kg を月 1 回）による SLE 治療を受けている被験者を対象として、静脈内投与から皮下投与（週 1 回）に切り替えたときのベリムマブのトラフ濃度の変化を評価した（200339 試験）。

静脈内投与から皮下投与への切り替えの間隔を最終静脈内投与後 1～4 週間と規定し、最終静脈内投与後（初回皮下投与前）を第 0 日として、1、2、4 及び 8 週時の皮下投与前に採取したときの初回皮下投与直前の血清中濃度（平均値：144.76 μg/mL）は、皮下投与切替え後（Week 2～8）の血清中トラフ濃度（平均値：120.90～136.13 μg/mL）と同程度であった（表 2.5.3.3-1）。

表 2.5.3.3-1 ベリムマブの血清中トラフ濃度（μg/mL）の要約

評価時点	ベリムマブ 200 mg（AI 製剤）(N=95) [b]		
	例数	平均値（標準偏差）	中央値（最小値, 最大値）
Day 0 (Week 1)[a]	91	144.76 (91.71)	118.04 (0, 504.29)
Week 2	89	136.13 (82.37)	112.42 (17.47, 467.86)
Week 4	93	120.98 (53.28)	111.78 (34.41, 278.27)
Week 8	90	120.90 (53.12)	112.70 (30.19, 296.47)

a. 初回皮下投与前（静脈内最終投与後のトラフ濃度）
b. BEL112341 試験でオープンラベル期の PFS 製剤の投与を完了している被験者 2 例を含む
Data Source: 200339 CSR Table 4.1

また、静脈内及び皮下投与の母集団 PK モデルを用いたシミュレーションにおいて、静脈内投与の最終投与の 1 週間後に皮下投与を開始した患者であっても、血清中濃度は静脈内投与時の Cmax を超えなかった（2.7.2.3.1.3.4.3）。

2.5.3.4. 曝露量－反応性の評価

国際共同第 III 相試験（BEL112341 試験）の成績を用いて、母集団 PK/PD 解析によりベリムマブの曝露量と有効性及び安全性評価項目との関係を検討した。

曝露量－反応関係を視覚化して探索的に検討した結果、有効性（第 III 相試験の主要評価項目である SRI）、安全性（重篤な有害事象発現率）及びバイオマーカー［抗 dsDNA 抗体、補体（C3 及び C4）等］のいずれおいても、ベリムマブの曝露量（Cavg）との明確な関連性は示されなかった。また、ベリムマブの曝露量（Cavg）は投与 52 週時の SRI 反応の有意な予測因子ではなかった。

2.5.4. 有効性の概括評価

全身性エリテマトーデス（SLE）患者に対するベリムマブ 200 mg 皮下投与の有効性は、日本も参加した、無作為化、二重盲検（52 週時まで）、プラセボ対照の国際共同第 III 相試験［BEL112341 試験（旧番号：HGS1006-C1115）］を主要な試験として評価した。更に、ベリムマブ静脈内投与の 3 つの第 III 相試験［BEL110751 試験（旧番号：HGS1006-C1056）、BEL110752 試験（旧番号：HGS1006-C1057）、BEL113750 試験］の成績を用いて、BEL112341 試験より得られたベリムマブ皮下投与の有効性結果を補完する。海外では先行してベリムマブ静脈内投与の無作為化、二重盲検、プラセボ対照の BEL110751 試験（76 週間）及び BEL110752 試験（52 週間）が実施されており、ベリムマブ 10 mg/kg 静脈内投与のプラセボに対する優越性が認められた。BEL112341 試験で検討したベリムマブ皮下投与の用法用量（200 mg を週 1 回皮下投与）は、この 2 つの静脈内投与試験の検証結果に基づき欧米で承認されたベリムマブ静脈内投与の用法用量（10 mg/kg を 0、14、28 日目、それ以降は 4 週間毎に静脈内投与）と曝露量（定常状態での 1 ヵ月当たりの AUC 推定値）が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（2.7.3.4.1.1）。また、ベリムマブ 10 mg/kg 静脈内投与の有効性は、日本、韓国及び中国の国際共同試験として実施された、無作為化、二重盲検、プラセボ対照の BEL113750 試験二重盲検期（52 週間）でも検証され、日本人部分集団と全体集団の結果の一貫性が認められている。従って、皮下投与及び静脈内投与のこれら 4 つの第 III 相試験の結果（52 週時まで）をベリムマブ皮下投与の有効性評価資料とし、本項では BEL112341 試験の全体集団及び日本人集団の成績を中心に述べる。なお、アジア地域集団（日本、台湾、マレーシア、フィリピン、タイの実施医療機関で組み入れられた被験者）の結果についても提示した。

ベリムマブの皮下注用製剤は、プレフィルドシリンジ（PFS）及びオートインジェクター（AI）の 2 種類が存在し、BEL112341 試験では PFS を用いて患者がベリムマブを皮下に自己投与した時の有効性を評価した。AI については、海外第 IIb 相試験（200339 試験）にて患者がベリムマブを皮下に自己投与した時の適切性、操作性及び信頼性について評価した。200339 試験もベリムマブ皮下投与の評価資料とし、適切性、操作性及び信頼性の評価結果を本項で述べる。

その他の静脈内投与試験のうち、評価資料とした第 II 相試験（LBSL02 試験）、BEL113750 試験オープンラベル期及び BEL114333 試験については、安全性の結果を 2.5.5.に記載する。また、静脈内投与の 3 つの長期継続投与試験［BEL112626（旧番号：LBSL99）、BEL112233（旧番号：HGS1006-C1066）、BEL112234（旧番号：HGS1006-C1074）］は、長期安全性を主に評価した非対照のオープンラベル試験であり、参考資料とした（2.5.5.）。

ベリムマブ皮下投与の有効性を評価した主な臨床試験（評価資料）を表 2.5.4-1 に示す。

表 2.5.4-1　ベリムマブ皮下投与の有効性評価に用いた主な臨床試験

試験番号 実施国 評価／参考	試験デザイン	対象患者、投与方法（被験薬、投与方法、投与経路、投与期間）	被験者数 登録／完了／実施中	試験の進行状況
皮下投与（PFS）の試験				
BEL112341 （旧番号：HGS1006-C1115） 北米、中南米、欧州、アジア（日本含む） 評価	第 III 相 多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間	自己抗体陽性で疾患活動性を有する SLE 患者を対象に、ベリムマブ 200 mg 又はプラセボを 1 週間隔で 51 週時まで皮下投与する（52 週間の二重盲検期）。完了した被験者は、その後に続く 6 ヵ月間のオープンラベル期に移行し、非盲検下でベリムマブ 200 mg を皮下投与する。	二重盲検期 200 mg 群 556/463/－ プラセボ sc 群 280/214/－ オープンラベル期 200 mg-sc－200 mg-sc 群 456/434/－ プラセボ sc－200 mg-sc 群 206/191/－	完了
皮下投与（AI）の試験				
200339 米国 評価	第 IIb 相 多施設共同 非無作為化 非対照 非盲検 単群	自己抗体陽性で疾患活動性を有する SLE 患者を対象に、オートインジェクターによりベリムマブ（200 mg）を週 1 回、8 週間、大腿部又は腹部に皮下投与する。8 回のうち 4 回（1、2、4 及び 8 週来院時）は実施医療機関における観察下で投与し、他の 4 回（3、5、6 及び 7 週時）は実施医療機関外における非観察下で投与する。	95/91/－	完了
静脈内投与の試験				
BEL110751 （旧番号：HGS1006-C1056） 欧州、北米、ラテンアメリカ 評価	第 III 相 多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間	自己抗体陽性で疾患活動性を有する SLE 患者を対象に、ベリムマブ 1、10 mg/kg 又はプラセボを Day 0、14、28、その後 28 日間隔で 72 週時まで静脈内投与する。	52 週時 1 mg/kg-iv 群 271/216/－ 10 mg/kg-iv 群 273/209/－ プラセボ iv 群 275/205/－ 76 週時 1 mg/kg-iv 群 271/199/－ 10 mg/kg-iv 群 273/191/－ プラセボ iv 群 275/186/－	完了
BEL110752 （旧番号：HGS1006-C1057） アジア太平洋地域、ラテンアメリカ、東欧 評価	第 III 相 多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間	自己抗体陽性で疾患活動性を有する SLE 患者を対象に、ベリムマブ 1、10 mg/kg 又はプラセボを Day 0、14、28、その後 28 日間隔で 48 週時まで静脈内投与する。	1 mg/kg-iv 群 288/240/－ 10 mg/kg-iv 群 290/241/－ プラセボ iv 群 287/226/－	完了
BEL113750 （二重盲検期） 日本、韓国及び中国 評価	第 III 相 多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間	自己抗体陽性で疾患活動性を有する SLE 患者を対象に、ベリムマブ 10 mg/kg 又はプラセボを Day 0、14、28、その後 28 日間隔で 48 週時まで静脈内投与する。	10 mg/kg-iv 群 470/388/－ プラセボ iv 群 235/179/－	完了

1. BEL113750 試験は Safety 集団、その他の試験は Modified Intention-to-Treat（MITT）集団。なお、BEL113750 試験の MITT 集団（登録/完了）の被験者数は、10 mg/kg-iv 群 451/372 例、プラセボ iv 群 226/170 例であった。

2.5.4.1. 対象患者及び試験デザイン

ベリムマブの皮下投与及び静脈内投与の第 III 相試験の対象患者及び試験デザインの重要な要素について以下に述べる。各試験の詳細な試験デザインは 2.7.3.1.1.に記載する。

皮下投与の第 III 相試験

ベリムマブ皮下投与の第 III 相試験である BEL112341 試験は、日本を含むアジア、北米、中南米、欧州等計 30 ヵ国が参加した多施設共同、無作為化、二重盲検（52 週間）、プラセボ対照の国際共同試験であった。対象患者は、ACR 基準に基づき SLE と臨床診断され、自己抗体陽性（ANA 力価 80 倍以上及び／又は抗 dsDNA 抗体 30 IU/mL 以上）の成人患者とした。更に、安定した SLE 標準治療を受けていて疾患活動性を有する患者（SELENA SLEDAI スコア 8 点以上）を対象とした。適格性を満たした患者をベリムマブ 200 mg 又はプラセボを 1 週間毎に 1 回皮下投与するいずれかの群に 2:1 の比で無作為割付けし、目標被験者数は約 816 例とした（ベリムマブ 200 mg-sc 群 544 例、プラセボ sc 群 272 例）。52 週間の二重盲検期では、ベリムマブ 200 mg 又はプラセボを初回投与（Day 0）後、1 週間（7±1 日）毎に 51 週間投与し、52 週時に最終評価を行った。中止例については、最終投与の約 1 週間後（中止から 1～4 週間後）に最終評価を行った。スクリーニング期間の SLE の標準治療は二重盲検期間においても継続することとし、SLE 標準治療薬の併用規定に従い変更可能とした。なお、52 週間の二重盲検期を完了した被験者については、その後に続く本試験の 6 ヵ月間のオープンラベル期に移行し、非盲検下でベリムマブ 200 mg を皮下投与した。オープンラベル期の初回投与は、二重盲検期の最終投与の 1 週間後（52 週時）とした。オープンラベル期では安全性と有効性（頻度を減らして）を評価することとし、標準治療薬の規定も設けなかった。治験を中止した被験者については、二重盲検期及びオープンラベル期に関わらず、最終投与の 8 週間後に来院しフォローアップを行った。

なお、治験薬は被験者が皮下に自己投与することとした。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 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。被験者は、二重盲検期の投与 1 回目（Day 0）及び 2 回目（Day 7）は医療機関の直接の監督下で自己投与し、治験責任（分担）医師が問題ないと判断した場合に、それ以降は在宅等の医療機関外での自己投与を可能とした。自己投与ができない被験者については、介護者（介助者）等が皮下投与することとした。なお、治験薬は腹部又は大腿部（左右）に交互に皮下投与した。

静脈内投与の第 III 相試験

ベリムマブ静脈内投与の 3 つの第 III 相試験（BEL110751 試験、BEL110752 試験及び BEL113750 試験）は、自己抗体陽性の成人 SLE 患者を対象とした、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験である。いずれも安定した SLE 標準治療を受けていて、疾患活動性を有する患者を対象とした。先行して実施された BEL110751 試験及び BEL110752 試験は、疾患活動性として SELENA SLEDAI スコア 6 点以上の患者を対象とし、BEL110751 試験は北米、中米及び欧州で、BEL110752 試験はアジア太平洋地域、南米及び欧州で実施された。治療期間はそれぞれ 76 週間、52 週間であった。BEL113750 試験は、疾患活動性とし

て BEL112341 試験と同じ SELENA SLEDAI スコア 8 点以上の患者を対象とし、日本も含む北東アジア（日本、韓国及び中国）が参加する国際共同試験として実施された。日本から参加した二重盲検期間は 52 週間であった。3 試験のいずれにおいても、プラセボ又はベリムマブを 0、14、28 日目、その後 28 日間隔で静脈内投与した。ベリムマブの投与量は、1 回当たり 1 mg/kg 又は 10 mg/kg であった（BEL113750 試験のベリムマブ用量は 10 mg/kg のみ）。

割付け時の層別因子について

皮下投与及び静脈内投与のいずれの第 III 相試験においても、無作為化時に層別因子を設定し各群に割り付けた。全ての第 III 相試験で層別因子に含めた SELENA SLEDAI スコアについては、静脈内投与の第 II 相試験（LBSL02 試験）の自己抗体陽性の被験者集団での SELENA SLEDAI スコアの分布（平均値 9.9 点）に基づき、中等度～高度の疾患活動性の被験者（特に、SELENA SLEDAI スコアが 10 点以上の被験者）を均等に割り付けるために設定した。また、人種は SLE 患者における疾患の重症度及び転帰の重要な因子であるとの報告があったため[Fernandez 2007; Manzi 2009]、BEL110751、BEL110752 試験及び BEL112341 試験で層別因子に追加した。更に補体値が、BEL110751 及び BEL110752 試験の 52 週時の SRI レスポンスの予測因子を探索するために行ったロジスティック回帰分析でベースラインの重要な因子として特定されたため、BEL112341 試験及び BEL113750 試験では層別因子に補体値を加えた。なお、このロジスティック回帰分析では、BEL110751 及び BEL110752 試験で層別因子に含めた尿蛋白値はベースラインの重要な因子として特定されなかったため、BEL112341 試験及び BEL113750 試験では層別因子に尿蛋白値は含めなかった。従って、BEL112341 試験では無作為化時の層別因子として、スクリーニング時の SELENA SLEDAI スコア（8～9 点 vs. 10 点以上）、補体値（C3 及び／又は C4 低値 vs. C3 と C4 いずれも低値でない）及び人種（黒人 vs. その他）を用いた。BEL113750 試験の層別因子には、BEL112341 試験と同じ SELENA SLEDAI スコア及び補体値の他に、国を追加して無作為化した。

2.5.4.2. SLE 標準治療薬の併用規定

皮下投与及び静脈内投与のいずれの第 III 相試験においても、被験者には治験開始前から投与している SLE 標準治療薬に加えて、治療期間中にプラセボ又はベリムマブを投与した。

治験薬投与開始前

被験者は治験薬初回投与（Day 0）の 30 日以上前から以下の SLE 標準治療を単独又は併用で安定的に受けていることとした。

- ステロイド（prednisone 換算で、併用では 0～40 mg/日、単独では 7.5～40 mg/日）
- 抗マラリア薬
- NSAID

- 免疫抑制剤（メトトレキサート、アザチオプリン、レフルノミド、ミコフェノール酸、カルシニューリン阻害薬、シロリムス、シクロホスファミド経口剤、6-メルカプトプリン、ミゾリビン、サリドマイド）

治験薬投与開始後

治療期間中の SLE 標準治療薬（ステロイド、抗マラリア薬、その他の免疫抑制剤、NSAID 及びアスピリン）の併用規定の概略を図 2.5.4-1 に図示し、詳細は 2.7.3.1.2.4.に記載する。SLE 標準治療薬の変更（追加、中止、用量／頻度の変更）は治験責任医師の臨床的判断により可能であった。SLE 標準治療薬はいつでも減量又は中止できることとしたが、規定外の変更を行った被験者は主要及びほとんどの副次評価項目の評価において Treatment failure と判定した。なお、BEL112341 試験のオープンラベル期（52 週時以降）ではこれらの規定を設けず、治験責任医師の臨床的判断で併用薬の調整（追加、中止、用量／頻度の変更）は可能とした。

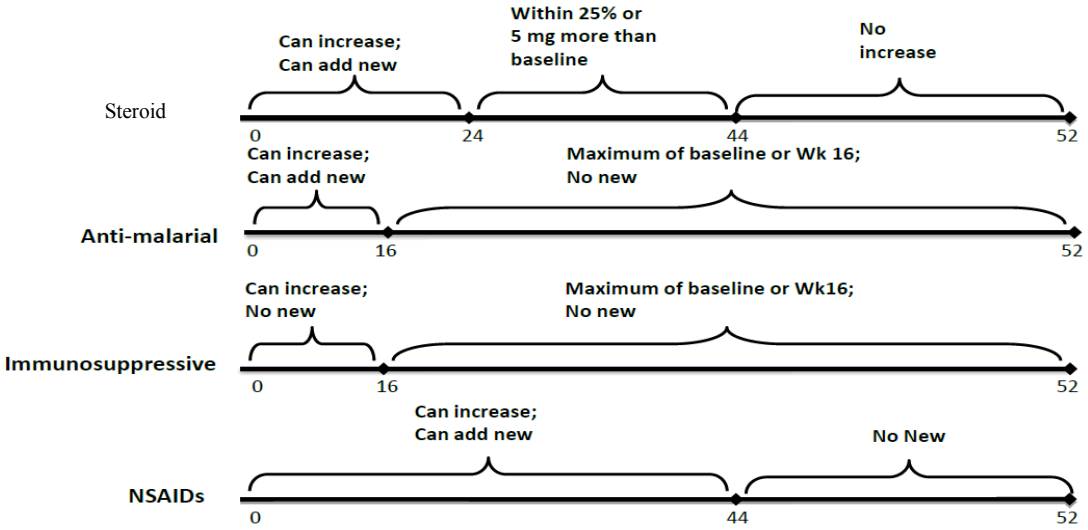


図 2.5.4-1　　SLE 標準治療薬の併用規定（二重盲検期）

BEL110751 及び BEL110752 試験では、16 週時（112 日目）の来院以降に新たなアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬／アンジオテンシン II 受容体拮抗薬を開始すること、並びに 24 週時（168 日目）の来院以降に新たな HMG-CoA 還元酵素阻害薬を開始することは禁止した。しかし、母集団 PK 解析の結果からこれらの併用薬が試験の評価に影響しないと判断されたため（2.5.3.1.6）、BEL112341 試験及び BEL113750 試験では同規定を設けなかった。

2.5.4.3.　　有効性の評価項目及び解析方法

2.5.4.3.1.　　主要評価項目

皮下投与及び静脈内投与の全ての第 III 相試験において、主要評価項目は 52 週時の SRI レスポンダーの割合（SRI レスポンダー率）とした。SRI は SLE 疾患活動性の指標として広く

認められ確立している 3 つの基準［SELENA SLEDAI、医師による全般的評価（PGA）、British Isles Lupus Assessment Group Index（BILAG）］から成る、複合評価項目である。SRI は、全般的な悪化や新たな臓器系病変の悪化を伴わない、臨床的に意義のある疾患活動性の低下を評価する、頑健性のあるレスポンダーインデックスである[Furie, 2009]。SRI レスポンスは、臨床的、血清学的及び医師の診断結果に基づく改善を伴い、総合的に治療効果が認められたことを示す[Furie, 2014]。ベースライン時と評価時点を比較し、以下の 3 つを全て満たす被験者を SRI レスポンダーと定義した。

- SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善（減少）
- PGA の悪化なし（スコアの増加が 0.3 点未満）
- BILAG でカテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ない

疾患活動性の低下を表わす SELENA SLEDAI スコアの減少は、各臓器系の症状の軽減ではなく消失を意味しており、臨床的意義は高い。SELENA SLEDAI スコアの 3 点以上の増加は疾患活動性の悪化とみなされ[Petri, 1991; Petri, 1999]、4 点以上の減少は改善と定義されている[Gladman, 2000]。これらの報告から、SLE 症状の改善と考えられる SELENA SLEDAI スコアの 4 点以上の減少を SRI レスポンスの構成要素の 1 つに設定した。同時に病態が悪化していないことを確認するため、PGA（全般的な悪化を伴わないことを評価）及び BILAG（特定の臓器の悪化がないことを評価）を指標に加えた。国際共同試験において SLE の疾患活動性の評価の一貫性を確保するため、治験責任（分担）医師を対象に疾患活動性の評価トレーニングを実施した。

皮下投与の BEL112341 試験では、主要評価項目である 52 週時の SRI レスポンダー率について、ロジスティック回帰モデルを用いてベリムマブ 200 mg-sc 群のプラセボ sc 群に対するオッズ比を推定し比較した（両側検定、有意水準 5%）。共変量は、投与群及びベースラインの層別因子［ベースライン時の SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、ベースライン時の補体値（C3 及び／又は C4 低値 vs. C3 と C4 のいずれも低値でない）及び人種（黒人 vs. その他）］とした。日本人集団及びアジア人集団の解析でも、同じ共変量を用いて調整した（日本人集団の解析では共変量に人種を含めない）。解析対象集団は、無作為割付けされて治験薬の投与を 1 回以上受けた Intention-to-Treat（ITT）集団とした。

静脈内投与試験でも同様にロジスティック回帰モデルを用いて、ベリムマブ iv 群のプラセボ iv 群に対するオッズ比を推定し比較した。詳細は、2.7.3.1.2.6.に記載する。

なお、いずれの試験でも治験実施計画書の規定を超えた SLE 治療の変更を行った被験者は Treatment failure と判定し、試験中止例及び 52 週時のレスポンスの欠測例と共にノンレスポンダーとして取り扱った。有効性の主要解析のその他の詳細は 2.7.3.1.2.6.1.1.に記載した。主要評価項目の感度分析（2.7.3.1.2.6.1.2.）、主要評価項目の解析結果を裏付けるデータの解析（2.7.3.1.2.6.1.3.）及びサブグループ解析（2.7.3.1.2.6.1.4.）も実施した。

2.5.4.3.2. 重要な副次評価項目

皮下投与の BEL112341 試験では、以下の 2 つを重要な副次評価項目とした。

1. 最初の重度 SLE flare が発現するまでの時間
2. 40～52 週時を通してステロイド 1 日平均量がベースラインから 25%以上減量して 7.5 mg/日以下になった被験者の割合

重度 SLE flare の解析では、modified SELENA SLEDAI SLE Flare Index（SFI）で重度 SLE flare（SELENA SLEDAI スコアが 12 点超への増加のみでは重度 SLE flare としない）に該当した事象を対象とし、52 週時までの二重盲検期において最初の重度 SLE flare が発現するまでの時間を、Cox 比例ハザードモデルを用いて両群で比較した。また、ステロイドの減量の評価については、ベースライン時のステロイド投与量が 7.5 mg/日を超えていた被験者を対象として、40～52 週時を通してステロイド 1 日平均量が 25%以上減量でき 7.5 mg/日以下となった被験者の割合を算出した。このステロイド減量の目安は、SLE の疾患管理において臨床的に意義があると考えられているものである[Fortin, 2008]。

皮下投与及び静脈内投与の第 III 相試験で設定した主な副次評価項目の一覧を表 2.5.4-2 に示す。詳細は 2.7.3.1.2.6.2 に記載する。

表 2.5.4-2 主な副次評価項目の一覧（評価資料）

		皮下投与試験	静脈内投与試験	
		BEL112341	BEL110751 BEL110752	BEL113750
SLE flare	最初の重度 SLE flare（SFI で定義）が発現するまでの時間	○	Other	○
ステロイドの減量	ステロイド 1 日平均量が 40～52 週時を通してベースラインから 25%以上減量して 7.5 mg/日以下となった被験者の割合 [1]	○	○	Other
	52 週間において、ステロイドを 7.5 mg/日以下及び／又はベースラインから 50%以上減量できた日数	－	Other	○
疾患活動性	52 週時の SRI 7 レスポンダー率 [2]	Other[3]	Post-hoc (BEL110751 のみ [4])	○
	52 週時の SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善した被験者の割合	Other	○	○
	24 週時の PGA スコアのベースラインからの平均変化量及び変化率	Other[5]	○	Other[5]

○：重要／主要な副次評価項目、Other：その他の副次評価項目

1. ステロイド投与量がベースラインに 7.5 mg/日を超えていた被験者を対象とした。
2. SELENA SLEDAI スコアが 7 点以上改善、PGA の悪化なし、及び BILAG でカテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ない被験者を SRI 7 レスポンダーと定義した。
3. 主要評価項目の感度分析として実施した。
4. 併合解析において、52 週時の SRI7 レスポンダー率を BEL110752 試験でも評価した。
5. その他の副次評価項目として「52 週間の PGA スコアのベースラインからの平均変化量及び変化率」を設定した。

BEL112341 試験の主要評価項目及び重要な副次評価項目の解析では、第 1 種の過誤をコントロールするためステップダウン逐次検定法を用いた。事前に規定した順序に従い統計学的な有意性を解釈することとした。Other の有効性評価項目については、多重比較の調整は行わなかった。全ての解析は両側検定を用い、有意水準は 5%とした。

静脈内投与の BEL110751 及び BEL110752 試験では副次評価項目の解析において多重比較の調整は行わなかった。BEL113750 試験では、多重比較による第 1 種の過誤をコントロールするため、事前に規定した階層及び順序に従い統計学的な有意性を解釈することとした。いずれの統計学的検定も両側検定とし、全体の有意水準は 5%とした。

なお、BEL110751 及び BEL110752 試験はほぼ同一の試験デザインであるため、併合解析を行った。特に併合解析の有用性の高い評価項目は、発現率の低かった重度 SLE flare の解析、及び一部の被験者を解析対象としたステロイド投与量の解析（ベースラインのステロイド 1 日平均投与量が 7.5 mg/日超の被験者のみを対象）である。併合解析では、2 試験間のばらつきを制御するため、共変量に試験（BEL110751 試験 vs. BEL110752 試験）を追加した。

BEL112341 試験ではその他の有効性評価項目として、SLE flare、ステロイド使用量、SELENA SLEDAI と BILAG の各臓器別障害、腎炎 Flare、尿蛋白値、Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index（SLICC 障害指数）に関する評価等を行った。また、患者報告アウトカムとして、疲労に関して Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue（FACIT-F）スケールを指標として評価した。

2.5.4.3.3. バイオマーカー

皮下投与及び静脈内投与の第 III 相試験では、SLE のバイオマーカーとして免疫グロブリン、自己抗体、補体（C3、C4）及び B 細胞サブセットを評価した（B 細胞サブセットは BEL112341 試験、BEL110751 試験及び BEL113750 試験の日本の実施施設のみで評価）。バイオマーカーの変化率の解析には、Wilcoxon 順位和検定を用いた。ただし、BEL112341 試験及び BEL113750 試験の免疫グロブリン及び補体では共分散分析（ANCOVA）を用いた。

2.5.4.4. 有効性の結果

2.5.4.4.1. 被験者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

ベリムマブ皮下投与の BEL112341 試験では、日本を含む 30 ヵ国の 177 医療機関から被験者が組み入れられた。二重盲検期には 839 例が無作為化され、そのうち治験薬の投与を 1 回以上受けた 836 例（プラセボ sc 群 280 例、ベリムマブ 200 mg-sc 群 556 例）が ITT 集団とされた。日本人は 29 例（プラセボ sc 群 16 例、ベリムマブ 200 mg-sc 群 13 例）が無作為化され、治験薬の投与を受けた。本試験は層別因子に国が含まれておらず、日本人集団では全体で規定した割付け比（プラセボ sc 群：ベリムマブ 200 mg-sc 群＝1：2）と異なり、プラセボ sc 群に多く割り付けられた。なお、日本からは 30 例が参加したが、プラセボ sc 群に割り付けられた 1 例の人種が「アラスカ先住民又はアメリカインディアン」であったため日本人集団に含めなかった。

BEL112341 試験の全体集団及び日本人集団でみられた人口統計学的特性、ベースラインの疾患特性、臓器系病変及びバイオマーカーについて以下に記載する。

人口統計学的特性

BEL112341 試験の全体集団における被験者の人口統計学的特性は、プラセボ sc 群とベリムマブ 200 mg-sc 群で概ね同様であった（2.7.3.3.1.2.）。被験者のほとんどは女性（94.4%）であり、平均年齢は 38.6 歳、45 歳以下の被験者（71.3%）が大半を占めていた。平均体重は 68.92 kg、平均 BMI は 26.14 kg/m^2 であった。人種は白人の被験者が 60.0%と最も多く、アジア人が 21.8%、黒人が 10.3%であった。日本人集団においても両群で同様の人口統計学的特性がみられており、全体集団と同じく被験者のほとんどは女性（82.8%）で、45 歳以下の被験者（89.7%）が大半を占めていた。なお、平均体重（55.13 kg）及び平均 BMI（21.67 kg/m^2）は全体集団に比べて日本人集団で低い値を示した。

ベースライン時の疾患特性

ベースライン時の疾患特性は BEL112341 試験の組入れ基準から予測した通りであり、全体集団において次に記載する不均衡を除けば全体的に両群間で均衡していた（2.7.3.3.1.3.1.）。不均衡がみられたのは、BILAG でカテゴリーA の臓器系病変を 1 つ以上及び／又はカテゴリーB の臓器系病変を 2 つ以上有する被験者割合（プラセボ sc 群 75.0%、ベリムマブ 200 mg-sc 群 69.8%、以下同順）、SLE flare が 1 回以上みられた被験者割合（20.4%、16.5%）、及び尿蛋白（2 g/24 hr 以上）がみられた被験者割合（7.1%、3.4%）であり、これらはプラセボ sc 群でわずかに高かった。SELENA SLEDAI スコアの平均値は同程度であった（10.3 点、10.5 点）。尿蛋白の平均値及び SLICC 障害指数スコアも両群で同程度であった。更に、SLE 罹病期間も両群で同程度であった（6.8 年、6.4 年）。

一方、日本人集団では全体集団と比べて SLE 罹病期間が長い、尿蛋白の平均値が高い、尿蛋白（2 g/24 hr 以上）がみられた被験者割合が高い、といった疾患特性の違いが認められた。SLE 罹病期間が長いと多くの臓器病変及び障害を発症するリスクが高いと考えられるが、ベースライン時の BILAG でカテゴリーA の臓器系病変を 1 つ以上及び／又はカテゴリーB の臓器系病変を 2 つ以上有する被験者の割合、及び SLICC 障害指数のスコアに違いはみられなかった。SELENA SLEDAI スコアの平均値は、全体集団（10.4 点）と日本人集団（10.5 点）で同程度であった。また、本試験では国毎の層別化がされなかったため、日本人集団では層別因子である SELENA SLEDAI スコアにおいて両群間で顕著な不均衡がみられた。より疾患活動性の高い SELENA SLEDAI スコア 10 点以上の被験者割合がベリムマブ 200 mg-sc 群（38.5%、5/13 例）と比べてプラセボ sc 群（75.0%、12/16 例）で高く、SELENA SLEDAI スコアの平均値もベリムマブ 200 mg-sc 群（9.8 点）と比べてプラセボ sc 群（11.0 点）で高値を示した。BILAG のカテゴリーA の臓器系病変を 1 つ以上及び／又はカテゴリーB の臓器系病変を 2 つ以上有する被験者割合も、ベリムマブ 200 mg-sc 群（69.2%）と比べてプラセボ sc 群（81.3%）で高い傾向がみられた。その他、日本人集団の両群間で大きな違いが見られた項目はなかった。

ベースライン時にみられた臓器系病変

BEL112341 試験の全体集団において、SELENA SLEDAI でベースライン時にみられた臓器系病変は両群間で同様であり、多かったのは粘膜皮膚系（87.9%）、筋骨格系（78.5%）、

免疫系（75.7%）であった。BILAG でベースライン時に中等度～重度（カテゴリーA 又は B）であった臓器系で多かったのは、筋骨格系、粘膜皮膚症状及び血液異常であった（2.7.3.3.1.3.2.）。日本人集団においても、SELENA SLEDAI のほとんどの臓器系で全体集団と同様の被験者割合であったが、全体集団と比べて、腎系、免疫系及び粘膜皮膚系の病変を有する被験者割合は多く、筋骨格系病変を有する被験者割合は少なかった。一般的には、日本人 SLE 患者では重度の腎症や粘膜皮膚系病変が多いと報告されている[橋本, 2012; Sung, 2007; Thumboo 2006; Feng 2007; Li, 2013; Litwic, 2013]。前述のとおり、本試験の日本人集団では全体集団と比べて尿蛋白値も高い傾向がみられており、日本人集団で腎障害を有する SLE 患者が多い可能性が示唆された。しかし、本試験では重度の腎障害を有する患者を除外しており、多くの被験者のベースラインの BILAG はカテゴリーC の軽度（44.8%）であった。また、日本人集団内では、SELENA SLEDAI スコアの配点が高い臓器系［血管系（8 点）、筋骨格系及び腎系（4 点）］の病変を有する被験者割合が、ベリムマブ 200 mg-sc 群に比べてプラセボ sc 群で高かった（プラセボ sc 群及びベリムマブ 200 mg-sc 群で各々：血管系では 12.5%及び 7.7%、筋骨格系では 62.5%及び 46.2%、腎系では 25.0%及び 7.7%）。

ベースライン時のバイオマーカー

BEL112341 試験ではベースライン時に、自己抗体（ANA、抗 dsDNA 抗体）、補体（C3、C4）、免疫グロブリン（IgG、IgA、IgM）、BLyS 及び B 細胞サブセット（CD19+、CD20+、ナイーブ、活性化、メモリー、形質細胞様細胞、形質細胞、SLE サブセット、Transitional B 細胞）を測定した。

全体集団においてベースライン時のバイオマーカーは、プラセボ sc 群とベリムマブ 200 mg-sc 群で概ね同様であった（2.7.3.3.1.4.）。組入れ基準で規定したとおり、ほとんどの被験者（95.8%）は自己抗体陽性［抗核抗体（ANA）力価 80 倍以上及び／又は抗 dsDNA 抗体 30 IU/mL 以上］であった。補体低値であった被験者割合は、C3 低値（90 mg/dL 未満）が 42.6%、C4 低値（10 mg/dL 未満）が 26.0%であった。

日本人集団においても、ベースラインのバイオマーカーは概して全体集団と同様であったが、一部の項目において差異がみられた。日本人集団では全体集団と比べて、免疫グロブリン（IgM）が低値、抗 dsDNA 抗体価が低値、B 細胞数が少ない、といった結果がみられた。抗 dsDNA 抗体陽性の被験者割合は全体集団と日本人集団で同程度であった。一方、補体については C3 低値及び C4 低値の被験者割合が、日本人集団では全体集団と比べて高かった。また、日本人集団の両群間でベースラインのバイオマーカーで異なる傾向がみられており、C4 低値の被験者割合がプラセボ sc 群（25.0%）と比べてベリムマブ 200 mg-sc 群（53.8%）で高く、抗 dsDNA 抗体陽性の被験者割合もプラセボ sc 群（62.5%）と比べてベリムマブ 200 mg-sc 群（76.9%）でわずかに高かった。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性のまとめ

BEL112341 試験の日本人集団では全体集団と同様に SLE 患者の特性をよく表わしていたが、日本人集団と全体集団間では異なる特性もみられた。日本人集団では全体集団と比べて、体重及び BMI が低かった。また、疾患特性については、日本人集団と全体集団との間にベ

ースライン時の各臓器系病変やバイオマーカーでやや異なる傾向がみられたが、様々な臨床所見からその患者の疾患活動性を総合的に算出する SELENA SLEDAI スコアの平均値は全体集団と日本人集団で同程度であった。従って、総合的な疾患活動性をみると両集団間で大きな違いはなく、主要評価項目の結果へ与える影響は少ないと考える。また、日本人集団の両群間では一部の疾患特性において不均衡が認められており、これは日本人集団が 29 例と少数であったこと、また国毎の層別化がされなかったことが原因として考えられる。ベースラインの SELENA SLEDAI スコアの結果から、日本人のプラセボ sc 群ではベリムマブ 200 mg-sc 群に比べ疾患活動性が高いと考えられた。

これらの全体集団と日本人集団間でみられた体重の違い、及び日本人集団の両群間にみられた疾患特性の不均衡が日本人集団の有効性結果に与える影響については、2.5.4.4.8.で考察する。

BEL112341 試験の被験者集団でみられた人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は、静脈内投与の第 III 相試験（BEL110751、BEL11075 及び BEL113750 試験）の被験者集団でみられた特性と明らかな相違は認められなかった。BEL112341 試験のベースラインの SELENA SLEDAI スコアの全体の平均値は 10.4 点となり、これに対して BEL110751+BEL110752 試験併合データでは 9.71 点であった。このような差が生じたのは、組入れ基準の SELENA SLEDAI スコアを BEL112341 試験では 8 点以上と設定したのに対して、BEL110751 及び BEL110752 試験では 6 点以上としていたためと考えられる。
BEL112341 試験と同じく組入れ基準の SELENA SLEDAI スコアを 8 点以上と設定した BEL113750 試験では、全体の平均値は 9.9 点であった。

2.5.4.4.2. SLE 標準治療薬の使用状況

日本を含め世界各国で使用されている主な SLE 治療薬は、ステロイド、免疫抑制剤（細胞毒性薬、免疫抑制又は調節剤）、抗マラリア薬（ヒドロキシクロロキン等）及び NSAID の 4 種類に分類される。なお、BEL112341 試験の実施時に、日本ではヒドロキシクロロキンが SLE 治療の適応で承認されていなかった。

BEL112341 試験の全体集団において、ベースライン時の各 SLE 標準治療薬の使用割合は両群間で均衡しており、多かったのはステロイド（86.4%）、抗マラリア薬（69.4%）、免疫抑制剤（45.6%）であった（2.7.3.3.1.6.）。ステロイドの 1 日平均投与量（prednisone 換算）は 10.9 mg/日であった。

一方、日本人集団においては、全体集団と比べて、抗マラリア薬の使用割合が顕著に低い（3.4%）、免疫抑制剤の使用割合が高い（82.8%）、ステロイドの 1 日平均投与量が少ない（8.9 mg/日）といった傾向が認められた。また、多数の免疫抑制剤を使用すると、B 細胞の増殖が抑えられる[Eickenberg, 2012; Fassbinder, 2015; Abud-Mendoza, 2013]。従って、この抗マラリア薬及び免疫抑制剤の使用割合の違いが、ベースライン時のバイオマーカーでみられた差異（全体集団と比べて日本人集団で IgM 低値、B 細胞数が少ない）（2.5.4.4.1.）に影響していると考えられる。更に、日本人集団では、ステロイド 1 日平均投与量がベリムマブ 200 mg-sc 群（7.9 mg/日）と比べてプラセボ sc 群（9.8 mg/日）で多い傾向がみられた。これ

は、ベリムマブ 200 mg-sc 群に比べプラセボ sc 群で疾患活動性が高かった（2.5.4.4.1.）ことに起因すると考える。

これらの免疫抑制剤、抗マラリア薬及びステロイドの使用割合の違いが日本人集団の有効性結果に与える影響については、2.5.4.4.8.で考察する。

2.5.4.4.3. 主要評価項目

2.5.4.4.3.1. 主要解析の結果

皮下投与の BEL112341 試験では、全体集団において 52 週時の SRI レスポンダー率はベリムマブ 200 mg-sc 群（61.4%）がプラセボ sc 群（48.4%）に比べて統計学的に有意に高く（オッズ比 1.68、p=0.0006）、ベリムマブ 200 mg のプラセボに対する優越性が検証された（表 2.5.4-3）。プラセボ sc 群の SRI レスポンダー率は、試験開始初期に標準治療薬、特にステロイドによる治療の最適化を図ることができたために、48.4%と高い割合を示した可能性が高い。本試験では基本的な前提としてプラセボ sc 群の SRI レスポンダー率を高く推定しており（44%）、ベリムマブ 200 mg-sc 群ではそのプラセボ sc 群の高い SRI レスポンダー率を上回る効果が得られる必要があると考えられた。SRI レスポンダー率の 52 週間の推移をみると、ベリムマブ 200 mg-sc 群ではプラセボ sc 群に比べて 8 週時から数値的に高い SRI レスポンダー率を示しており、16 週時以降、52 週時までの全ての時点で有意差がみられた（図 2.5.4-2）。SRI レスポンスの 3 つの構成要素については、52 週時の SELENA SLEDAI が 4 点以上改善した被験者割合、PGA の悪化がなかった被験者割合、及び BILAG でベースラインからカテゴリーA に悪化した臓器系がなくカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ない被験者割合のいずれについても、ベリムマブ 200 mg-sc 群ではプラセボ sc 群に比べて統計学的に有意に高かった（p=0.0005、p=0.0061、p=0.0305）（2.7.3.3.2.1.1.5.）。SRI の評価で認められた疾患活動性の低下（改善）は、主にベースラインで多くみられた粘膜皮膚系、筋骨格系及び免疫系病変がベリムマブ 200 mg-sc 群で有意に改善したことが関連したと考えられた（2.7.3.3.2.1.4.）。血管系病変についても、ベースライン時に当該病変が認められた被験者の割合は 7.7%にすぎなかったがベリムマブ 200 mg-sc 群で有意に改善し、疾患活動性の低下に影響を与えたと考えられる。

一方、日本人集団では、SRI レスポンダー率はベリムマブ 200 mg-sc 群（53.8%）よりプラセボ sc 群（75.0%）で高い割合を示した。52 週間の推移をみると、ほとんどの評価時点でベリムマブ 200 mg-sc 群の SRI レスポンダー率はプラセボ sc 群より低かった。このように日本人集団では、ベリムマブ 200 mg-sc 群よりプラセボ sc 群で高い SRI レスポンダー率を示したが、ベースライン時の層別因子で調整したベリムマブ 200 mg-sc 群のプラセボ sc 群に対するオッズ比は 1.02（95%信頼区間：0.14～7.65）であり、全体集団に比べれば SRI レスポンダー率は数値的に低いものの、ベリムマブの治療効果を否定するものではなかった。なお、アジア地域集団（日本、台湾、マレーシア、フィリピン、タイの実施医療機関で組み入れられた被験者集団）では、52 週時の SRI レスポンダー率はベリムマブ 200 mg-sc 群（60.0%）ではプラセボ sc 群（50.8%）に比べて高く、オッズ比は 1.53（95%信頼区間：0.78～2.99）であった。

日本人集団におけるベリムマブ皮下投与時の有効性については、2.5.4.4.8.で考察する。

表 2.5.4-3　52 週時の SRI レスポンダー率：BEL112341 試験（二重盲検期、ITT 集団）

	日本人		アジア		全体	
	プラセボ sc 群 N=16	200 mg-sc 群 N=13	プラセボ sc 群 N=61	200 mg-sc 群 N=111	プラセボ sc 群 N=280	200 mg-sc 群 N=556
SRI レスポンダー[1], n/n (%)	12/16 (75.0)	7/13 (53.8)	31/61 (50.8)	66/110 (60.0)	135/279 (48.4)	340/554 (61.4)
プラセボ sc 群との差, %	-	-21.15	-	9.18	-	12.98
プラセボ sc 群とのオッズ比（95%CI）[2]	-	1.02 (0.14, 7.65)	-	1.53 (0.78, 2.99)	-	1.68 (1.25, 2.25)
p 値[2]	-	0.9876	-	0.2182	-	0.0006

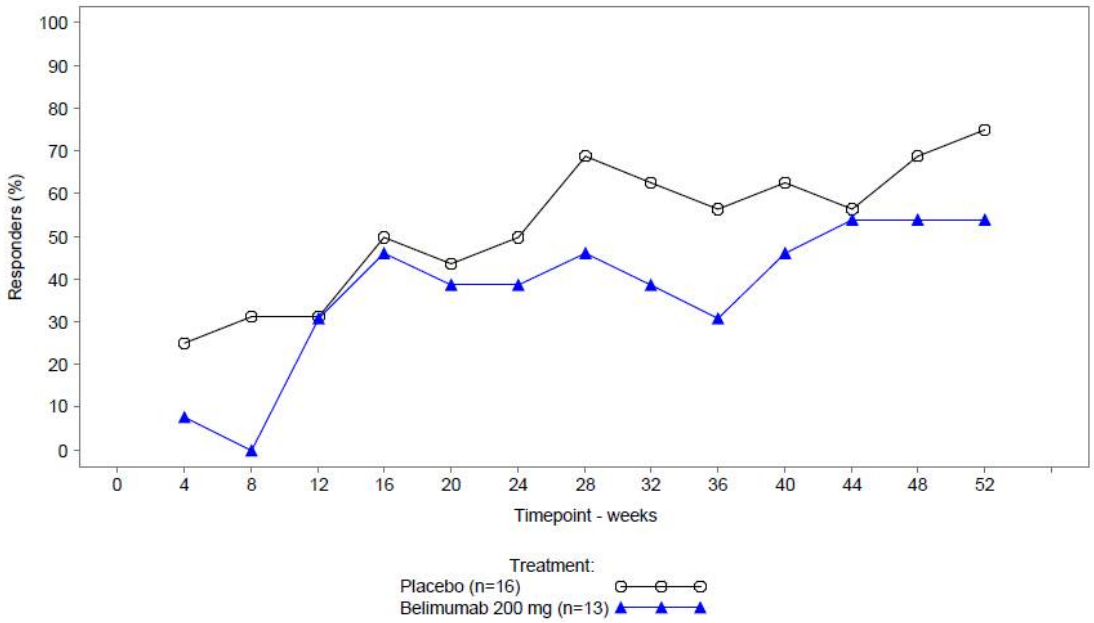
Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 2.1, Table 2.0105, Table 1002.01

注：アジア地域集団は日本、台湾、マレーシア、フィリピン、タイの実施医療機関で組み入れられた被験者集団とした。

1. 全体集団（ITT 集団）のうち 3 例がベースラインの PGA 評価がなかったため、SRI の評価に含まれなかった。

2. オッズ比（95%CI）及び p 値は、共変量として投与群、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値（C3 及び／又は C4 の低値 vs. C3 と C4 いずれも低値でない）及び人種（黒人 vs.その他）を用いたロジスティック回帰分析にてベリムマブ 200 mg-sc 群とプラセボ sc 群を比較した（日本人集団では人種を共変量に含めない）。

＜日本人＞



＜全体＞

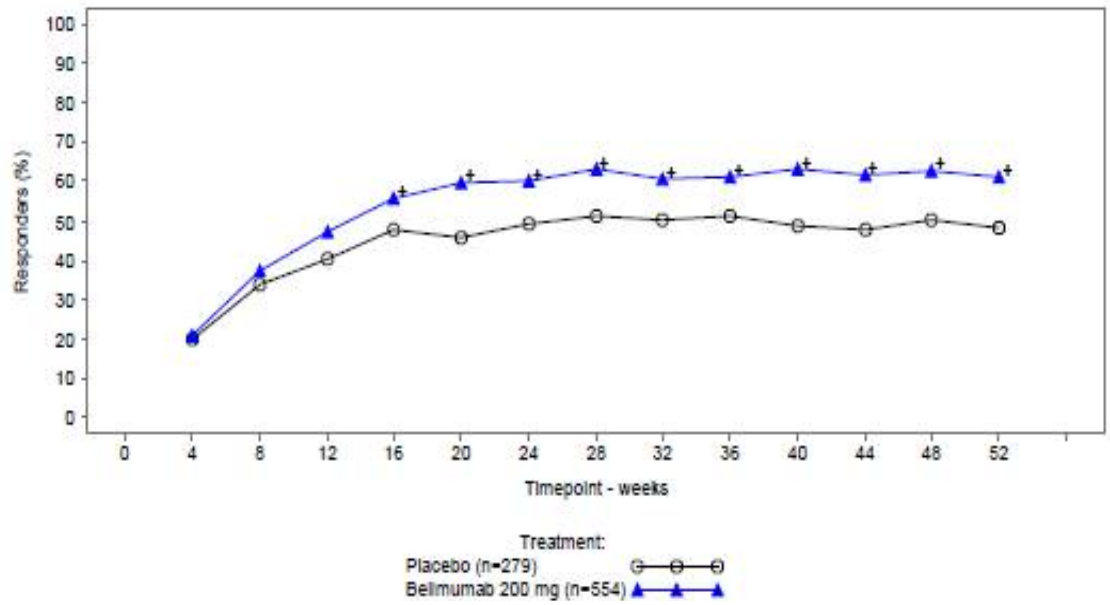


図 2.5.4-2　　SRI レスポンダー率の推移：BEL112341 試験（二重盲検期、ITT 集団）

Data Source: BEL112341 CSR(DB) Figure 2.8, Figure 1002.08
+: p 値<0.05
p 値は、共変量として投与群、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値（C3 及び／又は C4 の低値 vs. C3 と C4 いずれも低値でない）及び人種（黒人 vs.その他）を用いたロジスティック回帰分析にてベリムマブ 200 mg-sc 群とプラセボ sc 群を比較した（日本人集団では人種を共変量に含めない）。

BEL112341 試験の全体集団で得られた 52 週時の SRI レスポンダー率のベリムマブ 200 mg-sc 群のプラセボ sc 群に対するオッズ比（1.68、p=0.0006）は、静脈内投与の海外第 III 相試験（BEL110751+BEL110752 試験併合解析）でみられたベリムマブ 10 mg/kg-iv 群のプラセボ iv 群に対するオッズ比（1.68、p<0.0001）と同程度であった（2.7.3.3.2.1.1.1.）。

BEL112341 試験と BEL110751 及び BEL110752 試験とでは SELENA SLEDAI に関する選択基準が若干異なっていた（スクリーニング時のスコアが 8 点以上 vs. 6 点以上）ことを考慮し、Post-hoc 解析としてベースライン時の SELENA SLEDAI スコア 8 点以上の被験者集団における 52 週時の SRI レスポンダー率もそれぞれ算出した。SELENA SLEDAI スコア 8 点以上の集団で揃えた結果においても、BEL112341 試験のレスポンダー率（ベリムマブ 200 mg-sc 群 63.2%、プラセボ sc 群 50.0%、オッズ比 1.72）と BEL110751 試験＋BEL110752 試験併合解析でのレスポンダー率（ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群 57.4%、プラセボ iv 群 41.7%、オッズ比 1.90）のオッズ比は同程度であった（2.7.3.3.3.5.1.）。

また、日本人を含む北東アジア国際共同第 III 相試験として実施された静脈内投与の BEL113750 試験でも、全体集団（北東アジア人）では 52 週時の SRI レスポンダー率においてベリムマブ 10 mg/kg-iv 群（53.8%）のプラセボ iv 群（40.1%）に対する優越性が検証されている（オッズ比 1.99、p=0.0001）。BEL112341 試験の日本人集団では、ベリムマブ 200 mg-sc 群よりプラセボ sc 群の SRI レスポンダー率の方が高かったが、国毎に層別化された BEL113750 試験の日本人集団では、ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群のレスポンダー率（46.2%）はプラセボ iv 群（25.0%）に比べて高く（オッズ比 2.57、95%信頼区間：0.78～8.47）、全体集団との一貫性がみられた（2.7.3.3.2.1.1.1.）。

2.5.4.4.3.2. 主要評価項目に関連する解析及び感度分析

2.5.4.4.3.2.1. SRI レスポンスの持続性

SLE は患者毎に異なる疾患活動性と臨床症状を呈し、経時的な寛解と再燃を繰り返す疾患である。そのため、個々の被験者は SRI レスポンダーとノンレスポンダーの間を行き来していた可能性がある。そのため、SRI レスポンスが得られた期間を考慮した検討も行った。

BEL112341 試験の全体集団において、少なくとも 44～52 週時を通して SRI レスポンダーと判定された被験者割合は、プラセボ sc 群（40.9%）に比べてベリムマブ 200 mg-sc 群（54.3%）で高かった（オッズ比 1.71、95%信頼区間：1.27～2.30、p=0.0004）。また、一度でも SRI レスポンスが得られた被験者における SRI レスポンスの最長持続期間（最小二乗平均値）は、プラセボ sc 群（169.3 日）に比べてベリムマブ 200 mg-sc 群（193.9 日）で有意に長かった（p=0.0050）。52 週時にみられた SRI レスポンスの持続期間について 1 ヵ月単位でレスポンスが持続した被験者割合を算出した結果、レスポンスが 1 ヵ月以上持続した被験者割合はベリムマブ 200 mg-sc 群ではプラセボ sc 群に比べて有意に高く、10 ヵ月以上レスポンスが持続した被験者割合まで両群間に有意差がみられた（2.7.3.3.2.1.1.11.）。持続期間が 10 ヵ月間以上であった被験者割合はプラセボ sc 群で 12.9%に対し、ベリムマブ 200 mg-sc 群 21.1%であった（p=0.0043）。なお、日本人集団では SRI レスポンスの持続性に関する解析は行わなかった。

静脈内投与の BEL113750 試験では、全体集団（北東アジア人）及び日本人集団において SRI レスポンスの持続期間を 1 ヵ月単位で評価した。その結果、全体集団（北東アジア人）において、10 mg/kg-iv 群では 1 ヵ月以上～8 ヵ月以上レスポンスが持続した被験者割合がプ

ラセボ iv 群に比べて有意に高かった（2.7.3.3.2.1.1.11.）。また、日本人集団においても同様の傾向が確認された。

2.5.4.4.3.2.2. 感度分析：SRI5、SRI6、SRI7、SRI8 レスポンス

BEL112341 試験の SRI に基づく評価において、ベリムマブで期待される治療効果の範囲を更に詳細に検討するため、SRI の構成要素である SELENA SLEDAI スコアの改善幅（閾値）を 4 点より厳しく 5～8 点に設定した時の 52 週時のレスポンダー率（SRI5、SRI6、SRI7、SRI8）を感度分析として検討した。

全体集団において、これらの SRI5、SRI6、SRI7、SRI8 レスポンダー率の結果は、SELENA SLEDAI スコア 4 点以上の改善と設定した主要評価項目の結果と一致しており、いずれのレスポンダー率の群間差も統計学的に有意であった（p≤0.0001）（2.7.3.3.2.1.1.4.）。更に、SRI5、SRI6、SRI7、SRI8 と SELENA SLEDAI スコアの改善幅を高く設定するに伴い、レスポンダー率のベリムマブ 200 mg-sc 群のプラセボ sc 群に対するオッズ比は数値的に増加した。このことから、主要評価項目に用いた SRI は、臨床上重要な疾患活動性の改善を元にした頑健性のあるレスポンダーインデックスであるが、SELENA SLEDAI スコアの改善幅を高く設定して評価することにより、改善と悪化を繰り返す SLE の疾患特性に伴う評価への影響をより抑え、より高い精度、確度で薬剤の治療効果を評価できる可能性が示唆された。

日本人集団では、SRI6 レスポンスは依然としてベリムマブ 200 mg-sc 群よりプラセボ sc 群で高いレスポンダー率を示し
ていたが、その群間差は主要評価項目（SRI4 レスポンス）に比べて小さくなり、SRI7 及び SRI8 レスポンスではベリムマブ 200 mg-sc 群（30.8%）がプラセボ sc 群（25.0%）に比べレスポンダー率は高く（オッズ比 5.84、95%信頼区間：0.59～57.73）、全体集団との一貫性がみられた（表 2.5.4-4、2.7.3.3.2.1.1.4.）。

静脈内投与の BEL110751 及び BEL110752 試験でも、52 週時の SRI5、SRI6、SRI7 レスポンダー率の全てにおいて 10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群との間に統計学的有意差がみられた（2.7.3.3.2.1.1.4.）。BEL113750 試験でも同様に、全体集団（北東アジア人）において 52 週時の SRI5、SRI6、SRI7、SRI8 レスポンダー率の全てにおいて 10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群との間に有意差がみられた（p≤0.0170）（2.7.3.3.2.1.1.4.）。BEL113750 試験で副次評価項目とした 52 週時の SRI7 レスポンダー率は、全体集団（北東アジア人）においてベリムマブ 10 mg/kg-iv 群（32.4%）ではプラセボ iv 群（23.5%）と比べて統計学的に有意に高かった（オッズ比 1.76、95%信頼区間：1.13～2.74、p=0.0116）。日本人集団でも、ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群（13.9%）はプラセボ iv 群（10.0%）に比べて高く（オッズ比 1.45、95%信頼区間：0.25～8.26）、全体集団と一致した結果が得られた（表 2.5.4-4）。

表 2.5.4-4　52 週時の SRI7 レスポンダー：BEL112341 試験（二重盲検期、ITT 集団）、BEL113750 試験（MITT 集団）

	BEL112341 試験				BEL113750 試験			
	日本人		全体		日本人		全体（北東アジア人）	
	プラセボ sc 群 N=16	200 mg-sc 群 N=13	プラセボ sc 群 N=280	200 mg-sc 群 N=556	プラセボ iv 群 N=21	10 mg/kg-iv 群 N=39	プラセボ iv 群 N=226	10 mg/kg-iv 群 N=451
SRI7[1] レスポンダー, n/n (%)	4/16 (25.0)	4/13 (30.8)	53/279[3] (19.0)	178/554[3] (32.1)	2/20 (10.0)	5/36 (13.9)	43/183 (23.5)	119/367 (32.4)
プラセボ群との差, %	-	5.77	-	13.13	-	3.89	-	8.93
プラセボ群とのオッズ比(95% CI)[2]	-	5.84 (0.59, 57.73)	-	2.06 (1.43, 2.96)	-	1.45 (0.25, 8.26)	-	1.76 (1.13, 2.74)
p 値 [2]	-	0.1314	-	0.0001	-	0.6747	-	0.0116

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 2.13, Table 1002.13, BEL113750 CSR Table 2.15, Table 8.15

1. SRI7 レスポンスは、「SELENA SLEDAI スコアが 7 点以上」かつ「PGA の悪化なし（スコアの増加が 0.30 点未満）」かつ「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」の 3 つを満たした場合と定義した。

2. オッズ比（95%CI）及び p 値は、ロジスティック回帰モデルにてベリムマブ群とプラセボ群を比較し算出した。BEL112341 試験では、共変量に投与群、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、ベースラインの補体値（C3 及び／又は C4 の低値 vs. C3 と C4 のいずれも低値でない）及び人種（黒人 vs.その他）を用いた（日本人集団では人種を共変量に含めない）。BEL113750 試験では、共変量に投与群、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、国、ベースラインの補体値（C3 及び／又は C4 の低値 vs. C3 と C4 のいずれも低値でない）を用いた。日本人集団では、投与群のみを独立変数とした。

3. ITT 集団のうち 3 例がベースラインの PGA 評価がなかったため SRI の評価には含めなかった。

2.5.4.4.3.2.3.　その他の感度分析

BEL112341 試験で主要評価項目とした 52 週時の SRI レスポンダー率の主要解析は ITT 集団にて行ったが、この主要解析の結果の頑健性に及ぼす様々な要因の影響を評価するため、事前に規定した種々の感度分析を実施した。感度分析として、共変量で未調整の解析や、中止例を Treatment failure（ノンレスポンダー）とした規定の影響を評価するため Last Observation Carried Forward（LOCF）法による解析及び完了例（Completers 集団）を対象とした解析を実施した。また、治験実施計画書違反の影響を評価するため、Per Protocol（PP）解析も実施した。更に、尿蛋白に着目し、SELENA SLEDAI の尿蛋白に関する定義ではなく、SLEDAI 2K の尿蛋白の定義に基づく解析を実施して、SELENA SLEDAI のより複雑な尿蛋白の定義ではなく尿蛋白の消失のみを効果判定の必要条件とした場合の影響も評価した。

全体集団における感度分析の結果、共変量で未調整の解析（オッズ比 1.69、p=0.0004）、LOCF 法での解析（オッズ比 1.56、p=0.0039）、Completers 集団を対象とした解析（オッズ比 1.54、p=0.0185）、PP 集団を対象とした解析（オッズ比 1.75、p=0.0003）、SLEDAI 2K 尿蛋白スコアリングルール（尿蛋白値が 0.5 g/24 hr を超える場合は常に、尿蛋白のスコアを 4 点にするというルール）を用いた解析（オッズ比 1.83、p<0.0001）のいずれにおいても、主要解析と同程度のオッズ比が示され、統計学的な有意差が認められた。

BEL112341 試験では、ITT 集団計 836 例中 159 例（19.0%）が 52 週時までに試験を中止した。主要評価項目の解析では、中止した被験者は、併用禁止薬の投与又は SLE 標準治療薬の規定外の投与を受けた被験者と同様に Treatment failure とみなし、ノンレスポンダーとし

た。これらの前提が本試験の結論に及ぼす影響を検討するため、Tipping point analysis による感度分析を Post-hoc 解析で実施した。その結果、主要評価項目において得られた全般的に良好な結論は、頑健性が高いと考えられた（2.7.3.3.2.1.1.3.）。

2.5.4.4.4. 重要な副次評価項目

2.5.4.4.4.1. 重度の SLE flare

BEL112341 試験でみられたベリムマブ 200 mg の重度 SLE flare の予防効果は、良好でかつ持続的であった。いずれの群でも重度の SLE flare が発現した被験者数が少なく、発現するまでの時間の推定値は算出できなかった。全体集団において、重度 SLE flare の発現率はベリムマブ 200 mg-sc 群で 10.6%、プラセボ sc 群で 18.2%であり、ベリムマブ 200 mg-sc 群で重度 SLE flare が発現するリスクはプラセボ sc 群に比べて低下した（ハザード比 0.51、95%信頼区間：0.35～0.74、p=0.0004）（図 2.5.4-3）。重度 SLE flare が発現した被験者でみると、最初の重度 SLE flare が発現するまでの時間（中央値）は、ベリムマブ 200 mg-sc 群（171.0 日）ではプラセボ sc 群（118.0 日）に比べて長かった。

一方、日本人集団では、重度 SLE flare を発現した被験者はベリムマブ 200 mg-sc 群の 2 例のみであり、プラセボ sc 群ではいなかった。そのため、重度 SLE flare の発現について両群間の比較は出来なかった。なお、アジア地域の集団では、重度 SLE flare を発現した被験者はベリムマブ 200 mg-sc 群で 10.8%、プラセボ sc 群で 21.3%であった（ハザード比 0.50、95%信頼区間：0.23～1.09）。

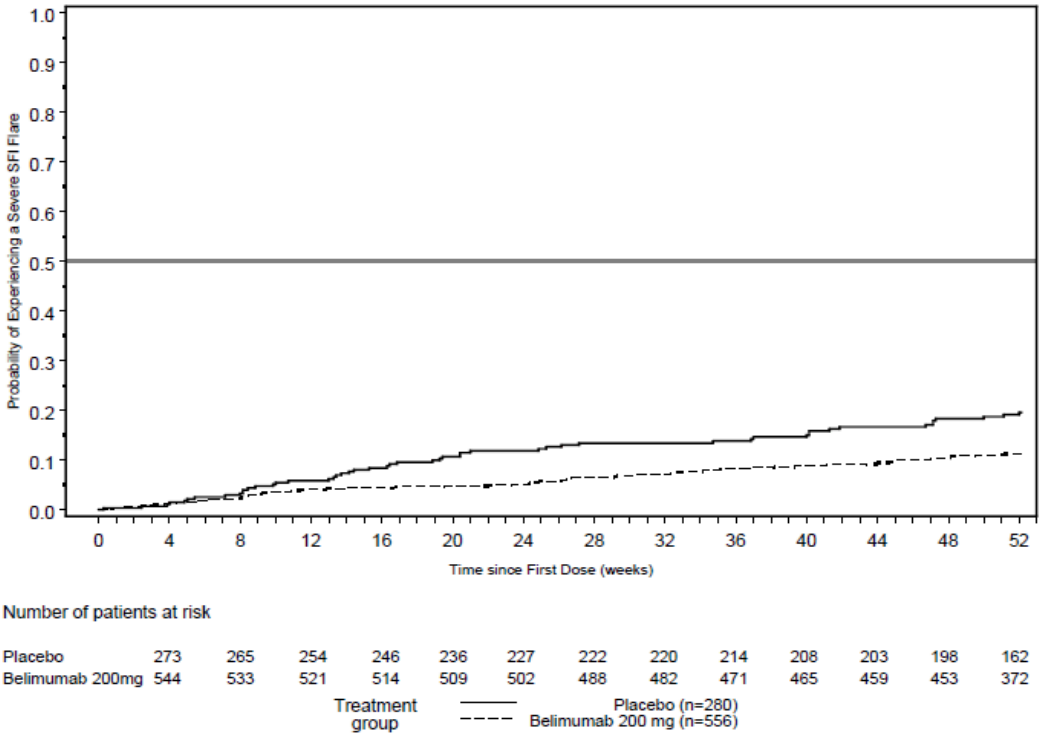


図 2.5.4-3 最初の重度 SLE flare が発現するまでの時間の Cox 回帰分析：BEL112341 試験（二重盲検期、ITT 集団）

Data Source: BEL112341 CSR(DB) Figure 2.31

BEL112341 試験の全体集団で認められたベリムマブ 200 mg の重度 SLE flare の発現リスクの低減効果は、静脈内投与の BEL110751+BEL110752 試験併合解析でみられたベリムマブ 10 mg/kg-iv 群の効果（ハザード比 0.64、95%信頼区間：0.49～0.84、p=0.0011）と同程度であった（2.7.3.3.2.1.2.1.）。また、日本人を含む BEL113750 試験でも、全体集団（北東アジア人）において 10 mg/kg-iv 群で重度 SFI flare が発現するリスクはプラセボ iv 群と比べて低下した（ハザード比 0.50、p=0.0004）。日本人集団でも、重度の SFI flare を発現した被験者の割合は、プラセボ iv 群（23.8%）と比べて 10 mg/kg-iv 群（7.7%）の方が少なく、10 mg/kg-iv 群の重度 SFI flare の発現リスクはプラセボ iv 群と比べて低下し（未調整ハザード比 0.31、95%信頼区間：0.07～1.28）、全体集団と一貫性がみられた。

2.5.4.4.4.2. ステロイドの減量

ベリムマブによる疾患活動性の改善効果を適切に評価するため、44～52 週時は新たな増量は禁止し、その他の期間にもステロイドの投与量に制限を設けた。ステロイドの規定の詳細は 2.5.4.2.に記載した。

BEL112341 試験において、ベースライン時のステロイド 1 日平均投与量（prednisone 換算）は、両群で均衡していた（プラセボ sc 群 11.2 mg/日、ベリムマブ 200 mg-sc 群 10.8 mg/日）。ベースライン時のステロイド平均投与量が 7.5 mg/日超であった被験者（503/836 例、60.2%）を対象として、ステロイド平均投与量が 40～52 週時を通してベースラインから 25%以上減量して 7.5 mg/日以下になった被験者割合を重要な副次評価項目として評価した。全体集団において、ベリムマブ 200 mg-sc 群（18.2%）ではプラセボ sc 群（11.9%）に比べてその被験者割合が数値的に高かったが、オッズ比に統計学的有意差は示せなかった（オッズ比 1.65、95%信頼区間：0.95～2.84、p=0.0732）（表 2.5.4-5）。なお、52 週間を通してステロイドを 7.5 mg 以下に減量もしくは 7.5 mg 超に増量した被験者割合に一定の傾向はみられなかった（2.7.3.3.2.1.3.5.、2.7.3.3.2.1.3.6.）。従って、52 週間のステロイド累積投与量をみたところ、ベリムマブ 200 mg-sc 群（平均値 3933.8 mg）ではプラセボ sc 群（平均値 4567.3 mg）に比べて累積投与量は数値的に少なかった。この累積投与量の解析では両群間に統計学的な有意差は示せなかったものの（p=0.4299）、ベリムマブ 200 mg 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みられたのは、SLE 治療における臨床的な意義があると考える。なお、ステロイドをベースラインの投与量から増量した被験者の割合は、52 週間を通してベリムマブ 200 mg-sc 群ではプラセボ sc 群に比べて低かった（2.7.3.3.2.1.3.2.）。

一方、日本人集団では、ステロイド平均投与量が 40～52 週時を通してベースラインから 25%以上減量して 7.5 mg/日以下になった被験者はわずかであり、ベリムマブ 200 mg-sc 群では 1/8 例（12.5%）、プラセボ sc 群では 0/11 例であった。52 週間のステロイド累積投与量については、全体集団と同様にベリムマブ 200 mg-sc 群（平均値 3088.4 mg）ではプラセボ sc 群（平均値 3514.7 mg）に比べて数値的に少なかった。しかし、この結果の解釈については、2.5.4.4.2.で述べたとおり、ベースライン時のステロイド投与量がベリムマブ 200 mg-sc 群（平均値 7.9 mg/日）よりプラセボ sc 群（平均値 9.8 mg/日）で多かったことに留意する必

要がある。なお、アジア地域の集団でもこのステロイド減量基準に達した被験者はわずかであり、ベリムマブ 200 mg-sc 群では 14/81 例（17.3%）、プラセボ sc 群では 0/38 例であった。

表 2.5.4-5 ステロイド平均投与量が 40～52 週時を通してベースラインから 25%以上減量し 7.5 mg/日以下になった被験者割合：BEL112341 試験（二重盲検期、ITT 集団）

	日本人		アジア		全体	
	プラセボ sc 群 N=16	200 mg-sc 群 N=13	プラセボ sc 群 N=61	200 mg-sc 群 N=111	プラセボ sc 群 N=280	200 mg-sc 群 N=556
ステロイドを減量した被験者, n/n (%)[1]	0/11 (0.0)	1/8 (12.5)	0/38 (0.0)	14/81 (17.3)	20/168 (11.9)	61/335 (18.2)
プラセボ sc 群との差（%）	-	12.50	-	17.28	-	6.30
プラセボ sc 群とのオッズ比（95%CI）[2]	-	- (-, -)	-	- (-, -)	-	1.65 (0.95, 2.84)
p 値[2]	-	-	-	-	-	0.0732

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 2.63, Table 2.6305, Table 1002.63
注：Treatment failure に該当した被験者はノンレスポンダーとする。
注：ステロイド平均投与量（mg/日）は prednisone として換算
注：イベント数が少なくて／多くて推定値を算出できない場合は「-」で示す。
1. ベースラインのステロイド平均投与量が 7.5 mg/日超の被験者を対象とする。
2. オッズ比（95%CI）及び p 値は、共変量として投与群、ベースラインのステロイド量、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、ベースラインの補体値（C3 及び／又は C4 の低値 vs. C3 と C4 いずれも低値でない）及び人種（黒人 vs.その他）を用いたロジスティック回帰分析にてベリムマブ 200 mg-sc 群とプラセボ sc 群を比較した（日本人集団では人種を共変量に含めない）。

静脈内投与の第 III 相試験でも、ステロイド平均投与量が 40～52 週時を通してベースラインから 25%以上減量して 7.5 mg/日以下になった被験者割合は、BEL112341 試験の全体集団と同程度であり同じ傾向がみられた。BEL110751+BEL110752 試験併合解析でこのステロイド減量基準を達成した被験者割合は、プラセボ iv 群（12.3%）と比べてベリムマブ 10 mg/kg-iv 群（17.9%）で有意に高かった（オッズ比 1.57、95%信頼区間：1.01～2.45、p=0.0451）。また、BEL113750 試験の全体集団（北東アジア人）で同じステロイド減量基準を達成した被験者の割合は、統計学的に有意な群間差は示せなかったが、プラセボ iv 群（10.9%）と比べて 10 mg/kg-iv 群（15.6%）の方が高かった（オッズ比 1.68、95%信頼区間：0.95～2.96、p=0.0721）。日本人集団では 40～52 週時を通してステロイド 1 日平均投与量をベースラインから 25%以上減量して 7.5 mg/日以下にできた被験者は 10 mg/kg-iv 群で 2 例であったが、プラセボ iv 群では認められなかった。

2.5.4.4.5. サブグループ解析

BEL112341 試験において、対象患者の各サブグループにおけるベリムマブ 200 mg 皮下投与の有効性を明らかにするため、主要評価項目（52 週時の SRI レスポンダー率）及びその他の有効性評価項目についてサブグループ解析を行った。解析には、ベースライン時の人口統計学的特性、疾患活動性及び地域により分けた各集団を用いた。

52 週時の SRI レスポンダー率について、各集団で求めたベリムマブ 200 mg-sc 群のプラセボ sc 群に対するオッズ比（共変量による調整なし）のプロットを図 2.5.4-4、図 2.5.4-5 に

示す。各サブグループ解析で得られた SRI レスポンダー率は、全体集団の結果と概して一致しており、その各サブグループのオッズ比の 95%信頼区間は全体集団のオッズ比と重なっていた。なお、いずれのサブグループ解析でも、投与群とサブグループの間に統計学的に有意な交互作用はなかった。特記すべきサブグループの結果については、本項で後述する。

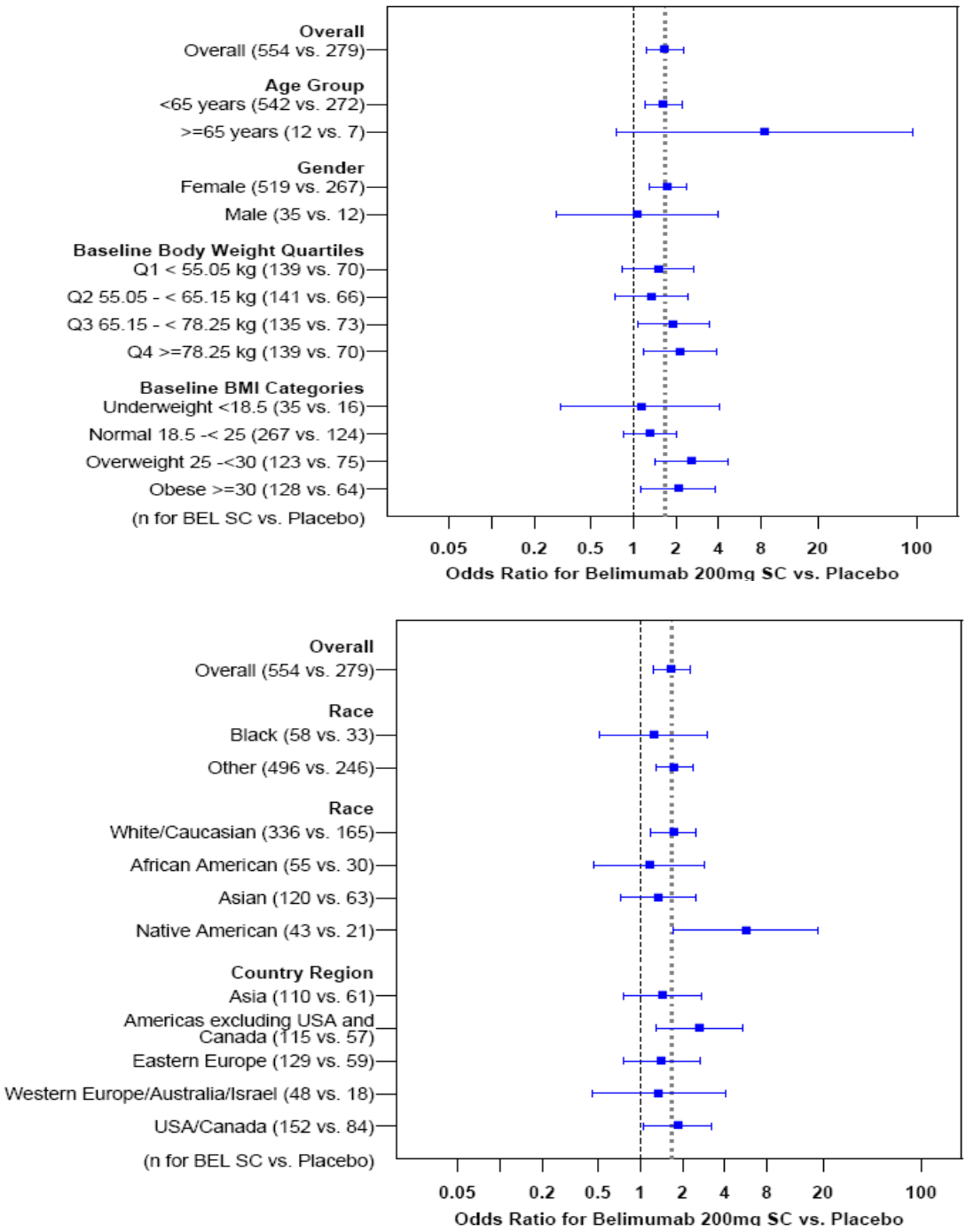


図 2.5.4-4　52 週時の SRI レスポンダーのオッズ比及び 95%信頼区間（サブグループ解析）： BEL112341 試験（ITT 集団）

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Figure 2.80
注：免疫原性陽性例はいなかったため、免疫原性陽性／陰性別の解析は行わなかった。

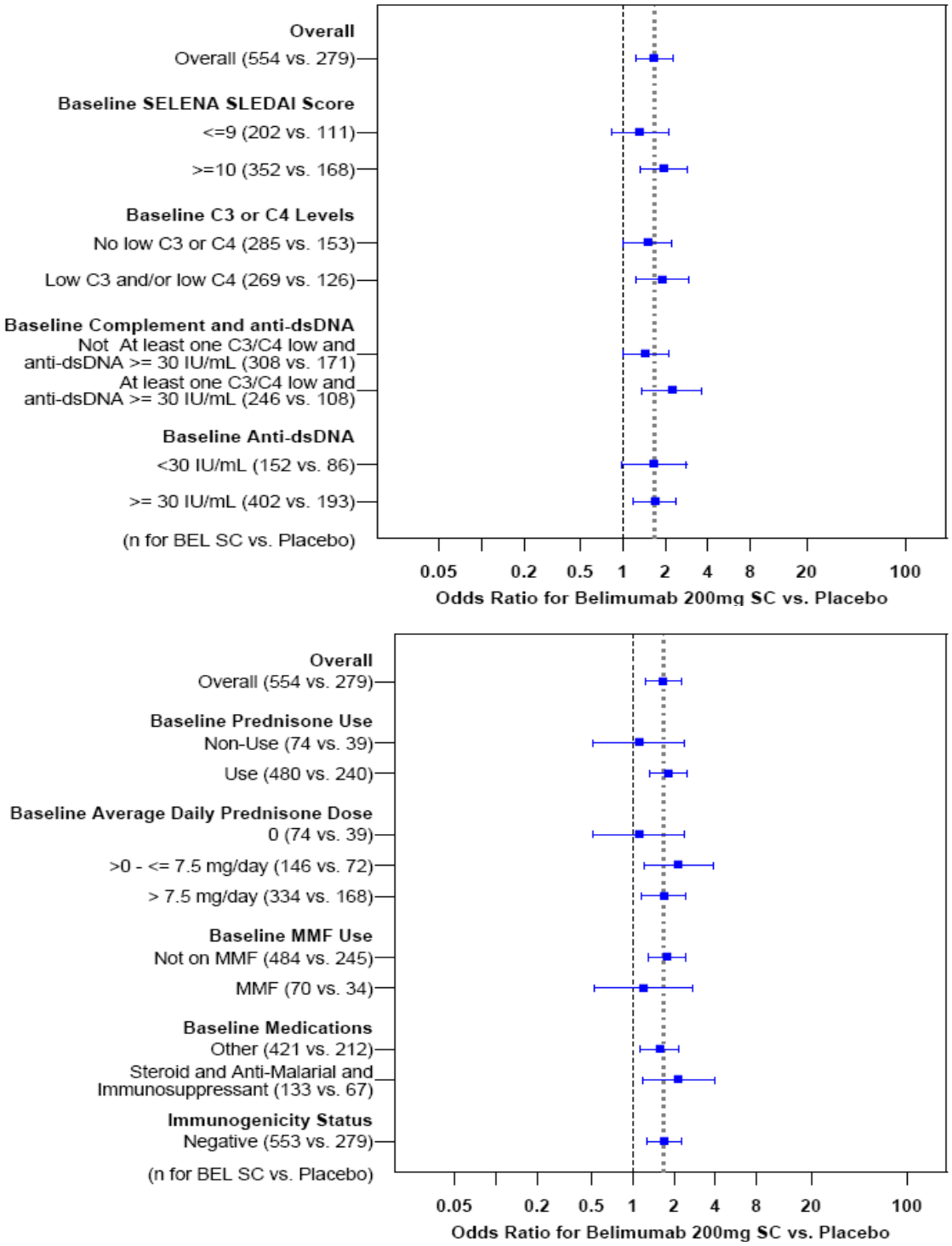


図 2.5.4-5　52 週時の SRI レスポンダーのオッズ比及び 95%信頼区間（サブグループ解析）： BEL112341 試験（ITT 集団）

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Figure 2.80
注：免疫原性陽性例はいなかったため、免疫原性陽性／陰性別の解析は行わなかった。

2.5.4.4.5.1. 疾患活動性

BEL112341 試験では、ベリムマブ 200 mg の有効性評価における疾患活動性の影響を評価するため、主要評価項目（52 週時の SRI レスポンダー率）について、被験者のベースライン時の SELENA SLEDAI スコア別、補体値（C3、C4）別、抗 dsDNA 抗体価別、ステロイドの使用の有無とその使用量別、その他の SLE 標準治療薬の使用の有無別に、それぞれサブグループ解析を行った。更に、ベースライン時の補体値と抗 dsDNA 抗体価別のサブグループ解析を、主要評価項目に加えて重要な副次評価項目についても行い評価した。

SELENA SLEDAI スコア別

皮下投与及び静脈内投与の全ての第 III 相試験では、無作為化時に層別因子としてスクリーニング時の SELENA SLEDAI スコアを用いて、9 点以下 vs.10 点以上別に両群に割り付けた。

静脈内投与の BEL110751+BEL110752 試験併合データのサブグループ解析において、疾患活動性がより高いベースライン時の SELENA SLEDAI スコアが 10 点以上の被験者では、9 点以下の被験者に比べ、ベリムマブ 10 mg/kg による治療効果（52 週時の SRI レスポンダー率におけるプラセボとの群間差）が大きかった（2.7.3.3.3.5.1.）。

BEL112341 試験でも同様の結果が得られた。全体集団において、ベースライン時の SELENA SLEDAI スコア 10 点以上の被験者の 52 週時の SRI レスポンダー率（プラセボ sc 群 53.0%、ベリムマブ 200 mg-sc 群 68.8%）は、9 点以下の被験者（プラセボ sc 群 41.4%、ベリムマブ 200 mg-sc 群 48.5%）に比べて両群共に高く、群間差は SELENA SLEDAI スコアが 10 点以上の被験者でより大きかった。日本人集団では、ベースライン時の SELENA SLEDAI スコア 10 点以上の被験者でベリムマブ 200 mg-sc 群の SRI レスポンダー率（80.0%、4/5 例）はプラセボ sc 群（83.3%、10/12 例）を上回るには至らなかったものの同程度となり、両群とも SELENA SLEDAI スコア 9 点以下の被験者に比べて高い SRI レスポンダー率を示した。

更に、BEL112341 及び BEL113750 試験では、ベースライン時の SELENA SLEDAI スコアのカットオフ値を 8 点（8 点以下 vs. 9 点以上）、10 点（10 点以下 vs. 11 点以上）、11 点（11 点以下 vs. 12 点以上）、12 点（12 点以下 vs. 13 点以上）としたサブグループ Post-hoc 解析を行った。両試験のいずれのカットオフ値を用いたサブグループ解析でも、両群共に SELENA SLEDAI スコアが高い被験者では低い被験者に比べて SRI レスポンダー率は高く、群間差も大きかった（2.7.3.3.3.5.1.）。また、カットオフ値を上げると、SELENA SLEDAI スコアが 10 点以上、11 点以上、12 点以上の集団では群間差が大きくなるが 13 点以上の集団では群間差が小さくなる傾向がみられた。なお、日本人集団及び SELENA SLEDAI スコアが 13 点以上の被験者は限られており、この結果の解釈には留意する必要がある。

補体値別

静脈内投与の BEL110751 及び BEL110752 試験で 52 週時の SRI レスポンスの予測因子を探索するために行ったロジスティック回帰分析において、免疫活性の高いことを示す補体低

値（C3 と C4 の少なくともいずれかが低値）の被験者ではそれ以外（C3 と C4 のいずれも低値でない）の被験者に比べて、ベリムマブ 10 mg/kg による治療効果（52 週時の SRI レスポンダー率におけるプラセボとの群間差）が大きかった。このため BEL112341 試験では、無作為化時に層別因子としてスクリーニング時の補体値を用いて、補体低値（C3、C4 の少なくともいずれかが低値）／それ以外（C3 と C4 のいずれも低値でない）別に両群に割り付けた。

BEL112341 試験の全体集団において、補体低値の被験者の 52 週時の SRI レスポンダー率（プラセボ sc 群 48.4%、ベリムマブ 200 mg-sc 群 64.3%）は、それ以外の被験者（プラセボ sc 群 48.4%、ベリムマブ 200 mg-sc 群 58.6%）に比べて高く、群間差は補体低値の被験者において、より大きかった。

抗 dsDNA 抗体陽性かつ補体低値の集団

免疫活性が高い状態を示す抗 dsDNA 抗体陽性かつ補体低値の SLE 患者では、SLE flare やループス腎炎のリスクが高いことが報告されている[Petri, 2009; Tseng, 2006]。静脈内投与の海外第 III 相試験（BEL110751 試験、BEL110752 試験）併合解析の結果より、これらの被験者集団では全体集団に比べて、血清パラメータの改善だけでなくベリムマブの治療効果もより高いことが示されている[van Vollenhoven, 2012]。

皮下投与の BEL112341 試験において、抗 dsDNA 抗体陽性かつ補体低値の集団では、それ以外の集団に比べて主要評価項目の 52 週時の SRI レスポンダー率のオッズ比（未調整）が高かった（2.23 vs. 1.46）。重要な副次評価項目についても、ベリムマブ 200 mg による重度 SLE flare 発現リスクの低減効果は、抗 dsDNA 抗体陽性かつ補体低値の集団ではそれ以外の集団に比べて高かった（ハザード比 0.38 vs. 0.76）。もう一方の重要な副次評価項目である、40～52 週時を通してステロイド 1 日平均量がベースラインから 25%以上減量し 7.5 mg/日以下となった被験者の割合についても、抗 dsDNA 抗体陽性かつ補体低値の集団ではそれ以外の集団に比べてオッズ比が高かった（2.08 vs. 1.31）。

SLE 標準治療薬の使用状況別

BEL112341 試験の全体集団において、ベースライン時のステロイド使用の有無、ステロイドの使用量（0 mg/日、0 超～7.5 mg/日、7.5 mg/日超）、ミコフェノール酸モフェチル（MMF）の使用の有無、本試験での最大限の SLE 標準治療（ステロイド＋抗マラリア薬＋免疫抑制剤）の有無別に、主要評価項目についてサブグループ解析を行った。いずれにおいても、投与群とサブグループの間に統計学的に有意な交互作用はなかった。

ベースライン時にステロイドを使用していた集団では、ステロイド未使用であった集団に比べて 52 週時の SRI レスポンダー率のオッズ比（未調整）が高かった（1.82 vs. 1.11）。なお、ステロイドの投与量については、病状に加えて患者背景等も参考にして決定されるため、経験的な要素が強く表れる[竹内, 2010]。ベースライン時のステロイド 1 日平均投与量別（0 mg/日、0 超～7.5 mg/日、7.5 mg/日超）では、各集団の 52 週時の SRI レスポンダー率のオッズ比（未調整）は順に 1.11、2.16、1.69 であり、ステロイドの投与量がより高い集団で SRI レスポンダー率が高くなる傾向はみられなかった。

ベースライン時に MMF を使用していた集団と未使用の集団の比較では、前述のとおり投与群とサブグループとの間に統計学的に有意な交互作用はみられなかったが、MMF 使用例が約 12%と比較的少なかったため、潜在的な交互作用について意味のある解釈を行うには限界がある。なお、ベースライン時に最大限の SLE 標準治療薬（ステロイド＋抗マラリア薬＋免疫抑制剤）を使用していた集団ではその他の集団に比べて 52 週時の SRI レスポンダー率のオッズ比（未調整）が高かった（2.17 vs. 1.57）。この結果は、既に最大限の SLE 標準治療を受けている患者でも、ベリムマブを投与することで、更なる治療効果が得られるという主張を裏付ける。

上述の BEL112341 試験で得られたベースライン時のステロイド使用に関するサブグループ解析結果は、静脈内投与の第 III 相試験（BEL110751、BEL110752、BEL113750 試験）において、ステロイドを日々使用している集団ではステロイド未使用の集団に比べてベリムマブ 10 mg/kg-iv 群のプラセボ iv 群に対するオッズ比が高かったのと一致していた。なお、BEL110751 及び BEL110752 試験では免疫抑制剤の使用の有無別にサブグループ解析を実施しており、その結果、免疫抑制剤の使用について SRI レスポンダー率への影響はみられなかった。

ベースラインの疾患活動性に関するサブグループ解析のまとめ

皮下投与の BEL112341 試験において、ベースライン時に SLE 疾患活動性が高いことを示す「SELENA SLEDAI スコア 10 点以上」、「補体低値（C3 低値及び／又は C4 低値）」、「抗 dsDNA 抗体陽性（30 IU/mL 以上）」、「補体低値かつ抗 dsDNA 抗体陽性」及び「ステロイドの使用」等の集団における SRI レスポンスの解析結果から、ベリムマブは疾患活動性がより高い患者に対してより確実に治療効果を発揮することが、一貫して確認された。更に、既に最大限の薬物治療（すなわち、ステロイドと抗マラリア薬と免疫抑制剤）を受けている患者に対しても、ベリムマブを投与することで更なる治療効果がもたらされると考えられる。これらの結果は、静脈内投与の第 III 相試験から得られた結果と一致している。

2.5.4.4.5.2. 人種

BEL112341 試験では、静脈内投与の海外第 III 相試験（BEL110751 試験、BEL110752 試験）の結果に基づき、無作為化時に層別因子として黒人 vs. その他を用いて両群に割り付けた。なお、BEL110751 試験及び BEL110752 試験では、SLE 患者における疾患の重症度やアウトカムを決定づける重要な要因として人種が関係するとの知見[Fernandez, 2007; Manzi, 2009]に基づき、無作為化時に層別因子としてアフリカ系の子孫又はアメリカ先住民の子孫（AIA）vs. その他を用いた。AIA は SLE アウトカムが乏しいことがデータより示されている。

BEL112341 試験では人種によるサブグループ解析として、無作為化時の層別因子に用いなかったその他の人種分類（白人、黒人ーアフリカ系アメリカ人、アジア人、アラスカ先住民又はアメリカインディアン）に基づく評価を行った。その結果、いずれの集団においてもベリムマブ 200 mg-sc 群の 52 週時の SRI レスポンダー率はプラセボ sc 群に比べて高く、投与

群とサブグループの間に統計学的に有意な交互作用はなかった。アジア人集団における 52 週時の SRI レスポンダー率はベリムマブ 200 mg-sc 群で 58.3%、プラセボ sc 群で 50.8%であった（未調整オッズ比 1.36、95%信頼区間：0.73～2.50）。また、層別因子とした人種分類（黒人 vs. その他）のサブグループ解析（Post-hoc 解析）では、黒人ではその他の集団と比べて群間差は小さかったものの、ベリムマブ 200 mg-sc 群の SRI レスポンダー率はプラセボ sc 群に比べて数値的に大きく、投与群とサブグループの間に統計学的に有意な交互作用はなかった。

2.5.4.4.5.3. 地域

BEL112341 試験で、52 週時の SRI レスポンダー率について地域別［米国、米州（米国／カナダを除く）、西欧、東欧、及びアジア］にサブグループ解析を行った。その結果、いずれの集団においてもベリムマブ 200 mg-sc 群の 52 週時の SRI レスポンダー率はプラセボ sc 群に比べて大きく、投与群とサブグループとの間に統計学的に有意な交互作用はみられなかった。アジア（日本、台湾、マレーシア、フィリピン、タイ）において 52 週時の SRI レスポンダー率は、ベリムマブ 200 mg-sc 群（60.0%）ではプラセボ sc 群（50.8%）に比べて高く、オッズ比は 1.53（95%信頼区間：0.78～2.99）であり、全体集団の結果との一貫性がみられた。アジアだけでなくいずれの地域においても、ベリムマブ 200 mg-sc 群の SRI レスポンダー率はプラセボ sc 群に比べて高く、全体集団の結果との一貫性がみられた（2.7.3.3.3.4.）

2.5.4.4.5.4. 体重

ベリムマブ皮下投与は体重に関わらず固定用量で投与される。体重が重い被験者では軽い被験者に比べて曝露量（AUC）が低値を示す傾向が認められた（2.7.2.3.1.3.2.）。
BEL112341 試験の体重の四分位数別（Q1：55.05 kg 未満、Q2：55.05～65.15 kg 未満、Q3：65.15～78.25 kg 未満、Q4：78.25 kg 以上）のサブグループ解析の結果、いずれのカテゴリーでもベリムマブ 200 mg-sc 群の 52 週時の SRI レスポンダー率はプラセボ sc 群に比べて大きく、投与群とサブグループとの間に統計学的に有意な交互作用はみられなかった。体重が比較的重い集団（Q3、Q4）では体重が比較的軽い集団（Q1、Q2）に比べて群間差は大きかった。以上のとおり、体重の重い SLE 患者においてベリムマブ 200 mg 皮下投与の治療効果の減弱はみられなかった。

2.5.4.4.6. その他の有効性評価項目

2.5.4.4.6.1. 腎炎 Flare 及び尿蛋白量

皮下投与の BEL112341 試験では、静脈内投与の第 III 相試験と同様に重症の活動性ループス腎炎を試験から除外した。腎病変は重症でない限り、又は治療を必要としない限り、容認された。静脈内投与の第 III 相試験において、例数は少なかったがこの被験者集団における探索的な解析が行われた[Dooley, 2013]。

BEL112341 試験では、ベースライン時の尿蛋白値が 0.5 g/24 hr を超えていた 147 例（17.6%）において、52 週時の尿蛋白の低下率（中央値）は、プラセボ sc 群では 33.14%であったのに対し、ベリムマブ 200 mg-sc 群では 60.35%であった。また、尿蛋白値が 0.5 g/24 hr 超（ベースライン時）から 0.5 g/24 hr 以下（52 週時）にシフトした被験者割合は、プラセボ sc 群では 24%（7/29 例）であったのに対し、ベリムマブ 200 mg-sc 群では 49%（33/67 例）であった。また、腎炎 flare の発現率も、プラセボ sc 群では 27.1%であったのに対し、ベリムマブ 200 mg-sc 群では 11.1%であった（ハザード比 0.40、95%信頼区間：0.18～0.90、p=0.0272）。

2.5.4.4.6.2. 疲労

FACIT-F スケールは、疲労を評価するための、症状に関する 13 項目の質問から成る指標である。スコアは 0～52 の幅があり、スコアが低いほど疲労の程度が大きいことを意味する。本指標は SLE を含む慢性疾患の評価において検証されてきた[Lai, 2011; Kosinski, 2013]。

皮下投与の BEL112341 試験の全体集団において、52 週時の FACIT-F スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）は、プラセボ sc 群で 2.7（0.65）に対し、ベリムマブ 200 mg-sc 群では臨床的に意義のある最小変化量（MCID：4 点[Cella, 2005; Lai, 2011]）を超える 4.4（0.55）であり、また、両群間に統計学的有意差が認められた（群間差 1.6、95%信頼区間：0.3～2.9、p=0.0130）。また、52 週時の FACIT-F スコアで MCID を超える改善（4 点以上）がみられた被験者割合も、ベリムマブ 200 mg-sc 群（44.4%）ではプラセボ sc 群（36.1%）に比べ有意に高かった（オッズ比 1.42、95%信頼区間：1.05～1.94、p=0.0245）。

一方、日本人集団では、52 週時の FACIT-F スコアの変化量（中央値）は、プラセボ sc 群では 1.0、ベリムマブ 200 mg-sc 群では 2.0 であった。

静脈内投与の BEL110751+BEL110752 試験併合解析でも、ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群では 52 週時までの複数の時点でプラセボ iv 群に比べて統計学的に有意な FACIT-F スコアの改善が認められた。

2.5.4.4.7. バイオマーカー

皮下投与の BEL112341 試験では、SLE のバイオマーカーとして免疫グロブリン、自己抗体、補体（C3、C4）及び B 細胞サブセットを評価した。

2.5.4.4.7.1. 免疫グロブリン

BEL112341 試験で IgG、IgA 及び IgM のベースラインからの平均変化率の推移を検討した（ANCOVA）。全体集団において、ベリムマブ 200 mg-sc 群ではプラセボ sc 群に比べて IgG の有意な減少が 8 週時から 52 週時まで持続してみられた。IgA 及び IgM においても、ベリムマブ 200 mg-sc 群ではプラセボ sc 群に比べて有意な減少が IgA では 8 週時、IgM では 16 週時からみられ、52 週時まで持続した。日本人集団でも、ベリムマブ 200 mg-sc 群ではプラセボ sc 群に比べて IgG、IgA 及び IgM のより大きな減少が 8～52 週時にわたってみられ、全体集団の結果との一貫性がみられた。

なお、BEL112341 試験でみられた IgG、IgA 及び IgM の改善については、静脈内投与の第 III 相試験でも認められた。

2.5.4.4.7.2. 自己抗体

BEL112341 試験の全体集団において、抗 dsDNA 抗体が陽性（ベースライン時）から陰性（52 週時）に転じた被験者の割合は、プラセボ sc 群では 15.0%であったのに対し、ベリムマブ 200 mg-sc 群では 17.6%であった。また、ベースライン時の抗 dsDNA 抗体が陽性であった被験者を対象とした抗 dsDNA 抗体価のベースラインからの変化率（中央値）の推移では、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 4 週時から 52 週時まで持続してみられた（Wilcoxon 順位和検定）。

日本人集団でも、ベースライン時の抗 dsDNA 抗体が陽性であった被験者における抗 dsDNA 抗体価のベースラインからの変化率（中央値）の推移では、ベリムマブ 200 mg-sc 群ではプラセボ sc 群に比べて抗 dsDNA 抗体価のより大きな減少がほとんどの評価時点でみられ、全体集団の結果との一貫性がみられた。

なお、BEL112341 試験でみられた抗 dsDNA 抗体の改善については、静脈内投与の第 III 相試験でも認められた。

2.5.4.4.7.3. 補体（C3、C4）

BEL112341 試験の全体集団において、ベースライン時に疾患活動性が高いことを示す補体低値（C3：90 mg/dL 未満、C4：10 mg/dL 未満、以下同順）から 52 週時に基準範囲内／高値にシフトした被験者割合は、ベリムマブ 200 mg-sc 群（41.8%、52.9%）ではプラセボ sc 群（20.5%、20.0%）に比べて多かった。また、ベースライン時に補体（C3、C4）が低値であった被験者を対象とした各補体のベースラインからの平均変化率の推移において、ベリムマブ 200 mg-sc 群ではプラセボ sc 群に比べて有意な増加が 12 週時から 52 週時まで持続してみられた（ANCOVA）。

日本人集団でも、ベースライン時に補体低値であった被験者における各補体のベースラインからの平均変化率の推移において、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より大きな増加がほとんどの評価時点でみられ（共変量による調整あり／なし両方の結果ともに）、全体集団の結果との一貫性がみられた。

なお、BEL112341 試験でみられた補体値の改善については、静脈内投与の第 III 相試験でも認められた。

2.5.4.4.7.4. B 細胞

ベリムマブが結合する BLyS は、B 細胞生存因子であり、B 細胞のアポトーシスを阻害するとともに B 細胞から免疫グロブリンを産生する形質細胞への分化を誘導する。ベリムマブはその BLyS の生物学的活性を阻害（中和）して薬理作用を示すが、皮下投与の BEL112341 試験でみられたベリムマブの薬力学的応答は、その作用機序と一致するものであった。

BEL112341 試験の全体集団において、ベリムマブ 200 mg-sc 群ではプラセボ sc 群に比べ、52 週時に CD19+、CD20+、ナイーブ B 細胞、形質細胞、SLE サブセット及び Transitional B 細胞を有意に減少させた（ベースラインからの変化率の中央値）。ナイーブ B 細胞、SLE サブセット及び Transitional B 細胞の有意な減少は、8 週時から認められ 52 週時まで持続した。メモリーB 細胞は初期に増加し、その後 52 週時までベースラインレベルまで徐々に減少した。ナイーブ B 細胞は、Transitional B 細胞と同様に BLyS 中和に対する感度が高く、静脈内投与試験及び皮下投与試験で同様の反応を示した。52 週時のメモリーB 細胞の増加は、皮下投与試験の方が静脈内投与試験より少なかったが、これは静脈内投与試験に比べて皮下投与試験で全 B 細胞数の減少の程度がやや多かったことに起因すると考えられた。形質細胞及び SLE サブセットと共に B 細胞内の占める割合が少ない活性化 B 細胞、形質細胞様細胞に関しても、皮下投与試験と静脈内投与試験とで差が認められた。BEL112341 試験では、BEL110751 試験の 10 mg/kg 静脈内投与と比較して、活性化 B 細胞、形質細胞及び SLE サブセットのより大きな反応が認められた。BEL112341 試験では、BEL110751 試験の 10 mg/kg 静脈内投与と比較して、形質細胞様細胞の反応が小さかった。しかし、これらの指標については被験者間のばらつきが大きいため、結果の解釈には留意すべきである。

なお、BEL112341 試験の日本人集団でも、ベースラインの B 細胞数が全体集団より少なかったにも関わらず（2.5.4.4.1.）、これらの B 細胞サブセットのほとんど（CD19+、CD20+、ナイーブ B 細胞、SLE サブセット及び Transitional B 細胞）において、ベリムマブ 200 mg-sc 群ではプラセボ sc 群に比べて 52 週時に減少させ（ベースラインからの変化率の中央値）、全体集団との一貫性がみられた。

静脈内投与の BEL113750 試験の日本人集団でも、B 細胞サブセットのほとんど（CD19+、CD20+、ナイーブ B 細胞、SLE サブセット及び短寿命形質細胞）で同様に、10 mg/kg 静脈内投与により 52 週時までにベースラインからの減少がみられた。

以上のとおり、SLE 患者にベリムマブ 200 mg を週 1 回皮下投与した時のこれらの薬力学的反応は、ベリムマブ 10 mg/kg を 4 週間毎に静脈内投与した時のバイオマーカーの結果と一貫性がみられた。

2.5.4.4.8. 日本人におけるベリムマブ皮下投与の有効性に関する考察

BEL112341 試験の日本人集団では、主要評価項目及び副次評価項目においてベリムマブの有効性を明確には示せなかった。本項では、ベースライン時に日本人集団の両群間にみられた疾患特性の不均衡及び全体集団と日本人集団間でみられた違い（体重、SLE 標準治療薬）が治療効果に影響を及ぼした可能性について考察する。更に、バイオマーカーの結果、ベリムマブ固定用量での投与、薬物動態、ベリムマブ 10 mg/kg 静脈内投与でみられた有効性結果も踏まえて、日本人 SLE 患者に対するベリムマブ 200 mg 皮下投与の有効性を考察する。

SRI レスポンス

日本人集団において 52 週時の SRI レスポンダー率は、ベリムマブ 200 mg-sc 群（53.8%）よりプラセボ sc 群（75.0%）で数値的に高かったが、ベースライン時の層別因子で調整したベリムマブ 200 mg-sc 群のプラセボ sc 群に対するオッズ比は 1.02（95%信頼区間：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。なお、日本人集団のプラセボ sc 群の SRI レスポンダー率（75.0%）は、全体集団のプラセボ sc 群（48.4%）と比べて顕著に高かった。

日本人集団の両群間にみられたベースラインの疾患特性の不均衡が、SRI レスポンスに及ぼした影響について考察する。BEL112341 試験では国毎の層別化を行わなかったこと、日本人症例数が 29 例と少数例であったことから、層別因子の 1 つであるベースライン時の 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群に偏っていた（ベースラインの SELENA SLEDAI スコア 10 点以上の被験者割合：ベリムマブ 200 mg-sc 群 38.5%、プラセボ sc 群 75.0%）。SLE は患者毎に異なる疾患活動性と多彩な臨床症状を呈し、経時的な寛解と再燃を繰り返す疾患である。そのため、疾患活動性に関連する SELENA SLEDAI スコアも経時的に改善（減少）と悪化（増加）が交互に起こり、単発的な改善（4 点以上の減少）が得られることがある。ベースライン時の SELENA SLEDAI スコアが高い被験者ほど、ベースラインからのスコアの減少が偶発的に現れる可能性は高い。52 週時の SRI レスポンダー率の SELENA SLEDAI スコア別のサブグループ解析結果より、SELENA SLEDAI スコアが高い被験者では低い被験者に比べて SRI レスポンダー率は両群共に高かった。また、52 週時に SRI レスポンダーと判定された被験者（ベリムマブ 200 mg-sc 群：13 例中 7 例、プラセボ sc 群：16 例中 12 例）のうち 44～52 週時を通して SRI レスポンダーと判定された被験者は、200 mg-sc 群では 7 例中 7 例であったのに対し、プラセボ sc 群では 12 例中 9 例であった。持続的な SRI レスポンスが得られなかったプラセボ sc 群の 3 例は、いずれもベースライン時の SELENA SLEDAI スコアが 10 点以上だった。従って、SLE の疾患特性、及び日本人集団のプラセボ sc 群ではベースライン時の SELENA SLEDAI スコアがベリムマブ 200 mg-sc 群に比べ高かったことを考慮すると、少数の日本人集団のプラセボ群では SRI レスポンスが偶発的に高く現れたと考えられた。なお、SELENA SLEDAI スコアの改善幅を高く設定して評価することにより、改善と悪化を繰り返す SLE の疾患特性に伴う評価への影響をより抑え、より高い精度、確度で薬剤の治療効果を評価できる可能性が示唆された。SELENA SLEDAI スコアの改善幅をより高く設定した SRI7 及び SRI8 レスポンスでは、ベリムマブ 200 mg-sc 群のレスポンダー率がプラセボ sc 群に比べて高く、全体集団と一致した結果が得られた。

次に、SLE 標準治療薬の使用状況が治療効果に影響を及ぼした可能性について考察する。日本人集団ではベースライン時のステロイド 1 日平均投与量がベリムマブ 200 mg-sc 群と比べてプラセボ sc 群で多く、また全体集団と比べると少ない傾向がみられたが（2.5.4.4.2.）、サブグループ解析の結果よりステロイド 1 日平均投与量の違いが SRI レスポンスへ及ぼす影響は明らかではなかった（2.5.4.4.5.1.）。また、日本人集団では全体集団に比べてベースライン時の免疫抑制剤の使用割合が高かったが、静脈内投与の BEL110751 試験及び BEL110752 試験のサブグループ解析の結果より、ベースライン時の免疫抑制剤の使用の有無は SRI レスポンスへ影響しないことが確認されている。静脈内投与の BEL113750 試験では、BEL112341 試験と同様に日本人集団の免疫抑制剤の使用割合が全体集団に比べて高かったが、

主要評価項目においてベリムマブ 10 mg/kg のプラセボに対する有効性が全体集団（北東アジア人）と日本人集団で一貫して認められた。

日本人の症例数は少なく限られていたが、日本を含むアジア地域のより大きな集団では、52 週時の SRI レスポンダー率はベリムマブ 200 mg-sc 群（60.0%）ではプラセボ sc 群（50.8%）に比べて高く（オッズ比 1.53、95%信頼区間：0.78～2.99）、全体集団の結果と一貫性がみられた。また、アジアだけでなく BEL112341 試験に参加した 5 つの地域［米国、米州（米国／カナダを除く）、西欧、東欧、アジア］全てにおいて、ベースライン時の SLE の疾患特性や SLE 標準治療薬の使用状況に地域間で差が認められたものの、SRI レスポンダー率はベリムマブ 200 mg-sc 群ではプラセボ sc 群に比べて高く（オッズ比 1.30～2.41）、ベリムマブ 200 mg の有効性が一貫して認められた（2.7.3.3.3.4.）。

重度の SLE flare 及びステロイドの減量

BEL112341 試験の日本人集団では、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）、ベリムマブ 200 mg 皮下投与による重度の SLE flare 発現リスクの低減効果の評価は困難であった。なお、アジア地域の集団では、重度 SLE flare が発現するリスクをベリムマブ 200 mg-sc 群ではプラセボ sc 群に比べて低下させ（ハザード比 0.50、95%信頼区間：0.23～1.09）、全体集団と一致した結果が得られた。アジアだけでなく 5 つの地域［米国、米州（米国／カナダを除く）、西欧、東欧及びアジア］の全てにおいて、ベリムマブ 200 mg による重度 SLE flare が発現するリスクの低減効果が一貫してみられた（ハザード比 0.30～0.69）（2.7.3.3.3.4.）。

また、日本人集団でステロイドの減量基準（1 日平均投与量が 40～52 週時を通してベースラインから 25%以上減量して 7.5 mg/日以下になった）に達し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）、両群間の比較は出来なかった。なお、アジア地域の集団では、ステロイド減量基準に達した被験者はベリムマブ 200 mg-sc 群では 17.3%、プラセボ sc 群では 0%であった。アジアだけでなく、米州（米国／カナダを除く）及び東欧においても、ベリムマブ 200 mg-sc 群ではステロイド減量基準に達した被験者割合がプラセボ sc 群に比べて一貫して高かった（2.7.3.3.3.4.）。日本人集団でステロイドの減量基準に達した被験者の両群間の比較は出来なかったが、52 週間のステロイド累積投与量についてはベリムマブ 200 mg-sc 群ではプラセボ sc 群に比べて数値的に少なく、全体集団と同じ傾向がみられた。ベースライン時のステロイド投与量がベリムマブ 200 mg-sc 群よりプラセボ sc 群で多かったことに留意する必要があるが、ベリムマブ 200 mg において 1 年間のステロイド投与量をプラセボに比べて減少させる傾向がみられたのは、SLE 治療における臨床的な意義があると考える。

バイオマーカー

BEL112341 試験の日本人集団でみられたベリムマブ 200 mg 皮下投与時の薬力学的反応は、全体集団の結果と全体的に一貫性がみられた。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、全体集団と一致した結果が得られた。全体集団及び日本人集団でみられた、ベリムマブ200 mg皮下投与時の薬力学的反応の一貫性については、ベリムマブの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を支持する。また、これらのバイオマーカーの変化は、静脈内投与の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、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。

ベリムマブ皮下投与の固定用量について

ベリムマブ皮下投与は、体重に関わらず固定用量（200 mg を週 1 回）で投与されるため、体重が重い被験者では軽い被験者に比べて曝露量（AUC）が低値を示す傾向が認められた（2.7.2.3.1.3.2.）。体重とSRIレスポンスとの関係をみるために、BEL112341試験では52週時のSRIレスポンダー率について体重四分位数別にサブグループ解析をした。その結果、体重が比較的重い集団（Q3、Q4）では比較的軽い集団（Q1、Q2）に比べてベリムマブ200 mg-sc群のプラセボsc群に対するSRIレスポンダー率はより高かったが、投与群とサブグループとの間に統計学的に有意な交互作用は認められなかった（2.5.4.4.5.4.）。また、母集団PK/PD解析の結果からも、ベリムマブの曝露量（Cavg）はSRIレスポンダー率への有意な予測因子ではないことが示されている（2.5.3.4.）。日本人集団では全体集団と比較して体重が軽い傾向がみられたが、体重の四分位数別のSRIレスポンダー率の違いはわずかであったことから、体重が日本人の有効性に影響を与える可能性は低いと考えられる。なお、安全性の観点からも、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ておらず（2.5.5.9.）、BEL112341試験の日本人集団においてもベリムマブ200 mgの固定用量による投与は適切であったと考える。

薬物動態に関する民族差

母集団PK最終モデルを用いて、ベリムマブ200 mgを皮下投与したときのBEL112341試験における日本人SLE患者のPKパラメータを推定した。その結果、全体集団と日本人集団でベリムマブ200 mgを皮下投与したときの各PKパラメータの分布は概ね重複しており、顕著な違いは認められなかった。従って、ベリムマブを日本人又は外国人（欧米人）に皮下投与したときのPKに民族差はないと考えられた（2.5.3.1.2.）。

日本人にベリムマブを静脈内投与した時の有効性結果からの裏付け

日本人も参加したベリムマブ静脈内投与のBEL113750試験では、全体集団（北東アジア人）において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10 mg/kg-iv群のプラセボiv群に対する優越性が検証された（オッズ比1.99、95%信頼区間：1.40～2.82、p=0.0001）。また、日本人集団でも全体集団の結果と一貫性がみられており、ベリムマブ10 mg/kg-iv群のSRIレスポンダー率はプラセボiv群に比べて高かった。また、副次評価項目である重度SLE flareの発現リスクの低減効果、ステロイドの減量効果及びバイオマーカーの薬力学的反応についても、ベリムマブ10 mg/kgの有効性が全体集団及び日本人集団で

一貫して示されている。これらの BEL113750 試験の結果については、海外で実施した BEL110751 及び BEL110752 試験の結果との一貫性もみられており、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た。なお、BEL113750 試験の全体集団（北東アジア人）及び日本人集団でみられたベリムマブ 10 mg/kg 静脈内投与の有効性結果については、BEL112341 試験の全体集団でみられたベリムマブ 200 mg 皮下投与の結果との一貫性がみられている。

日本人におけるベリムマブ 200 mg 皮下投与の有効性のまとめ

以上のとおり、BEL112341 試験の日本人集団では、主要評価項目である 52 週時の SRI レスポンダー率がベリムマブ 200 mg-sc 群に比べプラセボ sc 群で高かったが、これは両群間のベースライン時の疾患活動性の不均衡、及び日本人の被験者数が少数であったことによる偶発的な結果であると考えられる。SELENA SLEDAI スコアの改善幅をより高く設定し、より高い精度、確度で薬剤の治療効果を評価できる可能性が示唆された SRI7 及び SRI8 レスポンスでは、ベリムマブ 200 mg-sc 群のレスポンダー率がプラセボ sc 群に比べて高く全体集団と一致した結果が得られた。日本人では SLE flare の発現例が少なく発現リスク低減効果の評価は困難であったが、ステロイドを減量させる傾向は全体集団と同様にみられた。また、日本人集団でもベリムマブ 200 mg 皮下投与により、免疫グロブリン、抗 dsDNA 抗体、補体及び B 細胞の評価において予想した薬力学的反応が認められ、全試験対象集団の結果とも一致したのは重要な点である。BEL112341 試験で日本人集団より大きなコホートであるアジア人集団から得られたデータ、並びにベリムマブ 10 mg/kg 静脈内投与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、ベリムマブ 200 mg 皮下投与の臨床開発プログラムで認められた有効性は、日本人 SLE 患者でも期待できると考える。

2.5.4.5. AI の適切性、操作性及び信頼性

皮下投与の 200339 試験は、ベリムマブ投与を受けている SLE 患者を対象に AI にてベリムマブ 200 mg を皮下投与する、8 週間の非盲検、単群、反復投与試験である。

試験の主要目的は、SLE 患者がベリムマブ 200 mg を自己投与した時の AI の適切性、操作性及び信頼性を評価することであった。副次目的は、AI が実施医療機関内及び外での使用に適しているか否かを評価することであった。その他の目的は、操作やデバイス性能に関連する注射失敗の評価、AI によりベリムマブ 200 mg を投与したときの安全性及び忍容性の評価、並びに静脈内投与から皮下投与へ切替えたときのベリムマブのトラフ濃度変化の評価であった。

本試験には、合計 95 例が組み入れられ、そのうち 90 例が最初 2 回の投与を実施医療機関内で行い、87 例が 7 週時までの投与を自宅で行った。ほとんどの被験者（99%、89/90 例）が、1 週時及び 2 週時の実施医療機関内での AI による皮下投与に成功した。また、4 週時及び 8 週時の実施医療機関内での AI による自己投与にもほとんどの被験者が成功し（98%、85/87 例）、3 週時、5 週時、6 週時及び 7 週時の実施医療機関外での AI による自己投与に

成功した（93%、81/87 例）。また、8 週間の治療期において週 1 回の自己投与は合計 736 回行われ、そのうち 720 回（98%）の投与が成功であった。補助が必要な場合や誤操作が生じた場合、その後の投与時のデバイスの使用において、ほとんどの被験者は正しい使用方法を習得することができた。

以上のとおり、ベリムマブの自己投与において、AI は高い適切性、操作性及び信頼性を有するデバイスであると考えられた。

2.5.4.6. 効果の持続、耐薬性

ベリムマブの皮下投与及び静脈内投与は、臨床的に意義のある SRI レスポンスを示し、SLE flare の発現リスクを低下させ、また、血清学的異常値の改善効果（抗 dsDNA 抗体価の減少、補体値の増加）を示すことが明らかになった。ベリムマブ 200 mg 皮下投与の第 III 相試験（BEL112341 試験）において、ベリムマブは持続的な効果を発揮することが示され、SRI レスポンダー率は 16 週時から 52 週時までプラセボ sc 群と比較して有意に高かった（2.5.4.4.3.1.）。同様に、補体（C3、C4）の増加及び免疫グロブリンと抗 dsDNA 抗体価の減少が投与開始後の早い段階から認められ、補体の増加及び抗 dsDNA 抗体価の減少は 52 週時までに更なる改善がみられた（2.5.4.4.7.）。B 細胞サブセットに対するベリムマブ 200 mg の作用も、8 週時と早い段階から認められ 52 週時まで持続した。このように、ベリムマブの投与後、血清学的な改善の後に臨床的な改善効果が得られることが示された。また、BEL112341 試験では、52 週間のプラセボ対照二重盲検期の後に 24 週間のオープンラベル期が設定され、いずれの群もベリムマブ 200 mg を 24 週間皮下投与した。その結果、オープンラベル期 24 週時／終了時でも引き続き SRI レスポンスや血清学的改善効果（抗 dsDNA 抗体価の減少、補体値の増加）がみられ、ベリムマブ 200 mg の有効性が持続することが確認された（2.7.3.3.2.2.）。

ベリムマブの静脈内投与では更に長期間にわたりベリムマブを投与した試験が実施されている。BEL110751 試験では、76 週時（約 1 年半）までのプラセボを対照としたベリムマブ 10 mg/kg の有効性評価が行われており、全般的に 52 週時に示されたベリムマブの有効性及びバイオマーカーへの効果は 76 週時まで持続しており、ベリムマブの耐薬性の可能性は認められていない。また、更に長期間にわたってベリムマブの有効性を観察した非対照の長期継続投与試験［BEL112233 試験（最長で 7 年以上投与）、BEL112626 試験（最長で 11 年以上投与）］が行われており、有効性が持続することが確認されている。

以上のとおり、ベリムマブは長期投与においても治療効果が持続することが確認された。

2.5.4.7. 有効性の結論

ベリムマブ 200 mg 皮下投与の有効性は、中等度～高度の疾患活動性を有する SLE 患者を対象とした、日本人を含む国際共同第 III 相試験（BEL112341 試験）において実証された。また、静脈内投与の海外第 III 相試験（BEL110751 及び BEL110752 試験）、及び日本人を含む国際共同第 III 相試験（BEL113750 試験）で実証されたベリムマブ 10 mg/kg 静脈内投与の有効性データによって、ベリムマブ 200 mg 皮下投与の有効性が裏付けられた。ベリムマブは静脈内又は皮下のいずれで投与した場合でも臨床的ベネフィットをもたらすことが、これらの 4 つの第 III 相試験成績を通じて明らかとなった。

第 III 相試験で示された、ベリムマブ 200 mg 皮下投与の有効性プロファイルを以下にまとめる。

- ベリムマブ 200 mg の皮下投与は、SLE 標準治療を受けている SLE 患者の疾患活動性を改善させた。52 週時の SRI レスポンダー率において、ベリムマブ 200 mg のプラセボに対する優越性が検証された。SRI レスポンスの低下は投与開始 16 週後より確認され、52 週時まで持続した。この結果は、感度分析及び関連する解析において頑健性が確認され、また、静脈内投与試験の検証結果からも裏付けられた。
- 重度 SLE flare の発現リスクをベリムマブ 200 mg は有意に低下させた。プラセボと比べた発現リスクの低減効果は、静脈内投与試験と同程度であった。
- ステロイド減量基準を達成した被験者割合に統計学的有意差は示されなかったが、ベリムマブ 200 mg はステロイドの臨床的に意義のある減量効果を示す傾向がみられた。疾患活動性の改善及び SLE flare 発現の抑制により、臨床的に意義のあるステロイドの減量にもつながる。
- 筋骨格系、粘膜皮膚系、免疫系、血管系及び腎系等、SLE の様々な臓器系病変で改善を示した。
- 疾患活動性が高い SLE 患者に対して、ベリムマブはより確実に治療効果を発揮する傾向がみられた。また、既に最大限の SLE 標準治療（ステロイド、抗マラリア薬及び免疫抑制剤）を受けている患者に更なるベネフィットをもたらす可能性がある。
- ベリムマブ 200 mg 皮下投与により SLE 患者の疲労を軽減させた。FACIT-F スコアにおいて、プラセボと比べて統計学的に有意な改善を示した。
- 尿蛋白値の著明な低下及び正常化がみられ、腎炎 flare の発現率も低下した。
- 自己抗体（抗 dsDNA 抗体）価の低下及び補体値の上昇等、血清学的改善効果を 4～12 週時の早期から示した。ベリムマブ 200 mg 皮下投与でみられた一連の薬理学的反応は、静脈内投与試験の結果とも一致した。

以上のとおり、BEL112341 試験においてベリムマブ 200 mg を皮下投与（PFS を用いて自己投与）したときの有効性が、ベリムマブ 10 mg/kg 静脈内投与と同様に確認された。また、200339 試験において AI の自己投与による適切性、操作性及び信頼性も確認された。既存の標準治療でコントロール不十分な SLE 患者にとって、ベリムマブ 200 mg の PFS 及び AI による自己投与は、共に新たな治療の選択肢となりうると考える。BEL112341 試験の日本人集

団では、ベリムマブ 200 mg のプラセボに対する有効性を明確には示せなかったが、これは両群のベースライン時の疾患活動性の不均衡、及び日本人の被験者数が少数であったことが原因と考えられる。SRI レスポンスより高い精度、確度で治療効果を評価できる可能性が示唆された SRI7、SRI8 レスポンスでは、ベリムマブ 200 mg のプラセボに対する有効性が示され、全体集団と一致した結果が得られた。日本人集団より大きなアジア人集団で示されたベリムマブ 200 mg の有効性は全体集団と一貫性がみられていること、バイオマーカーでも日本人集団と全体集団とで一致した薬力学的反応が得られたこと、並びにベリムマブ 10 mg/kg 静脈内投与の BEL113750 試験の日本人集団データからも、ベリムマブ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、ベリムマブ皮下投与の臨床開発プログラムで認められたベリムマブ 200 mg 皮下投与の有効性は、日本人 SLE 患者にも期待できると考える。

2.5.5. 安全性の概括評価

2.5.5.1. 安全性の評価方法

全身性エリテマトーデス（SLE）患者に対するベリムマブ 200 mg 皮下投与の安全性は、日本も参加した、無作為化、二重盲検、プラセボ対照の国際共同第 III 相試験［BEL112341 試験（旧番号：HGS1006-C1115）］を主要な試験として評価した。また、海外で実施したベリムマブ静脈内投与時の安全性を評価した主要な 3 試験［第 II 相試験：LBSL02 試験、第 III 相試験：BEL110751 試験（旧番号：HGS1006-C1056）、BEL110752 試験（旧番号：HGS1006-C1057）］の結果を用いて、ベリムマブ皮下投与時の安全性の評価を補完した。これら海外 3 試験については、ベリムマブ静脈内投与時の安全性の評価において、10 倍用量で明らかな用量依存性はみられなかったことから、ベリムマブの 3 用量（1、4、10 mg/kg）を併合した結果を中心に記載する［静脈内反復投与対象試験（IV-CRD 試験）］。更に、オートインジェクター製剤（AI）を用いて SLE 患者が自己投与した際の安全性を評価した 200339 試験についても記載する。

BEL112341 試験（ベリムマブ 200 mg を週 1 回皮下投与）のベリムマブの曝露量は、ベリムマブ 10 mg/kg を 2 週間隔で 3 回（0、2 及び 4 週時投与）、その後 4 週間隔で静脈内投与したときの曝露量と同等になるように設定された（2.7.3.4.1.1）。ベリムマブ静脈内投与時の安全性の評価において、明らかな用量依存性はみられなかったことから、ベリムマブ皮下投与時の安全性プロファイルは、静脈内投与時の安全性プロファイルと著しい差はないと推測された。

本項では、SLE 患者にベリムマブ 200 mg（注射液 1 mL にベリムマブ 200 mg を含有）を週 1 回皮下投与したときの安全性を評価した BEL112341 試験の結果を中心に示す。また、ベリムマブ 200 mg を SLE 患者に皮下投与したときの安全性プロファイルが、ベリムマブ 10 mg/kg を SLE 患者に 4 週間毎静脈内投与したときの安全性プロファイルと同様であるかどうかの評価も示す。BEL112341 試験では、日本人に対してベリムマブ 200 mg を皮下投与したときの安全性の評価についても示す。更に、日本、韓国及び中国で SLE 患者にベリムマブ 10 mg/kg を静脈内投与したときの安全性を評価した BEL113750 試験（52 週間）における日本人集団の安全性の結果についても記載する。その他の静脈内投与試験のうち、BEL113750 試験オープンラベル期及び BEL114333 試験（BEL112341 試験を完了した日本の被験者も移行）併合、並びに静脈内長期継続投与試験 3 試験［BEL112626 試験（旧番号：LBSL99）、BEL112233 試験（旧番号：HGS1006-C1066）、BEL112234 試験（旧番号：HGS1006-C1074）］の安全性データを併合した結果（IV-LTC 試験）の安全性については、2.5.5.10.に示した。

なお、ベリムマブの皮下注用製剤は、プレフィルドシリンジ製剤（PFS）と AI の 2 種類ある。BEL112341 試験では、PFS を用いて SLE 患者が自己投与したときの安全性を評価した。200339 試験では、AI を用いて SLE 患者が自己投与したときの安全性を評価した。

ベリムマブ皮下投与の安全性の評価に用いた臨床試験を表 2.5.5-1 に示す。また、安全性の評価方法について 2.7.4.1.1.2.に、人口統計学的特性及びその他の特性は 2.7.4.1.3.に示した。

表 2.5.5-1　ベリムマブ皮下投与の安全性の評価に用いた臨床試験

試験番号 実施国 評価／参考	試験デザイン	対象患者、投与方法（被験薬、投与方法、投与経路、投与期間）	被験者数[1] 登録／完了／実施中	試験の進行状況
皮下投与（PFS）の試験				
BEL112341 （旧番号：HGS1006-C1115） 北米、中南米、欧州、アジア（日本含む） 評価	第 III 相 多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間	自己抗体陽性で疾患活動性を有する SLE 患者を対象に、ベリムマブ 200 mg 又はプラセボを 1 週間隔で 51 週時まで皮下投与する（52 週間の二重盲検期）。完了した被験者は、その後に続く 6 ヵ月間のオープンラベル期に移行し、非盲検下でベリムマブ 200 mg を皮下投与する。	二重盲検期 200 mg 群 556/463/－ プラセボ sc 群 280/214/－ オープンラベル期 200 mg-sc－ 200 mg-sc 群 456/434/－ プラセボ sc－ 200 mg-sc 群 206/191/－	完了
皮下投与（AI）の試験				
200339 米国 評価	第 IIb 相 多施設共同 非無作為化 非対照 非盲検 単群	自己抗体陽性で疾患活動性を有する SLE 患者を対象に、オートインジェクターによりベリムマブ（200 mg）を週 1 回、8 週間、大腿部又は腹部に皮下投与する。8 回のうち 4 回（1、2、4 及び 8 週来院時）は実施医療機関における観察下で投与し、他の 4 回（3、5、6 及び 7 週時）は実施医療機関外における非観察下で投与する。	95/91/－	完了
静脈内投与の試験				
LBSL02 米国、カナダ 評価	第 II 相 多施設共同 プラセボ対照 無作為化 二重盲検 並行群間	二重盲検期：疾患活動性を有する SLE 患者を対象に、ベリムマブ 1、4、10 mg/kg 又はプラセボを Day 0、14、28、その後 28 日間隔で 52 週時まで静脈内投与する。 継続投与期：ベリムマブ 10 mg/kg（又は二重盲検期で効果が認められた用量）を 28 日間隔で 76 週時まで静脈内投与する。	二重盲検期 1 mg/kg-iv 群 114/87/－ 4 mg/kg-iv 群 111/94/－ 10 mg/kg-iv 群 111/90/－ プラセボ iv 群 113/93/－ 継続投与期 345/321/－	完了
BEL110751 （旧番号：HGS1006-C1056） 欧州、北米、ラテンアメリカ 評価	第 III 相 多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間	自己抗体陽性で疾患活動性を有する SLE 患者を対象に、ベリムマブ 1、10 mg/kg 又はプラセボを Day 0、14、28、その後 28 日間隔で 72 週時まで静脈内投与する。	52 週時 1 mg/kg-iv 群 271/216/－ 10 mg/kg-iv 群 273/209/－ プラセボ iv 群 275/205/－ 76 週時 1 mg/kg-iv 群 271/199/－ 10 mg/kg-iv 群 273/191/－ プラセボ iv 群 275/186/－	完了

試験番号 実施国 評価／参考	試験デザイン	対象患者、投与方法（被験薬、投与方法、投与経路、投与期間）	被験者数[1] 登録／完了／実施中	試験の進行状況
BEL110752 （旧番号：HGS1006-C1057） アジア太平洋地域、ラテンアメリカ、東欧 評価	第 III 相 多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間	自己抗体陽性で疾患活動性を有する SLE 患者を対象に、ベリムマブ 1、10 mg/kg 又はプラセボを Day 0、14、28、その後 28 日間隔で 48 週時まで静脈内投与する。	1 mg/kg-iv 群 288/240/－ 10 mg/kg-iv 群 290/241/－ プラセボ iv 群 287/226/－	完了
BEL113750 （二重盲検期） 日本、韓国及び中国 評価	第 III 相 多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間	自己抗体陽性で疾患活動性を有する SLE 患者を対象に、ベリムマブ 10 mg/kg 又はプラセボを Day 0、14、28、その後 28 日間隔で 48 週時まで静脈内投与する。	10 mg/kg-iv 群 470/388/－ プラセボ iv 群 235/179/－	完了
長期継続投与試験				
BEL113750 試験オープンラベル期及び BEL114333 試験併合 日本、韓国及び中国 評価	第 III 相 多施設共同 非無作為化 非対照 非盲検 継続試験	BEL113750 試験の二重盲検期を完了した被験者、BEL112341 試験を完了した日本人被験者を対象に、ベリムマブ 10 mg/kg を 28 日間隔で静脈内投与する。	564/－/382	実施中 [redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ
BEL112626 （旧番号：LBSL99） 米国、カナダ 参考	第 IIb 相 多施設共同 非無作為化 非対照 非盲検 継続試験	LBSL02 試験を完了した被験者を対象に、ベリムマブ 10 mg/kg を 28 日間隔で静脈内投与する。	[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時 296/－/130 完了時 296/96/－	完了
BEL112233 （旧番号：HGS1006-C1066） 米国 参考	第 IIIb 相 多施設共同 非無作為化 非対照 非盲検 継続試験	BEL110751 試験を完了した米国の被験者を対象に、ベリムマブ 10 mg/kg を 28 日間隔で静脈内投与する。	[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時 268/－/170 完了時 268/140/－	完了
BEL112234 （旧番号：HGS1006-C1074） カナダ、欧州、ロシア、ラテンアメリカ及びアジア太平洋地域 参考	第 IIIb 相 多施設共同 非無作為化 非対照 非盲検 継続試験	BEL110751 試験を完了した米国以外の被験者、BEL110752 試験を完了した被験者を対象に[2]、ベリムマブ 10 mg/kg を 28 日間隔で静脈内投与する。	735/209/173	実施中 [redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ

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

2.5.5.2. ベリムマブ皮下投与時の安全性を検討した臨床試験

2.5.5.2.1. 治験薬の曝露

2.5.5.2.1.1. 被験者の内訳

BEL112341 試験

二重盲検期（52 週）

BEL112341 試験の二重盲検期（52 週）の安全性の解析は、無作為化された 839 例のうち治験薬の投与を 1 回以上受けた 836 例（プラセボ sc 群 280 例、200 mg-sc 群 556 例）を対象とした［Intention-to-treat（ITT）集団］。日本人は 29 例（プラセボ sc 群 16 例、200 mg-sc 群 13 例）が無作為化され、治験薬の投与を受けた。

被験者の大部分（81.0%）が 52 週間の試験を完了した。52 週間の試験完了前に試験中止に至った被験者の割合は、200 mg-sc 群（16.7%）に比べてプラセボ sc 群（23.6%）で高かった。最も多かった中止理由は両投与群ともに有害事象（プラセボ sc 群 8.9%、200 mg-sc 群 7.2%）であった（表 2.5.5-2）。

全体集団は、200 mg-sc 群とプラセボ sc 群に 2:1 の比で無作為化されたが、国毎に層別化しなかったため、日本人集団ではプラセボ sc 群に多く割り付けられた。なお、日本で組み入れられた被験者のうち、プラセボ sc 群に割り付けられた 1 例は「アラスカ先住民又はアメリカインディアン」であったため、日本人集団に含めなかった。

日本人集団の 200 mg-sc 群の 3 例が 52 週間の試験完了前に試験を中止した。中止理由は、有害事象、病勢進行／有効性欠如及びその他であった。

表 2.5.5-2 被験者の内訳：52 週（BEL112341 試験日本人集団／全体集団、ITT 集団）

	日本人集団			全体集団		
	プラセボ sc 群 N=16 n (%)	200 mg-sc 群 N=13 n (%)	合計 N=29 n (%)	プラセボ sc 群 N=280 n (%)	200 mg-sc 群 N=556 n (%)	合計 N=836 n (%)
52 週間の二重盲検期を完了	16 (100.0)	10 (76.9)	26 (89.7)	214 (76.4)	463 (83.3)	677 (81.0)
52 週間の二重盲検期中に中止	0	3 (23.1)	3 (10.3)	66 (23.6)	93 (16.7)	159 (19.0)
有害事象	0	1 (7.7)	1 (3.4)	25 (8.9)	40 (7.2)	65 (7.8)
被験者の希望	0	0	0	15 (5.4)	12 (2.2)	27 (3.2)
病勢進行／有効性欠如	0	1 (7.7)	1 (3.4)	10 (3.6)	15 (2.7)	25 (3.0)
その他	0	1 (7.7)	1 (3.4)	4 (1.4)[1]	14 (2.5)[1]	18 (2.2)
追跡不能	0	0	0	2 (0.7)	6 (1.1)	8 (1.0)
治験実施計画書からの逸脱	0	0	0	3 (1.1)	4 (0.7)	7 (0.8)
治験責任医師による判断	0	0	0	5 (1.8)	1 (0.2)	6 (0.7)
服薬不遵守	0	0	0	2 (0.7)	1 (0.2)	3 (0.4)

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 1.4, BEL112341 (Japan) Table 1001.04

1. プラセボ sc 群 1 例 (0.4%)、200 mg-sc 群の 6 例(1.1%)は妊娠のため中止した。

オープンラベル期

BEL112341 試験のオープンラベル期における安全性の解析は、二重盲検期を完了した 677 例のうちオープンラベル期に移行し治験薬の投与を 1 回以上受けた 662 例［プラセボ群からベリムマブ 200 mg 群（プラセボ sc－200 mg-sc 群）206 例、ベリムマブ 200 mg 群からベリムマブ 200 mg 群（200 mg-sc－200 mg-sc 群）456 例］を対象とした（ITT 集団）。日本人は 26 例（プラセボ sc－200 mg-sc 群 16 例、200 mg-sc－200 mg-sc 群 10 例）がオープンラベル期に移行し治験薬の投与を 1 回以上受けた（表 2.5.5-3）。

大部分の被験者（94.4%）が 24 週のオープンラベル期を完了した。中止例は、プラセボ sc－200 mg-sc 群（7.3%）が 200 mg-sc－200 mg-sc 群（4.8%）より多かった。両群共に最も多かった中止理由は有害事象であった。全ての日本人（100.0%）が 24 週のオープンラベル期を完了した（表 2.5.5-3）。

表 2.5.5-3　被験者の内訳：オープンラベル期（BEL112341 試験日本人集団／全体集団、ITT 集団）

	日本人集団			全体集団 [1]		
	プラセボ sc－200 mg-sc 群 N=16 n (%)	200 mg-sc－200 mg-sc 群 N=10 n (%)	合計 N=26 n (%)	プラセボ sc－200 mg-sc 群 N=206 n (%)	200 mg-sc－200 mg-sc 群 N=456 n (%)	合計 N=662 n (%)
24 週間のオープンラベル期完了	16 (100.0)	10 (100.0)	26 (100.0)	191 (92.7)	434 (95.2)	625 (94.4)
24 週間のオープンラベル期完了前に試験中止	0	0	0	15 (7.3)	22 (4.8)	37 (5.6)
有害事象	0	0	0	5 (2.4)	13 (2.9)	18 (2.7)
その他	0	0	0	4 (1.9)[2]	3 (0.7)[2]	7 (1.1)[2]
被験者の希望	0	0	0	4 (1.9)	1 (0.2)	5 (0.8)
病勢進行／有効性欠如	0	0	0	1 (0.5)	3 (0.7)	4 (0.6)
追跡不能	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.3)
治験実施計画書からの逸脱	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
治験責任医師による判断	0	0	0	0	0	0

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 11.1, Table 1011.01

1. 200 mg-sc－200 mg-sc 群の 1 例（US062-000003）は、CRF の study completion のページでは有害事象による中止と記録されているが、治験薬の投与中止に至った有害事象の集計には含まれていない（当該有害事象は二重盲検期に発現したが、オープンラベル期開始までに治験薬の投与を中止していないため）。

2. プラセボ sc－200 mg-sc 群 3 例(1.5%)、200 mg-sc－200 mg-sc 群 1 例(0.2%)の計 4 例（0.6%）は妊娠のため中止した。

反復投与対照試験（CRD 試験）

CRD 試験には、BEL112341 試験、IV-CRD 試験、BEL112341 試験と IV-CRD 試験を併合した試験（IV/SC-CRD 試験）の安全性データが含まれる。

IV-CRD 試験の安全性の解析は、LBSL02 試験、BEL110751 試験、BEL110752 試験のいずれかに組入れられ治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者（プラセボ iv 群 675 例、ベリムマブ iv 併合群 1458 例）を対象とした［Modified Intention-to-Treat（MITT）集団］。

IV/SC-CRD 試験において 52 週間の試験を完了した被験者の割合は、プラセボ iv+sc 併合群 77.3%（738/955 例）、ベリムマブ iv+sc 併合群 81.4%（1640/2014 例）であった。この割

合は、BEL112341 試験と同程度であり、IV-CRD 試験とも差は認められなかった（表 2.5.5-4）。

IV/SC-CRD 試験の試験中止例の割合は、プラセボ iv+sc 併合群（22.7%）がベリムマブ iv+sc 併合群（18.6%）より若干高かった。プラセボ群での試験中止例の割合は BEL112341 試験（プラセボ sc 群 23.6%、200 mg-sc 群 16.7%）が IV-CRD 試験（プラセボ iv 群 22.4%、ベリムマブ iv 併合群 19.3%）より若干高かった。試験中止例の割合がプラセボ群とベリムマブ群で開き始めた時期は、IV-CRD 試験（約 26 週時）と比較して BEL112341 試験（約 10 週時）の方が若干早かった。IV/SC-CRD 試験において最も多かった中止理由は、有害事象（プラセボ iv+sc 併合群 6.8%、ベリムマブ iv+sc 併合群 6.1%）、次いで被験者の希望（プラセボ iv+sc 併合群 5.4%、ベリムマブ iv+sc 併合群 3.6%）、病勢進行／有効性欠如（プラセボ iv+sc 併合群 4.4%、ベリムマブ iv+sc 併合群 3.4%）であった。

表 2.5.5-4　被験者の内訳：52 週（CRD 試験、ITT 集団）

	IV-CRD 試験		BEL112341 試験		IV/SC-CRD 試験	
	プラセボ iv 群 N=675 n (%)	ベリムマブ iv 併合群 N=1458 n (%)	プラセボ sc 群 N=280 n (%)	200 mg-sc 群 N=556 n (%)	プラセボ iv+sc 併合群 N=955 n (%)	ベリムマブ iv+sc 併合群 N=2014 n (%)
52 週間の二重盲検期完了	524 (77.6)	1177 (80.7)	214 (76.4)	463 (83.3)	738 (77.3)	1640 (81.4)
52 週間の二重盲検期完了前に中止	151 (22.4)	281 (19.3)	66 (23.6)	93 (16.7)	217 (22.7)	374 (18.6)
被験者の希望	37 (5.5)	61 (4.2)	15 (5.4)	12 (2.2)	52 (5.4)	73 (3.6)
有害事象	40 (5.9)	83 (5.7)	25 (8.9)	40 (7.2)	65 (6.8)	123 (6.1)
病勢進行／有効性欠如	32 (4.7)	53 (3.6)	10 (3.6)	15 (2.7)	42 (4.4)	68 (3.4)
服薬不遵守	9 (1.3)	14 (1.0)	2 (0.7)	1 (0.2)	11 (1.2)	15 (0.7)
追跡不能	7 (1.0)	19 (1.3)	2 (0.7)	6 (1.1)	9 (0.9)	25 (1.2)
治験実施計画書からの逸脱	12 (1.8)	12 (0.8)	3 (1.1)	4 (0.7)	15 (1.6)	16 (0.8)
治験責任医師の判断	5 (0.7)	11 (0.8)	5 (1.8)	1 (0.2)	10 (1.0)	12 (0.6)
その他	9 (1.3)	28 (1.9)	4 (1.4)	14 (2.5)	13 (1.4)	42 (2.1)

Data Source: SC-ISS (CRD) Table 1.2

200339 試験

200339 試験の安全性の解析は、ベリムマブ 200 mg の皮下投与を 1 回以上受けた 95 例を対象とした（ITT 集団）。そのうち 91 例（96%）が試験を完了し、4 例（4%）が試験を中止した。試験中止理由は、4 例中 3 例が有害事象であった。

表 2.5.5-5　被験者の内訳：（200339 試験、ITT 集団）

	合計 N=95 n (%)
完了	91 (96)
試験中止	4 (4)
中止の理由	
有害事象	3 (3)
追跡不能	1 (1)

Data Source: 200339 CSR Table 1.4

2.5.5.2.1.2.　治験薬の曝露

BEL112341 試験

二重盲検期（52 週）

BEL112341 試験の二重盲検期（52 週）において、治験薬の曝露状況は両投与群で同様であった。曝露期間の中央値は、プラセボ sc 群 364.0 日（範囲 7～391 日）、200 mg-sc 群 364.0 日（範囲 7～378 日）であった。投与回数は、37～51 回（27.6%）又は 51 回超（57.1%）の被験者が多かった。また、両群共に被験者の多くは投与を遵守した。服薬遵守率は、プラセボ sc 群 96.35%、200 mg-sc 群 96.42%であった（表 2.7.4.1-9）。

BEL112341 試験において、曝露期間の中央値は、日本人集団、全体集団ともに 364.0 日で同じであった。曝露期間の平均値は、日本人集団（346.1 日）が全体集団（326.1 日）より僅かに長かった。日本人集団の曝露期間（平均値）は、プラセボ sc 群（364.1 日）が 200 mg-sc 群（323.8 日）より長かった。これは日本人集団における中止例がプラセボ sc 群（0/16 例）より 200 mg-sc 群で多かった（3/13 例）ためである。日本人集団では、37～51 回（31.0%）又は 51 回超（58.6%）の投与を行った。投与遵守率の平均値は日本人集団、全体集団とも高かった（95%以上）（表 2.7.4.1-10）。

オープンラベル期

BEL112341 試験のオープンラベル期において、治験薬の曝露状況は両群間で同様であった。曝露期間の中央値は、プラセボ sc－200 mg-sc 群が 168.0 日（範囲 7～185 日）、200 mg-sc－200 mg-sc 群が 168.0 日（範囲 14～192 日）であった。両群共に服薬遵守率は高かった（97.39%）。服薬遵守率は、プラセボ sc－200 mg-sc 群 96.91%、200 mg-sc－200 mg-sc 群 97.61%であった。

BEL112341 試験のオープンラベル期の日本人における治験薬の曝露状況は両群間で同様であった。曝露期間の中央値は、プラセボ sc－200 mg-sc 群が 168.0 日（範囲 167～175 日）、200 mg-sc－200 mg-sc 群が 168.0 日（範囲 166～170 日）であった。両群共に被験者の大部分（97.75%）は服薬を遵守した。服薬遵守率は、プラセボ sc－200 mg-sc 群 98.71%、200 mg-sc－200 mg-sc 群 96.23%であった。

CRD 試験

IV/SC-CRD 試験の曝露期間の中央値は、プラセボ iv+sc 併合群 364.0 日（範囲 7～437 日）、ベリムマブ iv+sc 併合群 364.0 日（範囲 7～450 日）であった。また、IV-CRD 試験（曝露期

間の中央値：プラセボ iv 群 369.0 日、ベリムマブ iv 併合群 371.0 日）と BEL112341 試験（曝露期間の中央値：プラセボ sc 群 364.0 日、200 mg-sc 群 364.0 日）に曝露期間の差は認められなかった（表 2.7.4.1-13）。

200339 試験

200339 試験における 200 mg-sc 群の曝露期間の中央値は 56.0 日（範囲 14～60 日）であった。被験者の大部分（91/95 例、96%）は、本試験の 8 週時までに 7～8 回の投与を行った。これよりも投与回数が少なかったのは 4 例（4%）で、大部分の被験者（98.2%）は、治験薬の投与遵守が確認された（表 2.7.4.1-14）。

2.5.5.3. 有害事象

2.5.5.3.1. 比較的よく見られた有害事象

2.5.5.3.1.1. BEL112341 試験

2.5.5.3.1.1.1. 有害事象の概略

二重盲検期（52 週）

BEL112341 試験の二重盲検期（52 週）における有害事象が発現した被験者の割合は、プラセボ sc 群 84.3%、200 mg-sc 群 80.8%であった。重篤な有害事象及び重度の有害事象が発現した被験者の割合は、200 mg-sc 群よりプラセボ sc 群が高かった（表 2.5.5-6）。

日本人集団において、有害事象が発現した被験者の割合は、200 mg-sc 群（12 例、92.3%）がプラセボ sc 群（13 例、81.3%）より僅かに高かった。大部分の有害事象は軽度又は中等度であった。日本人集団の症例数が少なく、1 例あたりの発現割合が 5%超となることを考慮すると、有害事象の発現割合は、両投与群で同程度と考えられた。日本人集団で死亡の報告はなかった（表 2.5.5-6）。

表 2.5.5-6 有害事象の概要：52 週（BEL112341 試験日本人集団／全体集団、ITT 集団）

	日本人集団		全体集団	
	プラセボ sc 群 N=16 n (%)	200 mg-sc 群 N=13 n (%)	プラセボ sc 群 N=280 n (%)	200 mg-sc 群 N=556 n (%)
有害事象発現例数	13 (81.3)	12 (92.3)	236 (84.3)	449 (80.8)
治験薬との因果関係がある有害事象	7 (43.8)	6 (46.2)	73 (26.1)	173 (31.1)
重篤な有害事象	2 (12.5)	2 (15.4)	44 (15.7)	60 (10.8)
重度の有害事象	0	1 (7.7)	40 (14.3)	55 (9.9)
重篤及び／又は重度の有害事象	2 (12.5)	2 (15.4)	59 (21.1)	82 (14.7)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	1 (7.7)	25 (8.9)	40 (7.2)
死亡	0	0	2 (0.7)	3 (0.5)

Data Source: BEL112341 (Japan) Table 1003.02, BEL112341 CSR (DB) Table 3.2
注：全ての患者は標準的な SLE 治療を受けていた。
注：ベリムマブ投与後の有害事象を集計した。
注：重度の有害事象は Grade3（重度）及び Grade 4（生命を脅かす）を集計した。

なお、BEL113750 試験の日本人集団において、有害事象が発現した被験者の割合は、プラセボ iv 群 90.5%、10 mg/kg-iv 群 100.0%であり、これは BEL112341 試験の日本人集団での割合よりやや高かった。

オープンラベル期

BEL112341 試験のオープンラベル期に有害事象が発現した被験者の割合は 49.2%で、プラセボ sc－200 mg-sc 群（51.5%）と 200 mg-sc－200 mg-sc 群（48.2%）で同程度であった（表 2.5.5-7）。

日本人集団において、有害事象が発現した被験者の割合は 65.4%で、プラセボ sc－200 mg-sc 群 75.0%、200 mg-sc－200 mg-sc 群 50.0%であった。日本人集団の症例数が少なく、1 例あたりの発現割合がプラセボ sc－200 mg-sc 群で約 6%、200 mg-sc－200 mg-sc 群で約 10%、合計で約 4%となることに留意する必要がある。

表 2.5.5-7　有害事象の概要：
オープンラベル期（BEL112341 試験日本人集団／全体集団、ITT 集団）

	日本人集団			全体集団 [1]		
	プラセボ sc－200 mg-sc 群 N=16 n (%)	200 mg-sc－200 mg-sc 群 N=10 n (%)	合計 N=26 n (%)	プラセボ sc－200 mg-sc 群 N=206 n (%)	200 mg-sc－200 mg-sc 群 N=456 n (%)	合計 N=662 n (%)
有害事象発現例数	12 (75.0)	5 (50.0)	17 (65.4)	106 (51.5)	220 (48.2)	326 (49.2)
治験薬との因果関係がある有害事象	6 (37.5)	3 (30.0)	9 (34.6)	26 (12.6)	58 (12.7)	84 (12.7)
重篤な有害事象	0	0	0	14 (6.8)	25 (5.5)	39 (5.9)
重度の有害事象	0	0	0	9 (4.4)	17 (3.7)	26 (3.9)
重篤及び／又は重度の有害事象	0	0	0	17 (8.3)	30 (6.6)	47 (7.1)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0	5 (2.4)	12 (2.6)	17 (2.6)
死亡	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.3)

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 13.1, Table 1013.01
注：重度の有害事象は Grade3（重度）及び Grade 4（生命を脅かす）を集計した。
注：オープンラベル期におけるベリムマブ投与後の有害事象を集計した。
1. 200 mg-sc－200 mg-sc 群の 1 例（US062-000003）は、CRF の study completion のページでは有害事象による中止と記録されているが、治験薬の投与中止に至った有害事象の集計には含まれていない（当該有害事象は二重盲検期に発現したが、オープンラベル期開始までに治験薬の投与を中止していないため）。

2.5.5.3.1.1.2.　有害事象の SOC

二重盲検期（52 週）

BEL112341 試験の二重盲検期（52 週）において、いずれかの群で発現割合が 20%超であった SOC は、「感染症および寄生虫症」（プラセボ sc 群 56.8%、200 mg-sc 群 55.4%、以下同順）、「胃腸障害」（24.3%、22.5%）、「筋骨格系および結合組織障害」（23.6%、22.3%）であった。200 mg-sc 群で見られた有害事象の発現割合は、いずれの SOC においてもプラセボ sc 群と同程度もしくは低かった。両群間で発現割合に顕著な差がみられた SOC

は、「皮膚および皮下組織障害」（21.4%、14.4%）及び「精神障害」（11.4%、6.3%）であった（表 2.5.5-8）。

日本人集団では、大部分の SOC における発現割合は、プラセボ sc 群が 200 mg-sc 群より 2 倍以上高かった。「傷害、中毒および処置合併症」の発現割合がプラセボ sc 群より 200 mg-sc 群で 2 倍以上高かった。これは例数が少ない投与群間を比較したためと考えられる。

最も多く見られた有害事象の SOC は、日本人集団及び全体集団ともに「感染症および寄生虫症」であり、その発現割合は、日本人集団及び全体集団ともにプラセボ sc 群より 200 mg-sc 群が低かった。全体集団において、SOC の「皮膚および皮下組織障害」（プラセボ sc 群 21.4%、200 mg-sc 群 14.4%）及び「精神障害」（プラセボ sc 群 11.4%、200 mg-sc 群 6.3%）の発現割合がプラセボ sc 群で高い傾向がみられた。この傾向は日本人集団でも同様であった（表 2.5.5-8）。

表 2.5.5-8　有害事象の SOC：52 週（BEL112341 試験日本人集団／全体集団、ITT 集団）

SOC	日本人集団		全体集団	
	プラセボ sc 群 N=16 n (%)	200 mg-sc 群 N=13 n (%)	プラセボ sc 群 N=280 n (%)	200 mg-sc 群 N=556 n (%)
有害事象発現例数	13 (81.3)	12 (92.3)	236 (84.3)	449 (80.8)
感染症および寄生虫症	10 (62.5)	7 (53.8)	159 (56.8)	308 (55.4)
胃腸障害	6 (37.5)	2 (15.4)	68 (24.3)	125 (22.5)
筋骨格系および結合組織障害	2 (12.5)	1 (7.7)	66 (23.6)	124 (22.3)
神経系障害	6 (37.5)	3 (23.1)	53 (18.9)	111 (20.0)
皮膚および皮下組織障害	8 (50.0)	3 (23.1)	60 (21.4)	80 (14.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (6.3)	2 (15.4)	43 (15.4)	96 (17.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (25.0)	1 (7.7)	48 (17.1)	81 (14.6)
臨床検査	1 (6.3)	0	34 (12.1)	58 (10.4)
傷害、中毒および処置合併症	2 (12.5)	4 (30.8)	35 (12.5)	56 (10.1)
血液およびリンパ系障害	2 (12.5)	0	24 (8.6)	53 (9.5)
精神障害	2 (12.5)	0	32 (11.4)	35 (6.3)
腎および尿路障害	0	1 (7.7)	25 (8.9)	38 (6.8)
生殖系および乳房障害	0	2 (15.4)	18 (6.4)	42 (7.6)
眼障害	2 (12.5)	0	21 (7.5)	37 (6.7)
代謝および栄養障害	1 (6.3)	0	21 (7.5)	32 (5.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (7.7)	9 (3.2)	15 (2.7)
耳および迷路障害	2 (12.5)	1 (7.7)	7 (2.5)	13 (2.3)
内分泌障害	0	1 (7.7)	3 (1.1)	8 (1.4)
肝胆道系障害	1 (6.3)	0	3 (1.1)	8 (1.4)

Data Source: BEL112341 (Japan) Table 1003.04, BEL112341 CSR (DB) Table 3.3
MedDRA 17.1/J 17.1
注：全ての患者は標準的な SLE 治療を受けていた。
注：ベリムマブ投与後の有害事象を集計した。

なお、BEL113750 試験の日本人集団において、最も多く見られた有害事象の SOC は、いずれの群でも、「感染症および寄生虫症」（プラセボ iv 群 66.7%、10 mg/kg-iv 群 84.6%）で

あり、次いで多かったのは「胃腸障害」の有害事象であった（プラセボ iv 群 47.6%、10 mg/kg-iv 群 46.2%）。

オープンラベル期

BEL112341 試験のオープンラベル期において発現割合が 10%超であった SOC は、「感染症および寄生虫症」（28.7%）であった。

日本人集団において発現割合が 10%超であった SOC は、「感染症および寄生虫症」（50.0%）、「皮膚および皮下組織障害」（26.9%）、「神経系障害」（19.2%）、胃腸障害（11.5%）であった（表 2.5.5-9）。

表 2.5.5-9　有害事象の SOC：

オープンラベル期（BEL112341 試験日本人集団／全体集団、ITT 集団）

SOC	日本人集団			全体集団		
	プラセボ sc－200 mg-sc 群 N=16 n (%)	200 mg-sc－200 mg-sc 群 N=10 n (%)	合計 N=26 n (%)	プラセボ sc－200 mg-sc 群 N=206 n (%)	200 mg-sc－200 mg-sc 群 N=456 n (%)	合計 N=662 n (%)
有害事象発現例数	12 (75.0)	5 (50.0)	17 (65.4)	106 (51.5)	220 (48.2)	326 (49.2)
感染症および寄生虫症	10 (62.5)	3 (30.0)	13 (50.0)	61 (29.6)	129 (28.3)	190 (28.7)
皮膚および皮下組織障害	7 (43.8)	0	7 (26.9)	20 (9.7)	20 (4.4)	40 (6.0)
神経系障害	4 (25.0)	1 (10.0)	5 (19.2)	20 (9.7)	26 (5.7)	46 (6.9)
胃腸障害	1 (6.3)	2 (20.0)	3 (11.5)	14 (6.8)	41 (9.0)	55 (8.3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (6.3)	1 (10.0)	2 (7.7)	19 (9.2)	36 (7.9)	55 (8.3)
眼障害	1 (6.3)	1 (10.0)	2 (7.7)	1 (0.5)	10 (2.2)	11 (1.7)
耳および迷路障害	1 (6.3)	1 (10.0)	2 (7.7)	1 (0.5)	8 (1.8)	9 (1.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (6.3)	0	1 (3.8)	14 (6.8)	25 (5.5)	39 (5.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (6.3)	0	1 (3.8)	9 (4.4)	22 (4.8)	31 (4.7)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (10.0)	1 (3.8)	9 (4.4)	20 (4.4)	29 (4.4)
血液およびリンパ系障害	1 (6.3)	0	1 (3.8)	5 (2.4)	10 (2.2)	15 (2.3)
生殖系および乳房障害	0	1 (10.0)	1 (3.8)	5 (2.4)	7 (1.5)	12 (1.8)
精神障害	1 (6.3)	0	1 (3.8)	3 (1.5)	8 (1.8)	11 (1.7)

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 13.2, Table 1013.03
MedDRA 18.0/J 18.0
注：オープンラベル期におけるベリムマブ投与後の有害事象のみを集計した。

2.5.5.3.1.1.3.　よく見られた有害事象

二重盲検期（52 週）

BEL112341 試験の二重盲検期（52 週）における有害事象の発現割合は、プラセボ sc 群 84.3%、200 mg-sc 群 80.8%であった。よく見られた有害事象（PT）（いずれかの投与群で 5%以上）のうち、200 mg-sc 群での発現割合がプラセボ sc 群と比較して 1%以上高かった有害事象は、頭痛（プラセボ sc 群 9.3%、200 mg-sc 群 10.3%、以下同順）、細菌性尿路感染（6.4%、7.6%）、関節痛（3.9%、5.8%）であった。一方、200 mg-sc 群よりプラセボ sc 群で

発現割合が 1%以上高かった有害事象は、鼻咽頭炎（7.9%、6.8%）、悪心（7.9%、6.8%）、咳嗽（6.8%、4.0%）、不眠症（7.1%、3.2%）であった。発現割合の高かった有害事象について、両群間で臨床的に問題となる差異は認められなかった（表 2.7.4.2-9）。

BEL112341 試験の日本人集団における有害事象（PT）の発現割合は、プラセボ sc 群 81.3%（13 例 97 件）、200 mg-sc 群 92.3%（12 例 40 件）であり、両群間で有害事象の発現割合に不均等がみられたが、これは各群の例数が少ないことにより、1 例あたりの発現割合が高く（6〜8%）なってしまうことによるものであった。日本人集団においてよく見られた有害事象（上位 3 事象）は、鼻咽頭炎（プラセボ sc 群 5 例 31.3%、200 mg-sc 群 3 例 23.1%、以下同順）、頭痛（5 例 31.3%、1 例 7.7%）、上気道感染（2 例 12.5%、2 例 15.4%）であった。これら有害事象の発現割合は、プラセボ sc 群と 200 mg-sc 群で同程度又は 200 mg-sc 群で低かった。上記以外でいずれかの群で 3 例以上に見られた事象は挫傷（0 例、3 例）、ざ瘡（3 例、0 例）のみであった（表 2.7.4.2-10）。

BEL112341 試験の日本人集団において、プラセボ sc 群及び 200 mg-sc 群共に鼻咽頭炎の発現割合は高く、全体集団においても鼻咽頭炎の発現割合は高かった。日本人集団において、一部の有害事象の発現割合に不均等がみられたが、これは日本人集団の例数が少なかったことに起因するものと考えられた。発現割合の高かった有害事象について、日本人集団と全体集団間で臨床的に問題となる人種差による明確なシグナルはなかった。

なお、BEL113750 試験の日本人集団において、プラセボ iv 群よりも 10 mg/kg-iv 群で多く見られた（10%以上）有害事象（PT）は、鼻咽頭炎（プラセボ iv 群 42.9%、10 mg/kg-iv 群 56.4%）、悪心（プラセボ iv 群 4.8%、10 mg/kg-iv 群 17.9%）、高血圧、口腔ヘルペス、回転性めまい（いずれもプラセボ iv 群 0%、10 mg/kg-iv 群 10.3%）であった。10 mg/kg-iv 群よりもプラセボ iv 群で多く見られた有害事象は不眠症、鉄欠乏性貧血（いずれもプラセボ iv 群 14.3%、10 mg/kg-iv 群 2.6%）であった。

オープンラベル期

BEL112341 試験のオープンラベル期において、よく見られた有害事象（PT）（いずれかの群で 3%以上）は、ウイルス性上気道感染（プラセボ sc－200 mg-sc 群 4.4%、200 mg-sc－200 mg-sc 群 3.7%、以下同順）、関節痛（3.4%、2.4%）、細菌性尿路感染（1.0%、3.3%）、鼻咽頭炎（4.4%、1.5%）であった（表 2.7.4.2-11）。よく見られた有害事象について、両群間で臨床的に問題となる差異は認められなかった。また、いずれの群において被験者の 5%以上にみられた有害事象はなかった。

日本人集団においてよく見られた有害事象（PT）（2 例以上）は、鼻咽頭炎（4 例）、頭痛（4 例）、口腔ヘルペス（2 例）、ウイルス性上気道感染（2 例）、ざ瘡（2 例）、湿疹（2 例）、回転性めまい（2 例）であった（表 2.7.4.2-12）。

2.5.5.3.1.1.4. 治験薬との因果関係がある有害事象

二重盲検期（52 週）

BEL112341 試験の二重盲検期（52 週）において治験薬との因果関係がある有害事象は、プラセボ sc 群で 26.1%、200 mg-sc 群で 31.1%にみられた。最も発現割合の高かった治験薬

との因果関係がある有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」（プラセボ sc 群 18.9%、200 mg-sc 群 18.7%、以下同順）であった。プラセボ sc 群より 200 mg-sc 群で発現割合が高かった（1%以上）治験薬投与との因果関係がある SOC は、「一般・全身障害および投与部位の状態」（3.6%、6.3%）、「血液およびリンパ系障害」（2.1%、3.1%）であった。最も発現割合が高かった治験薬との因果関係がある有害事象（PT）は、帯状疱疹（3.2%、2.2%）であった。治験薬と関連のある有害事象のほとんどにおいて、200 mg-sc 群における発現割合はプラセボ sc 群と同程度もしくは低かった。プラセボ sc 群より 200 mg-sc 群で発現割合が高かった（1%以上）有害事象（PT）は、ウイルス性上気道感染（1.4%、2.9%）、細菌性尿路感染（1.4%、2.7%）、鼻咽頭炎（1.4%、2.3%）、注射部位疼痛（0.4%、1.6%）、注射部位紅斑（0%、1.6%）、好中球減少症（0%、1.1%）であった（表 2.7.4.2-13）。治験薬との因果関係がある有害事象について、全般的に両群間で臨床的に問題となる差異は認められなかった。

治験薬との因果関係がある有害事象の発現割合は、日本人集団及び全体集団ともにプラセボ sc 群と 200 mg-sc 群とで同程度であった。治験薬との因果関係がある有害事象の発現割合は日本人集団（プラセボ sc 群 43.8%、200 mg-sc 群 46.2%、以下同順）が全体集団（26.1%、31.1%）より高かった。

日本人集団において 2 例以上に発現した治験薬との因果関係がある有害事象（PT）は、細菌性膀胱炎（2 例 12.5%、1 例 7.7%）、鼻咽頭炎（1 例 6.3%、2 例 15.4%）、上気道感染（1 例 6.3%、2 例 15.4%）であった（表 2.7.4.2-14）。治験薬との因果関係がある有害事象について、全般的に両群間で臨床的に問題となる差異は認められなかった。

なお、BEL113750 試験の日本人集団において、治験薬との因果関係がある有害事象の発現割合は 10 mg/kg-iv 群（48.7%）がプラセボ iv 群（23.8%）よりも高かった。しかし、2 例以上に発現した事象は少なかった。日本人集団において、最も多く発現した治験薬との因果関係がある有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」の事象であった。

オープンラベル期

BEL112341 試験のオープンラベル期において、治験薬との因果関係がある有害事象は 12.7%にみられ、両群間で同様であった［プラセボ sc－200 mg-sc 群（12.6%）、200 mg-sc－200 mg-sc 群（12.7%）］。治験薬との因果関係がある有害事象の大部分は 1%未満の発現であり、発現割合が高かった有害事象は、細菌性尿路感染（1.2%）、ウイルス性上気道感染（1.1%）であった（表 2.7.4.2-15）。治験薬との因果関係がある有害事象について、全般的に両群間で臨床的に問題となる差異は認められなかった。

日本人集団において因果関係がある有害事象は 9 例（34.6%）［プラセボ sc－200 mg-sc 群 6 例（37.5%）、200 mg-sc－200 mg-sc 群 3 例（30.0%）］にみられた。最も発現割合が高かった有害事象は、頭痛 2 例（7.7%）であった（表 2.7.4.2-16）。

2.5.5.3.1.1.5. 重度の有害事象

二重盲検期（52 週）

BEL112341 試験の二重盲検期（52 週）に見られた有害事象のほとんどは、軽度（プラセボ sc 群 36.8%、200 mg-sc 群 38.5%、以下同順）又は中等度（33.2%、32.4%）であった。二重盲検期にみられた重度（Grade 3 又は 4）の有害事象の発現割合はプラセボ sc 群 14.3%、200 mg-sc 群 9.9%であった。最も発現割合が高かった重度の有害事象の SOC は、「腎および尿路障害」（3.2%、2.0%）であった（表 2.7.4.2-17）。200 mg-sc 群における重度の有害事象の発現割合は、「筋骨格系および結合組織障害」（0.4%、1.1%）及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（0%、0.9%）を除きプラセボ sc 群と同程度か低かった。

いずれかの群で 1%超に認められた重度の有害事象（PT）は、ループス腎炎（1.1%、1.1%）、蛋白尿（1.1%、0.2%）、全身性エリテマトーデス皮疹（1.1%、0.2%）及び血小板減少症（1.1%、0%）であった。重度の有害事象について、両群間で臨床的に問題となる差異は認められなかった。

日本人集団においてみられた重度の有害事象は、200 mg-sc 群にみられた 1 例のみ（子宮内膜癌）であり、治験責任医師は治験薬との因果関係を多分関連なしと判断した。

なお、BEL113750 試験の日本人集団において、有害事象の多くは軽度又は中等度であり、重度の有害事象の発現割合は 18%以下であった。日本人集団では、重度の有害事象の発現割合はプラセボ iv 群よりも 10 mg/kg-iv 群で高かったが、個々の重度の有害事象で 2 例以上に発現したものはなく、日本人集団に特有の懸念は認められなかった。

オープンラベル期

BEL112341 試験のオープンラベル期にみられた有害事象のほとんどは軽度又は中等度で、重度の有害事象の発現割合は 3.9%（26/662 例）であった。最も発現割合が高かった重度の有害事象の SOC は、「血液およびリンパ系障害」（0.9%）、「感染症および寄生虫症」（0.9%）、「腎および尿路障害」（0.9%）であった（表 2.7.4.2-19）。重度の有害事象の PT による発現割合は 1%未満であった。1 例超にみられた有害事象は、鉄欠乏性貧血（0.5%、3 例）、急性腎不全（0.5%、3 例）であった。重度の有害事象について、両群間で臨床的に問題となる差異は認められなかった。

オープンラベル期の日本人集団において、重度（Grade 3 又は 4）の有害事象はみられなかった。

2.5.5.3.1.2. IV-CRD 試験

2.5.5.3.1.2.1. 有害事象の概略

IV-CRD 試験の二重盲検期（52 週）おいて有害事象が発現した被験者の割合は、プラセボ iv 群 92.3%、ベリムマブ iv 併合群 92.9%であった（表 2.5.5-10）。有害事象の発現割合は、BEL112341 試験と比較して IV-CRD 試験で高かった。IV-CRD 試験及び BEL112341 試験のいずれにおいても、有害事象の発現割合はプラセボ群とベリムマブ群で同程度であった（表 2.5.5-10）。

表 2.5.5-10　有害事象の概略：52 週（CRD 試験、ITT 集団）

	IV-CRD 試験		BEL112341 試験		IV/SC-CRD 試験	
	プラセボ iv 群 N=675 n (%)	ベリムマブ iv 併合群 N=1458 n (%)	プラセボ群 sc 群 N=280 n (%)	200 mg-sc 群 N=556 n (%)	プラセボ iv+sc 併合群 N=955 n (%)	ベリムマブ iv+sc 併合群 N=2014 n (%)
有害事象発現例数	623 (92.3)	1354 (92.9)	236 (84.3)	449 (80.8)	859 (89.9)	1803 (89.5)
治験薬と因果関係がある有害事象	282 (41.8)	586 (40.2)	73 (26.1)	173 (31.1)	355 (37.2)	759 (37.7)
重篤な有害事象	103 (15.3)	248 (17.0)	44 (15.7)	60 (10.8)	147 (15.4)	308 (15.3)
重度の有害事象 [1]	99 (14.7)	220 (15.1)	40 (14.3)	55 (9.9)	139 (14.6)	275 (13.7)
重篤及び／又は重度の有害事象 [1]	138 (20.4)	328 (22.5)	59 (21.1)	82 (14.7)	197 (20.6)	410 (20.4)
治験薬の投与中止に至った有害事象	48 (7.1)	88 (6.0)	25 (8.9)	40 (7.2)	73 (7.6)	128 (6.4)
死亡	3 (0.4)	11 (0.8)	2 (0.7)	3 (0.5)	5 (0.5)	14 (0.7)

Data Source: SC-ISS (CRD) Table 2.1
注：投与期間中に発現した有害事象を集計した。
1. Grade 3 又は 4 の有害事象を重度の有害事象とした。

2.5.5.3.1.2.2.　有害事象の SOC

IV-CRD 試験で最も多く見られた有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」（プラセボ iv 群 65.8%、ベリムマブ iv 併合群 71.0%、以下同順）であった。いずれかの投与群で 20%超に発現した有害事象の SOC は、「感染症および寄生虫症」（65.8%、71.0%）、「筋骨格系および結合組織障害」（45.2%、43.8%）、「胃腸障害」（38.5%、40.9%）、「神経系障害」（34.8%、36.0%）、「皮膚および皮下組織障害」（34.5%、37.2%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（29.0%、30.6%）及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（26.1%、25.1%）であった。有害事象の発現割合はベリムマブ iv 併合群とプラセボ iv 群で同程度であった。

最も多く見られた有害事象の SOC は、IV-CRD 試験及び BEL112341 試験ともに「感染症および寄生虫症」であり、その発現割合は、いずれの試験もプラセボ群とベリムマブ群で同程度であった。いずれかの投与群で 20%超に発現した有害事象の SOC に、IV-CRD 試験と BEL112341 試験とで違いはみられなかった（表 2.7.4.2-21）。

2.5.5.3.1.2.3.　よく見られた有害事象

IV-CRD 試験において、よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 5%以上）のうち、ベリムマブ iv 併合群での発現割合がプラセボ iv 群と比較して 1%以上高かった有害事象（PT）は、悪心（プラセボ iv 群 11.6%、ベリムマブ iv 併合群 14.1%、以下同順）、下痢（9.0%、12.6%）、尿路感染（11.3%、13.1%）、疲労（10.2%、11.3%）、鼻咽頭炎（6.2%、7.6%）、発熱（7.4%、8.8%）、嘔吐（6.5%、7.5%）、気管支炎（4.1%、7.5%）、末梢性浮腫（5.3%、6.7%）、発疹（5.0%、6.8%）、四肢痛（4.0%、6.0%）、うつ病（3.7%、5.9%）であった。

IV-CRD 試験において、よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 5%以上）のうち、プラセボ iv 群での発現割合がベリムマブ iv 併合群と比較して 1%以上高かった有害事象は、

副鼻腔炎（7.6%、6.4%）、高血圧（8.1%、6.2%）、非心臓性胸痛（5.0%、3.8%）、SLE 関節炎（5.0%、3.4%）であった（表 2.7.4.2-13）。同様に、よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 5%以上）のうち、プラセボ iv 群での発現割合が 10 mg/kg-iv 群と比較して 1%以上高かった有害事象は、上気道感染（プラセボ iv 群 18.7%、10 mg/kg-iv 群 16.6%、以下同順）、SLE 関節炎（5.0%、4.0%）、浮動性めまい（6.2%、5.2%）、高血圧（8.1%、6.5%）であった。

よく見られた有害事象（いずれかの投与群で 5%以上）の発現割合は、IV-CRD 試験と BEL112341 試験とで大きな差はなく、臨床的に問題となる事象の発現はなかった。

2.5.5.3.1.2.4. 治験薬との因果関係がある有害事象

IV-CRD 試験において治験薬との因果関係がある有害事象の発現割合は、プラセボ iv 群 41.8%、ベリムマブ iv 併合群 40.2%であった。治験薬との因果関係がある有害事象の発現割合は、IV-CRD 試験よりも BEL112341 試験で低かった。IV-CRD 試験で最も多くみられた治験薬との因果関係がある有害事象の SOC は、「感染症および寄生虫症」（プラセボ iv 併合群 21.2%、ベリムマブ iv 併合群 20.9%、以下同順）であった。よく見られた因果関係がある有害事象（PT）（いずれかの群で 3%以上）は、頭痛（5.3%、4.6%）、悪心（3.9%、4.4%）、尿路感染（2.2%、3.6%）及び上気道感染（4.3%、4.1%）であった（表 2.7.4.2-23）。

治験薬との因果関係がある有害事象の発現割合は、注射部位に関連する事象を除き、IV-CRD 試験と BEL112341 試験とでほぼ同様であり、臨床的に問題となる事象の発現はなかった。

2.5.5.3.1.2.5. 重度の有害事象

IV-CRD 試験において、重度（Grade 3 又は 4）の有害事象（52 週）が発現した被験者の割合は、プラセボ iv 群 14.7%、ベリムマブ iv 併合群 15.1%であり、有害事象の多くは軽度又は中程度であった。最も多くみられた重度の有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」（プラセボ iv 群 3.1%、ベリムマブ iv 併合群 3.2%、以下同順）であり、その他の有害事象の SOC の発現割合も両投与群で同程度であった（表 2.7.4.2-24）。

IV-CRD 試験においていずれかの群で 1%以上に発現した重度の有害事象（PT）は、頭痛（0.7%、1.1%）のみであった（表 2.7.4.2-25）。

重度の有害事象の発現割合は、IV-CRD 試験と BEL112341 試験ともに低く、有害事象の多くは軽度又は中程度であった。

2.5.5.3.1.2.6. 200 mg-sc 群と 10 mg/kg-iv 群の有害事象の比較

200 mg 皮下投与（200 mg-sc 群）と 10 mg/kg 静脈内投与（10 mg/kg-iv 群）について、有害事象の概略を表 2.5.5-11 に示す。

慎重に解釈した結果、200 mg-sc 群の安全性プロファイルは 10 mg/kg-iv 群の安全性プロファイルとおおむね一致した。IV-CRD 試験の安全性において明らかな用量依存性は認められなかったこと及び BEL112341 試験と IV-CRD 試験の安全性プロファイルはおおむね一致し

ていたことは予測の範囲内であった。全体的に、有害事象の発現割合は、BEL112341 試験が IV-CRD 試験より概して低かった。

重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ iv 群（15.3%）、10 mg/kg-iv 群（16.8%）及びプラセボ sc 群（15.7%）で同程度であり、200 mg-sc 群（10.8%）で低かった。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 iv 群 7.1%、10 mg/kg-iv 群 6.2%、プラセボ sc 群 8.9%、200 mg-sc 群 7.2%であり、大きな違いはなかった。

表 2.5.5-11　有害事象の概略：52 週（CRD 試験、ITT 集団）

	IV-CRD 試験			BEL112341 試験		IV/SC-CRD 試験		
	プラセボ iv 群 N=675 n (%)	10 mg/kg-iv 群 N=674 n (%)	ベリムマブ iv 併合群 N=1458 n (%)	プラセボ sc 群 N=280 n (%)	200 mg-sc 群 N=556 n (%)	プラセボ iv+sc 併合群 N=955 n (%)	10 mg/kg-iv+200 mg-sc 併合群 N=1230 n (%)	ベリムマブ iv+sc 併合群 N=2014 n (%)
有害事象発現例数	623 (92.3)	625 (92.7)	1354 (92.9)	236 (84.3)	449 (80.8)	859 (89.9)	1074 (87.3)	1803 (89.5)
治験薬との因果関係がある有害事象	282 (41.8)	268 (39.8)	586 (40.2)	73 (26.1)	173 (31.1)	355 (37.2)	441 (35.9)	759 (37.7)
重篤な有害事象	103 (15.3)	113 (16.8)	248 (17.0)	44 (15.7)	60 (10.8)	147 (15.4)	173 (14.1)	308 (15.3)
重度の有害事象 [1]	99 (14.7)	96 (14.2)	220 (15.1)	40 (14.3)	55 (9.9)	139 (14.6)	151 (12.3)	275 (13.7)
重篤及び／又は重度の有害事象 [1]	138 (20.4)	147 (21.8)	328 (22.5)	59 (21.1)	82 (14.7)	197 (20.6)	229 (18.6)	410 (20.4)
治験薬の投与中止に至った有害事象	48 (7.1)	42 (6.2)	88 (6.0)	25 (8.9)	40 (7.2)	73 (7.6)	82 (6.7)	128 (6.4)
死亡	3 (0.4)	6 (0.9)	11 (0.8)	2 (0.7)	3 (0.5)	5 (0.5)	9 (0.7)	14 (0.7)

Data Source: SC-ISS (CRD) Table 2.1, Table 102.1

注：ベリムマブ投与後に発現した有害事象のみを集計した。

1. Grade 3 又は 4 の有害事象を重度の有害事象とした。

2.5.5.3.1.3. 200339 試験

2.5.5.3.1.3.1. 有害事象の概略

200339 試験において、39 例（41%）に有害事象が発現した。治験薬との因果関係がある有害事象は 15 例（16%）、重篤な有害事象は 4 例（4%）に認められた。3 例（3%）が有害事象により治験薬の投与を中止した。本試験中に死亡例は認められなかった（表 2.7.4.2-29）。

2.5.5.3.1.3.2. 有害事象の SOC

200339 試験において、最も多く見られた有害事象の SOC は、「感染症および寄生虫症」（19%）、「筋骨格系および結合組織障害」（13%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（11%）及び「胃腸障害」（9%）であった（表 2.7.4.2-30）。

2.5.5.3.1.3.3. よく見られた有害事象

200339 試験において、よく見られた有害事象（2%以上）は、悪心（6%）、関節痛（4%）、気管支炎、副鼻腔炎、下痢、全身性エリテマトーデス（各 3%）であった（表 2.7.4.2-31）。

2.5.5.3.1.3.4. 治験薬との因果関係がある有害事象

200339 試験において、治験責任医師が治験薬との因果関係があると判断した有害事象（PT）は 15 例（16%）に認められた（表 2.7.4.2-32）。最もよく見られた有害事象の SOC は「一般・全身障害および投与部位の状態」並びに「感染症および寄生虫症」（いずれも 6%）であった。2%以上に発現した治験薬との因果関係がある有害事象は、気管支炎及び悪心（いずれも 3%）、注射部位紅斑及び帯状疱疹（いずれも 2%）であった。治験責任医師が治験薬との因果関係があると報告した重篤な有害事象はなかった。

2.5.5.3.1.3.5. 重度の有害事象

200339 試験において発現した重度の有害事象は 2 例（2%）であった。1 例（1%）は術後膿瘍で、もう 1 例（1%）は深部静脈血栓症であり、いずれの事象も治験責任医師により治験薬との因果関係があると報告されなかった。

2.5.5.3.2. 死亡

SLE 患者の死亡率は一般集団と比較して 2.4 倍高いが[Bernatsky, 2006]、これは SLE 患者の基礎疾患、治療及び合併症に関係する。

2.5.5.3.2.1. BEL112341 試験

二重盲検期（52 週）

BEL112341 試験の二重盲検期（52 週）において、死亡例は 5 例［プラセボ sc 群 2 例（0.7%）、200 mg-sc 群 3 例（0.5%）］報告され（表 2.7.4.2-33）、その発現割合は両投与

群間で同程度であった。200 mg-sc 群 3 例の死亡例は、感染（中枢神経系結核、尿路性敗血症、細菌性敗血症）によるものであり、3 例はステロイドの投与を受けており、うち 1 例は免疫抑制剤の投与も受けていた。3 例中 2 例は高用量のステロイド（1 日 1 回、prednisone として 15 mg 及び 20 mg）を投与されていた。プラセボ sc 群の 2 例の死亡は心停止及び血小板減少症によるものであった。

BEL112341 試験の日本人集団において死亡の報告はなかった。

なお、BEL113750 試験の日本人集団において死亡の報告はなかった。

オープンラベル期

BEL112341 試験のオープンラベル期において、死亡例は 2 例（0.3%）［代謝性アシドーシス：プラセボ sc－200 mg-sc 群 1 例（0.5%）、急性呼吸不全：200 mg-sc－200 mg-sc 群 1 例（0.2%）］報告され、いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係はなしと判断された（表 2.7.4.2-34）。

オープンラベル期の日本人集団において、死亡例の報告はなかった。

2.5.5.3.2.2. IV-CRD 試験

IV-CRD 試験において死亡例は 14 例［プラセボ iv 群 3 例（0.4%）、ベリムマブ iv 併合群 11 例（0.8%）］報告された（表 2.7.4.2-35）。

この死亡例は SLE 患者でよくみられる死因（感染症、心血管障害、自殺等）によるものであり、特定の事象の発現が多いものではなかった。プラセボ iv 群の 3 例中 1 例とベリムマブ iv 併合群の 11 例中 4 例は、GlaxoSmithKline (GSK)社による見解で感染症が原因と判定され、感染症による死亡は各群の約 3 分の 1 を占めた。

IV-CRD 試験と BEL112341 試験で死亡の発現割合に大きな差はみられなかった。

2.5.5.3.2.3. 200339 試験

200339 試験において死亡の報告はなかった。

2.5.5.3.3. 重篤な有害事象

2.5.5.3.3.1. BEL112341 試験

二重盲検期（52 週）

BEL112341 試験の二重盲検期（52 週）に報告された重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ sc 群 15.7%、200 mg-sc 群 10.8%であった。最も発現割合が高かった SOC は「感染症および寄生虫症」（プラセボ sc 群 5.4%、200 mg-sc 群 4.1%、以下同様）であった。重篤な有害事象の発現割合は、「一般・全身障害および投与部位の状態」（0.4%、1.3%）を除き、プラセボ sc 群と 200 mg-sc 群で同程度か 200 mg-sc 群が低かった。「一般・全身障害および投与部位の状態」で 200 mg-sc 群の発現割合が高かったのは、特定の事象に起因して高くなったわけではなかった（表 2.7.4.2-37）。

いずれかの投与群で 1%超に発現した重篤な有害事象（PT）は、血小板減少症（1.1%、0%）のみであった（表 2.7.4.2-38）。いずれかの投与群で 0.5%超に発現した重篤な有害事

象は、蜂巣炎、肺炎、細菌性肺炎、急性腎不全、血小板減少症、嚥下障害、頭痛、ループス血管炎及びネフローゼ症候群であった。大部分の重篤な有害事象は治験薬との因果関係なしと判断され、治験責任医師が治験薬との因果関係があると判断した重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ sc 群 3.9%、200 mg-sc 群 2.3%であった。重篤な有害事象の発現割合において臨床的に問題となる差は認められなかった。

BEL112341 試験の日本人集団における重篤な有害事象（PT）（52 週）は、プラセボ sc 群 2 例（12.5%）、200 mg-sc 群 2 例（15.4%）にみられた（表 2.7.4.2-39）。いずれの事象も治験責任医師により治験薬との因果関係は関連なし又は多分関連なしと報告された。日本人集団においても、重篤な有害事象の発現割合に臨床的に問題となる群間差は認められなかった。

なお、BEL113750 試験の日本人集団において、最もよく見られた重篤な有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」の事象であった。日本人集団では「感染症および寄生虫症」の重篤な有害事象の発現割合がプラセボ iv 群よりも 10 mg/kg-iv 群で高かったが、個々の重篤な有害事象で 2 例以上に発現したものはなかった。

オープンラベル期

BEL112341 試験のオープンラベル期に報告された重篤な有害事象の発現割合は、5.9%であった（プラセボ sc－200 mg-sc 群 6.8%、200 mg-sc－200 mg-sc 群 5.5%）。最も発現割合が高かった重篤な有害事象の SOC は、「感染症および寄生虫症」（2.6%）であった。重篤な有害事象の発現割合は両群間で同様であった（表 2.7.4.2-40）。いずれかの群で 1%超にみられた重篤な有害事象（PT）はなかった。全体で 2 例以上にみられた重篤な有害事象（PT）は、急性腎不全（3 例）、深部静脈血栓症（3 例）、腹部膿瘍（2 例）、呼吸困難（2 例）、帯状疱疹（2 例）、肺炎（2 例）であった（表 2.7.4.2-41）。治験責任医師により治験薬との因果関係があると判断された重篤な有害事象の発現割合は 1.4%（プラセボ sc－200 mg-sc 群 1.0%、200 mg-sc－200 mg-sc 群 1.5%）であった。重篤な有害事象の発現割合に臨床的に問題となる群間差は認められなかった。

オープンラベル期の日本人集団において、重篤な有害事象はみられなかった。

2.5.5.3.3.2. IV-CRD 試験

IV-CRD 試験において重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ iv 群 15.3%、ベリムマブ iv 併合群 17.0%、10 mg/kg-iv 群 16.8%であった。

IV-CRD 試験で最も多くみられた重篤な有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」（プラセボ iv 群 5.2%、ベリムマブ iv 併合群 5.7%、10 mg/kg-iv 群 5.0%）であった。

IV-CRD 試験における重篤な有害事象の発現割合は、「精神障害」（プラセボ iv 群 0.4%、ベリムマブ iv 併合群 0.8%、10 mg/kg-iv 群 1.2%）を除いて、両投与群で同程度かベリムマブ iv 併合群が低かった（表 2.7.4.2-42、表 2.7.4.2-44）。

IV-CRD 試験でよく見られた重篤な有害事象（PT）（いずれかの群で 1%超）は、肺炎（プラセボ iv 群 1.5%、ベリムマブ iv 併合群 0.9%、10 mg/kg-iv 群 0.9%）及び発熱（プラセボ iv 群 0.4%、ベリムマブ iv 併合群 0.9%、10 mg/kg-iv 群 1.2%）であった（表 2.7.4.2-43、表 2.7.4.2-45）。

2.5.5.3.3.3. 200339 試験

200339 試験において発現した重篤な有害事象（PT）は 4 例（4%）で、その内訳は、貧血、好中球減少症、発熱及び肺炎（いずれも同一の被験者に発現）、術後膿瘍（1 例）、肺塞栓症（1 例）及び深部静脈血栓症（1 例）であった（表 2.7.4.2-46）。治験責任医師により治験薬との因果関係があると判断された有害事象はなかった。

2.5.5.3.4. 治験薬の投与中止に至った有害事象

2.5.5.3.4.1. BEL112341 試験

二重盲検期（52 週）

BEL112341 試験の二重盲検期（52 週）において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 8.9%、200 mg-sc 群 7.2%であった。最も発現割合が高かった有害事象の SOC は、プラセボ sc 群では「感染症および寄生虫症」（2.5%）であり、200 mg-sc 群では「腎および尿路障害」（1.4%）であった。また、最も発現割合の高かった有害事象（PT）は、プラセボ sc 群では血小板減少症（1.1%）で、200 mg-sc 群ではループス腎炎（0.7%）であった。

200 mg-sc 群において 2 例以上に認められた治験薬投与中止に至った有害事象（PT）は、ループス腎炎［プラセボ sc 群 2 例（0.7%）、200 mg-sc 群 4 例（0.7%）］及び腎炎［プラセボ sc 群 0 例、200 mg-sc 群 2 例（0.4%）］であった。

BEL112341 試験の日本人集団では、200 mg-sc 群の 1 例が子宮内膜癌により治験薬の投与を中止した。本事象は治験責任医師により多分関連なしと判断された。日本人集団のプラセボ sc 群で治験薬の投与中止に至った事象の発現はなかった。

BEL112341 試験の全体集団、日本人集団のいずれにおいても治験薬の投与中止に至った事象の発現割合は低かった。

なお、BEL113750 試験の日本人集団において、治験薬の投与中止に至った有害事象はプラセボ iv 群の 9.5%、10 mg/kg-iv 群の 5.1%に発現した。2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

オープンラベル期

BEL112341 試験のオープンラベル期において、治験薬の投与中止に至った有害事象は 2.6%（プラセボ sc－200 mg-sc 群 2.4%、200 mg-sc－200 mg-sc 群 2.6%）にみられた。治験薬の投与中止に至った有害事象の SOC はすべて 1%未満であり、2 例以上にみられた治験薬の投与中止に至った有害事象の SOC は、「一般・全身障害および投与部位の状態」（4 例、0.6%）、「感染症および寄生虫症」（3 例、0.5%）、「皮膚および皮下組織障害」（3 例、0.5%）、「胃腸障害」（2 例、0.3%）であった（表 2.7.4.2-48）。2 例以上にみられた治験薬の投与中止に至った有害事象（PT）はなかった（表 2.7.4.2-48）。

オープンラベル期の日本人集団において、治験薬の投与中止に至った有害事象はみられなかった。

2.5.5.3.4.2. IV-CRD 試験

IV-CRD 試験において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 iv 併合群 7.1%、ベリムマブ iv 併合群 6.0%、10 mg/kg-iv 群 6.2%であった。IV-CRD 試験でよく見られた有害事象（いずれかの投与群で 1%超）の SOC は、「腎および尿路障害」（プラセボ iv 併合群 1.2%、ベリムマブ iv 併合群 1.0%、以下同順）及び「感染症および寄生虫症」（1.0%、0.7%）であった。ベリムマブ iv 併合群における発現割合は、プラセボ iv 併合群と比較して同程度か低かった。

IV-CRD 試験において最も多くみられた治験薬の投与中止に至った有害事象（PT）（いずれかの投与群で 1%超）は、ループス腎炎（1.2%、0.7%）であった（表 2.7.4.2-49）。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、10 mg/kg-iv 群（6.2%）と 200 mg-sc 群（7.2%）で同程度であった。

2.5.5.3.4.3. 200339 試験

200339 試験において治験薬の投与中止に至った有害事象は 3 例（3%）に発現した。その内訳は、術後膿瘍（重篤な有害事象）1 例、悪心、嘔吐及び発熱 1 例及び帯状疱疹 1 例であった。

2.5.5.3.5. 皮下注射部位反応

BEL112341 試験の二重盲検期（52 週）における皮下注射部位反応の発現割合は、プラセボ sc 群 2.5%、200 mg-sc 群 6.1%であった（表 2.7.4.2-50）。発現した皮下注射部位反応は全て軽度又は中等度であり、非重篤であった。200 mg-sc 群の 2 例（注射部位硬結、注射部位紅斑、各 1 例）は、当該事象の発現により治験薬の投与中止に至った。

200 mg-sc 群における注射部位ごとの皮下注射部位反応の発現割合は、腹部投与［0.2%（35/16154 件）、4.0%（21 例）］、大腿部投与［0.3%（29/9638 件）、3.7%（17 例）］であり、大腿部と腹部の注射部位に差は認められなかった。

BEL112341 試験の日本人集団において、皮下注射部位反応が発現した被験者は、プラセボ sc 群 1 件、200 mg-sc 群 1 件であった。

BEL112341 試験のオープンラベル期における注射部位反応の発現割合は 0.6%（プラセボ sc－200 mg-sc 群 1.5%、200 mg-sc－200 mg-sc 群 0.2%）であった（表 2.7.4.2-51）。注射部位による発現割合は、腹部投与［件数：0.1%未満（2/9735 件）］と大腿部投与［件数：0.1%（3/5432 件）］で差は認められなかった。発現した注射部位反応は全て軽度で非重篤であった。プラセボ sc－200 mg-sc 群の 1 例（注射部位蕁麻疹）は、当該事象により治験薬の投与中止に至った。

オープンラベル期の日本人集団において、皮下注射部位反応が発現した被験者はいなかった。

200339 試験における皮下注射部位反応の有害事象（PT）は 4 例（4%）に認められた。皮下注射部位反応に関連する有害事象の大半は、治験薬の腹部投与後に発現した。そのうち 3 例は、それぞれ 2 件の皮下注射部位反応に関連する有害事象を発現した（被験者番号 141：注射部位紅斑を 2 件、被験者番号 041：注射部位そう痒感及び注射部位発疹、被験者番号

366：注射に伴う反応及び注射部位反応）（表 2.7.4.2-52）。これらの皮下注射部位反応に関連する有害事象のうち、重篤又は治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

各時点［注射直後、注射 1 時間後、注射 24 時間後（±4 時間）］における皮下注射部位疼痛は視覚的評価スケール［VAS（0～100 mm）］を用いて評価した。皮下注射部位疼痛の程度は軽く、大部分の被験者にとって許容可能であった。

2.5.5.3.6. 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象は、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／注入後全身性反応とした。これらの注目すべき有害事象の定義方法については 2.7.4.7.1 に添付した。GSK の安全性評価チームが注目すべき有害事象について評価した。本評価にあたり、事象の内容及び発現原因等についての詳細を考慮した上で、注射／注入時間と事象との関係を臨床的に判断した。併用薬及び既往歴についても考慮し評価した。追加情報は、対象を絞り追跡調査質問表を用いて情報収集した。

GSK の安全性評価チームの評価によって、CRD 試験では一部異なる結果が得られた。これは、事前に規定していなかった有害事象（PT）が認められたか、又はデータベースロック後に情報を入手したことによるものであった。このような相違が認められた場合は、「GSK の最新の見解」を記載した（2.7.4.1.1.2.4.1.）。

BEL112341 試験及び BEL113750 試験の日本人集団における注目すべき有害事象が発現した被験者は少数であったため、事象毎ではなくまとめて 2.5.5.3.6.5.に記載した。

2.5.5.3.6.1. 注射／注入後全身性反応

BEL112341 試験

二重盲検期（52 週）

BEL112341 試験の二重盲検期（52 週）における注射後全身性反応の発現割合は、注射後全身性反応の分類（狭域検索、広域検索、アルゴリズム検索、GSK 判定）のいずれにおいても、200 mg-sc 群ではプラセボ sc 群より低いか同程度であった（表 2.7.4.2-53）。Customized MedDRA Query（CMQ）の広域検索に基づく重篤なアナフィラキシー反応の発現割合は、プラセボ sc 群 0%、200 mg-sc 群 0.2%であった。治験依頼者が判定した重篤で遅発性及び非急性過敏症反応の発現割合は、両群ともに低かった（プラセボ sc 群 0.4%、200 mg-sc 群 0%）。Sampson らが提案する定義[Sampson, 2006]による重篤なアナフィラキシー反応の発現はみられず、重篤な急性注射後全身反応、重篤な急性過敏症反応、重篤な遅発性過敏症反応も認められなかった。全体として、注目すべき有害事象に分類される注射後反応／アナフィラキシー反応／過敏症反応については、両群間で臨床的に問題となる差異は認められなかった。

BEL112341 試験のオープンラベル期における注射後全身性反応の発現割合は 3.2%であった（表 2.7.4.2-54）。CMQ[1]の広域検索に基づくアナフィラキシー反応のうち重篤例は 0.6%であった。Sampson らが提案する定義による重篤なアナフィラキシー反応、重篤な急性注射

[1] MedDRA 標準検索式（SMQ）を一部改変して使用した。

後全身反応、重篤な急性過敏症反応、重篤な遅発性過敏症反応、重篤で遅発性及び非急性過敏症反応（GSK による判定）の発現はなかった。注目すべき有害事象に分類される注射後反応／アナフィラキシー反応／過敏症反応において、臨床的に問題となる群間差は認められなかった。

IV-CRD 試験

IV-CRD 試験において、注入後全身性反応の発現割合は、プラセボ iv 群とベリムマブ iv 併合群で同程度であった。注入後全身性反応は投与当日に認められることが多かったが、急性の過敏症は投与翌日に発現することもある。多剤に対するアレルギー又は重大な過敏症の既往歴がある患者ではリスクが増大する可能性がある。

IV-CRD 試験において、重篤な注入後全身反応が発現した被験者は約 0.9%であり、アナフィラキシー反応、徐脈、低血圧、血管浮腫及び呼吸困難が認められた。注入後全身反応は 2 回目の注入中に多く発現し、その後減少する傾向がみられた。遅延型、非急性の過敏症も認められ、発疹、悪心、疲労、筋肉痛、頭痛及び顔面浮腫等の症状がみられた[BENLYSTA Summary of Product Characteristics, 2014; BENLYSTA Package Insert, 2015]。

200339 試験

200339 試験において、アナフィラキシー反応（CMQ）の広域検索による注射後全身性反応が発現した被験者は 4 例（4%）であり、咳嗽、そう痒症、発疹及び腫脹がそれぞれ 1 例で報告された。重篤又は治験薬の投与中止に至った事象はなく、いずれも軽度であった。

2.5.5.3.6.2. 感染症

BEL112341 試験

二重盲検期（52 週）

BEL112341 試験の二重盲検期（52 週）において、200 mg-sc 群にみられた感染症の発現割合は、いずれの感染症分類においてもプラセボ sc 群と同程度もしくは低かった（表 2.7.4.2-56）。重篤な有害事象の SOC「感染症および寄生虫症」の発現割合（プラセボ sc 群 5.4%、200 mg-sc 群 4.1%、以下同様）、GSK が判定した全ての日和見感染の発現割合（0.4%、0.4%）、重篤な敗血症の発現割合（0.7%、0.7%）は、両投与群共に低かった（表 2.7.4.2-56）。治験薬投与中止に至った感染症の発現割合は、プラセボ sc 群 1.1%、200 mg-sc 群 0.5%であった。

重篤な日和見感染は 200 mg-sc 群で 2 例［2/556 例（0.4%）、結核、口腔外／食道カンジダ症（GSK の最新の見解）（表 2.7.4.2-59）］が認められ、プラセボ sc 群では認められなかった（0/280 例）（表 2.7.4.2-58）。

オープンラベル期

BEL112341 試験のオープンラベル期において、注目すべき有害事象として特定した感染症の発現割合は 2.6%であった（表 2.7.4.2-57）。注目すべき有害事象の感染症（CMQ）に該当し重篤であった発現割合（0.8%）、GSK が判定した全ての日和見感染の発現割合

（0.5%）、重篤な敗血症の発現割合（0.2%）は低かった。再発性帯状疱疹がプラセボ sc－200 mg-sc 群の 1 例にみられた。治験薬の投与中止に至った感染症はみられなかった。

オープンラベル期において、注目すべき有害事象として特定した感染症の発現割合において、臨床的に問題となる群間差は認められなかった。

IV-CRD 試験

IV-CRD 試験では、ベリムマブ iv 併合群の 8 例に重篤な日和見感染が発現し［播種性帯状疱疹 4 例、口腔外／食道カンジダ症 1 例、播種性サイトメガロウイルス（CMV）1 例及びアシネトバクター感染症 2 例（敗血症 1 例及び肺炎 1 例）］、プラセボ iv 群では認められなかった。IV-CRD 試験における重篤な日和見感染 8 件中 5 件が 10 mg/kg-iv 群に認められた。IV/SC-CRD 試験における日和見感染の発現割合は、ベリムマブ iv+sc 併合群 0.8%、プラセボ iv+sc 併合群 0.9%と同程度であった（表 2.7.4.2-58）。

200339 試験

200339 試験において感染症が発現した被験者は 2 例（2%）で、いずれも帯状疱疹であった。1 例（1%）（被験者 441）は、7 回目の注射後に帯状疱疹を発現し、治験薬の投与中止に至った。

2.5.5.3.6.2.1. 進行性多巣性白質脳症（PML）

ベリムマブの静脈内投与を受けた SLE 患者で PML の発現が報告されている。2016 年 3 月 8 日までに自発報告で 2 例、実施中の臨床試験（BEL115467 試験：注目すべき有害事象を検討する第 IV 相試験）で 1 例が報告されている。ベリムマブ静脈内投与又は皮下投与の第 III 相までの試験では、PML の発現は見られていない。データロック（2016 年 3 月 8 日）後に、自発報告により新たに 1 例の PML が報告された。PML が報告されたこれらの患者はいずれも免疫抑制剤や高用量のステロイド投与を受けていた。現在までに、ベリムマブとの因果関係についての結論は得られていない。

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

2.5.5.3.6.3. 悪性新生物

BEL112341 試験

二重盲検期（52 週）

BEL112341 試験の二重盲検期（52 週）における悪性新生物の発現割合は、いずれの群でも 0.4%と低かった（表 2.7.4.2-60）。200 mg-sc 群の 2 例でみられた固形癌は、子宮内膜癌及び乳管内増殖性病変（各 1 例、0.2%）であり、プラセボ sc 群の 1 例でみられた固形癌は乳癌（0.4%）であった。

オープンラベル期

BEL112341 試験のオープンラベル期において悪性新生物の発現はなかった。

IV-CRD 試験

IV-CRD 試験において、悪性新生物（非メラノーマ皮膚癌を除く）の発現割合（52 週）は、プラセボ iv 群 1/675 例（0.1%）、ベリムマブ iv 併合群 2/1458 例（0.1%）であった（表 2.7.4.2-61）。10 mg/kg-iv 群に固形癌の報告はなかった。血液癌の報告はなかった。臨床的に問題となる所見は認められなかった。

200339 試験

200339 試験において、悪性新生物を発現した被験者はいなかった。

2.5.5.3.6.4. うつ病及び自殺／自傷

SLE 患者では一般的集団に比べて、うつ病のリスクが増加し[Ainiala, 2001; Bachen, 2009; Brey, 2002; Hanly, 2007; Nery, 2007]、自殺のリスクは 4～10 倍高いとの報告がある[Harris, 1994; Jarpa, 2011; Karassa, 2003]。

BEL112341 試験

二重盲検期（52 週）

BEL112341 試験では自殺傾向について、来院毎にコロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）を用いて評価した。その結果、治験薬投与前（ベースライン以前）における自殺念慮又は自殺行動の既往の有無を問わず、プラセボ sc 群の 2 例（0.7%）及び 200 mg-sc 群の 7 例（1.3%）で二重盲検期のいずれかの時点に C-SSRS に基づく自殺念慮が認められた（表 2.7.4.2-63）。治験薬投与期間中のいずれかの時点に C-SSRS に基づく自殺行動がみられた被験者はいなかった。

BEL112341 試験の二重盲検期（52 週）におけるうつ病及び自殺／自傷の発現割合は、プラセボ sc 群 3.6%、200 mg-sc 群 3.1%であった。うつ病の発現割合は、プラセボ sc 群 3.6%及び 200 mg-sc 群 2.7%で、自殺／自傷の発現割合は、プラセボ sc 群 0%及び 200 mg-sc 群 2 例（0.4%）であった（表 2.7.4.2-62）。自殺念慮は 200 mg-sc 群の 3 例（0.5%）に認められた。なお、プラセボ sc 群で、集計データに含まれず後から自殺念慮と GSK に追加判定された被験者が 1 例いた。MedDRA 標準検索式（SMQ）に基づく自殺／自傷はいずれも自殺念慮であり、自殺行為、自殺企図又は自殺は認められなかった。

オープンラベル期

BEL112341 試験オープンラベル期におけるうつ病及び自殺／自傷の発現割合は 1.8%であり、自殺／自傷の発現割合は 0.2%であった（表 2.7.4.2-64）。1 例に重篤で中等度の自殺企図（SMQ）がみられ、GSK の判定に基づく重篤な自殺行為に該当したが死亡には至らなかった。当該症例は重篤なうつ病により治験薬の投与を中止した。

自殺既遂、自殺念慮、自傷は認められなかった。

IV-CRD 試験

IV-CRD 試験において自殺が 2 例あり、いずれもプラセボ iv 群であった（LBSL02 試験及び BEL110752 試験で各 1 例）。重篤な自殺念慮がベリムマブ iv 併合群 2 例（いずれも BEL110751 試験）で認められ、重篤な自殺企図がプラセボ iv 群 1 例（BEL110752 試験）に認められた。

IV-CRD 試験において自殺傾向に差が認められたことから、コロンビア大学の医師がコロンビア自殺評価アルゴリズム［Columbia Algorithm for the Assessment of Suicidality (C-CASA)］を用いた盲検下でのレトロスペクティブ分析を行った。その結果、レトロスペクティブ分析の性質による確認バイアスが存在した可能性もあるが、自殺（自殺及び自殺企図）について、プラセボ iv 群との差は認められなかった。分析の結果、自殺及び自殺企図の発現率はベリムマブ iv 併合群（0.13/100 人年）とプラセボ iv 群（0.14/100 人年）で同程度であった。

200339 試験

200339 試験において、うつ病及び自殺／自傷を発現した被験者はいなかった。

2.5.5.3.6.5. 日本人集団における注目すべき有害事象

BEL112341 試験の二重盲検期（52 週）の日本人集団において注目すべき有害事象が発現した被験者は少数であった（表 2.7.4.2-68）。日本人集団における注目すべき有害事象の発現は全体集団における注目すべき有害事象と同様な傾向を示した。日本人集団において、注目すべき有害事象に関連する特別なシグナルはみられなかった。

BEL112341 試験オープンラベル期の日本人集団において、悪性新生物の発現はなく、それ以外の注目すべき有害事象が発現した被験者は少数であった（1～2 例）。

なお、BEL113750 試験の日本人集団において注目すべき有害事象の発現は以下の通りであった。

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

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

日本人集団では悪性新生物の発現はなかった。

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

日本人集団における注目すべき有害事象の発現割合は低く、その傾向は北東アジア人と同様であった。ベリムマブに関連する注目すべき有害事象に関して、日本人集団に特有の傾向はみられなかった。

2.5.5.4. 臨床検査値

BEL112341 試験　二重盲検期（52 週）

全体的に、臨床的に問題となる臨床検査値の異常は認められなかった。

BEL112341 試験の二重盲検期（52 週）における血液学的検査項目のうち、ベースラインから 2 グレード以上の悪化がみられた被験者の割合は、好中球減少（プラセボ sc 群 8.7%、200 mg-sc 群 11.0%）及びヘモグロビン減少（プラセボ sc 群 6.5%、200 mg-sc 群 3.6%）を除いて、両群間で同程度であった。好中球減少が 2 グレード以上悪化した被験者のうち、大部分は Grade 0 から 2 への悪化であった。両群間で臨床的に問題となる差異は認められなかった（表 2.7.4.3-2）

ベリムマブの作用機序から予測されるとおり、免疫グロブリン G（IgG）の平均値の経時的な減少が 200 mg-sc 群（52 週時：-2.1 g/L）で認められたが、プラセボ sc 群（52 週時：-0.2 g/L）では認められなかった。

Grade 4 の IgG 減少が 200 mg-sc 群の 1 例（0.2%）に認められた。本被験者のベースライン時は Grade 0 であった。Grade 4 の IgG 減少が発現してから 30 日以内に感染症は認められなかった。免疫グロブリン A（IgA）及び免疫グロブリン M（IgM）が正常値／高値から低値となった被験者の割合は、プラセボ sc 群より 200 mg-sc 群で高く、52 週時の IgA は、プラセボ sc 群 0%、200 mg-sc 群 1.1%、52 週時の IgM はプラセボ sc 群 3.9%、200 mg-sc 群 23.5%であった。

血液生化学検査値の異常の発現割合はプラセボ sc 群と 200 mg-sc 群で同程度であった。

BEL112341 試験において、IV-CRD 試験と比較して臨床検査値の異常に新たなパターンは認められなかった。

BEL112341 試験の日本人集団において、Grade 3 又は 4 の異常がみられた臨床検査項目及び被験者の割合は、ヘモグロビン減少（プラセボ sc 群 1 例 6.3%、200 mg-sc 群 0 例、以下同順）、白血球減少（1 例 6.3%、0 例）、好中球減少（1 例 6.3%、0 例）、プロトロンビン時間延長（2 例 12.5%、1 例 7.7%）、γ-GTP 増加（1 例 6.3%、0 例）、尿蛋白／クレアチニン比（2 例 12.5%、2 例 15.4%）のみであった。

BEL112341 試験　オープンラベル期

BEL112341 試験のオープンラベル期における血液学的検査、血液生化学検査（肝機能検査、電解質、その他）、尿検査において、臨床的に問題となる群間差は認められなかった。

ベースライン後に Grade 3 又は 4 の IgG 減少がみられた被験者の割合は低く、200 mg-sc－200 mg-sc 群にみられた Grade 3 の 1 例であった。IgG がベースラインから 2 グレード以上悪化した被験者の割合は低く（3 例 0.5%）［プラセボ sc－200 mg-sc 群 1 例（0.5%）、200 mg-sc－200 mg-sc 群 2 例（0.4%）］、Grade 0 から Grade 2 への悪化だった。IgA のベースライン値が LLN 未満であった被験者の割合は 1.1%で、24 週／終了時では 2.6%であった。IgA

のベースライン値が LLN を超えた被験者のうち、ベースライン後に LLN 未満となった被験者の割合は、24 週／終了時で 1.6%であった。IgM のベースライン値が LLN 未満であった被験者の割合は 13.9%であり、24 週／終了時では 33.5%であった。IgM のベースライン値が LLN を超えた被験者のうち、ベースライン後に LLN 未満となった被験者の割合は、24 週／終了時で 23.3%であった。

BEL112341 試験のオープンラベル期の日本人集団では、血液学的検査、血液生化学検査（肝機能検査、電解質、その他の血液生化学検査）、尿検査において、臨床的に問題となる群間差は認められなかった。オープンラベル期のベースライン後に Grade 3 又は 4 の IgG 減少がみられた被験者はいなかった。IgG のベースライン値が LLN 未満であった被験者は 0 例で 24 週／終了時では 1 例（3.8%）（プラセボ sc－200 mg-sc 群）であった。IgA のベースライン値が LLN 未満であった被験者は 1 例（3.8%）で 24 週／終了時でも同じであった。IgA のベースライン値が LLN 超であった被験者は 25 例（96.2%）で 24 週／終了時でも同じであった。IgM のベースライン値が LLN 未満であった被験者は 14 例（53.8%）であり、24 週／終了時では 18 例（69.2%）であった。IgM のベースライン値が LLN 超であった被験者は 12 例（46.2%）であり、24 週／終了時では 8 例（30.8%）であった。

200339 試験

200339 試験では、1 例（1%）で Grade 3 の尿蛋白／クレアチニン比が認められた。Grade 4 の尿検査値又はベースラインから 2 グレード以上悪化した尿検査値は認められなかった。

2.5.5.5. バイタルサイン

BEL112341 試験の二重盲検期（52 週）の収縮期、拡張期血圧及び体重において、プラセボ sc 群と 200 mg-sc 群で臨床的に意義のある差は認められず、IV-CRD 試験と同様な結果であった。

BEL112341 試験オープンラベル期の収縮期血圧及び拡張期血圧は、臨床的に意義のある群間差は認められなかった。体重は両投与群で若干の増加（1.02 kg）が認められた。

200339 試験において、収縮期、拡張期血圧及び体重に安全性上の懸念は認められなかった。

2.5.5.6. 免疫原性

BEL112341 試験の二重盲検期（52 週）において、ベリムマブに対して「持続性の陽性」、「一過性の陽性」の免疫原性を示した被験者はいなかった。BEL112341 試験のオープンラベル期において、フォローアップ時（最終投与から 8 週間後）にベリムマブに対して「持続性の陽性」の免疫原性を示した被験者は 3 例（0.5%）であった。この 3 例はその後の検査においては陰性であった。ベリムマブ投与後に抗薬物抗体（ADA）又は免疫原性が生じる可能性は低い。BEL112341 試験の二重盲検期及び 200339 試験（90 例以上の被験者が静脈内投与から週 1 回 8 週間の皮下投与に切り替えた）でベリムマブを投与された約 600 例以上の SLE 患者において、「持続性の陽性」、「一過性の陽性」のベリムマブに対する免疫原性を示し

た被験者はいなかった。BEL112341 試験の二重盲検期に ADA 陽性となった被験者はいなかったため、曝露量と反応解析における安全性に対する SLE 患者の免疫原性への影響の評価は出来なかった。

一般的に静脈内投与よりも皮下投与において、免疫原性が高いと考えられているが、臨床経験及び明確なデータはない。実際には皮下投与による免疫原性は、静脈内投与と同程度又は皮下投与の方が低いことを示す試験もある[Fathallah,2013]。

海外第 III 相静脈内投与試験以降、免疫原性の測定方法は測定感度を維持しつつ、偽陽性の検出を減らすように改善されてきた。海外第 III 相静脈内投与試験よりも BEL112341 試験で免疫原性が低かったのは、偽陽性の検出率の減少によるものと考えられる。

2.5.5.7. 医療機器関連の事故、事故につながるおそれのある不具合、誤動作

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はなかった。

BEL112341 試験では、医療機器の不具合（苦情）が 6 件確認された。機器の動作について評価した結果、安全性への影響はなかった。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に起因する重篤な有害事象はなかった。

200339 試験では、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はなかった。故障の可能性があった 2 件について評価をした結果、注入の動作への影響はなかった。

2.5.5.8. 妊娠及び授乳時の使用

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

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

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

2.5.5.9. 体重別の有害事象

BEL112341 試験における有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は、体重の第 1～4 四分位数別（55.05 kg 未満、55.05～65.15 kg 未満、65.15～78.25 kg 未満、78.25 kg 以上）でおおむね同様であり、プラセボ sc 群と 200 mg-sc 群で意義のある差はみられなかった。死亡した 5 例のうち 3 例（プラセボ sc 群 1 例、200 mg-sc 群 2 例）は体重の第 1 四分位（55.05 kg 未

満）に分類されたが、死亡の発現割合はプラセボ sc 群［1 例（1.4%）］と 200 mg-sc 群［2 例（1.4%）］で同程度であった。

IV-CRD 試験のベリムマブ iv 併合群において、肥満被験者［Body mass index (BMI) ：30 kg/m^2 超］に、悪心、嘔吐及び下痢の発現率が高かった[BENLYSTA Summary of Product Characteristics, 2014]。

2.5.5.10. 長期投与による影響

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

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

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

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

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

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

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

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

これらの結果は、これまでに確立されているベリムマブの安全性プロファイルと一致しており、新たな安全性の徴候は認められなかった（2.7.4.2.1.7.）。

静脈内長期継続投与試験（IV-LTC 試験）

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

BEL112233 試験は BEL110751 試験を完了した米国の被験者、BEL112234 試験は BEL110751 試験を完了した米国以外の被験者と BEL110752 試験を完了した被験者を対象と

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

これら 3 試験を併合したときの安全性の結果（[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）を 2.7.4.2.1.8.に記載した（IV-LTC 試験）。IV-LTC 試験では、ほとんど（97.5%）の被験者に 1 件以上の有害事象が発現した。治験薬との因果関係がある有害事象は全期間に被験者の 50.3%に発現したが、ベリムマブの投与中止に至った被験者は 10.3%であった。有害事象のほとんどは軽度又は中等度であり、重度の有害事象が 1 件以上発現した被験者の割合は 29.0%であった。

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

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

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

2.5.5.11. 市販後データ

現時点でベリムマブ（遺伝子組換え）皮下注用製剤の市販後の使用経験はない。

2.5.5.12. 安全性の結論

- BEL112341 試験の二重盲検期の全体集団及び日本人集団において、SLE の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概ね良好であり、安全性プロファイルはプラセボと標準治療を併用投与したときと同様であった。また、オープンラベル期の安全性プロファイルは、全体集団及び日本人集団ともに二重盲検期の安全性プロファイルと大きな違いはなかった。なお、日本人集団の全体集団に対する割合は 5%未満であり（二重盲検期：29/836 例、オープンラベル期：26/662 例）、データの解釈には注意が必要である。

- SLE 患者にベリムマブ 200 mg を皮下投与したときの安全性プロファイルは、SLE 患者にベリムマブ 10 mg/kg を静脈内投与したときのものと同様であった。

- BEL112341 試験の二重盲検期の全体集団において、ベリムマブ 200 mg を皮下投与時の有害事象、重篤な有害事象、重度の有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ投与時と同様又は低かった。治験薬と因果関係がある有害事象の発現割合は、プラセボ sc 群に比べて 200 mg-sc 群で僅かに高かった。死亡の発現割合は両投与群で低かった［プラセボ sc 群 2 例（0.7%）、200 mg-sc 群 3 例（0.5%）］。

- BEL112341 試験の二重盲検期の日本人集団において、すべての有害事象の発現割合は、200 mg-sc 群よりプラセボ sc 群でやや高かった。有害事象のほとんどは、軽度又は中等度であった。日本人集団の症例数が少なく、1 例あたりの発現割合が 5%超となることを考慮すると、治験薬との因果関係がある有害事象、重篤な有害事象、重度な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、両投与群で同程度と考えられた。日本人集団において、死亡は認められなかった。オープンラベル期では、重篤な有害事象（死亡を含む）、重度の有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現はなかった。

- BEL112341 試験の二重盲検期及びオープンラベル期において、SLE 患者にベリムマブ 200 mg を皮下投与したときの安全性プロファイルは、SLE 患者にベリムマブ 10 mg/kg を静脈内投与したときの安全性プロファイルと同様であり、一貫性が認められた。

- 200339 試験において、39 例（41%）に有害事象が発現した。治験薬との因果関係がある有害事象は 15 例（16%）、重篤な有害事象は 4 例（4%）に認められた。3 例（3%）が有害事象により治験薬の投与を中止した。死亡は認められなかった。以上より、AI を用いて自己皮下投与したときの安全性プロファイルは良好であった。

- BEL112341 試験の日本人集団における注目すべき有害事象の発現割合は低く、その傾向は全体集団と同様であった。日本人集団、全体集団におけるベリムマブに関連する注目すべき有害事象の発現割合は、IV-CRD 試験におけるものと同様であった。ベリムマブに関連する注目すべき有害事象に関して、日本人集団に特有の傾向はみられなかった。オープンラベル期では、注目すべき有害事象の悪性新生物の発現はなく、それ以外の注目すべき有害事象が発現した被験者は少数であった（1～2 例）。

- BEL112341 試験の日本人集団、全体集団、IV-CRD 試験のいずれにおいても、血液学的検査、血液生化学検査に関して 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。免疫グロブリンの減少は全体集団、IV-CRD 試験と同様に日本人集団でも認められ、ベリムマブの薬理作用を反映していた。

- BEL112341 試験において、体重低下に伴う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なかった。

- BEL112341 試験のオープンラベル期において、フォローアップ時（最終投与から 8 週間後）にベリムマブに対して「持続性の陽性」の免疫原性を示した被験者は 3 例（0.5%）であった。この 3 例はその後の検査においては陰性であった。

- PFS を用いてベリムマブ 200 mg を皮下に自己投与した BEL112341 試験において、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に起因する重篤な有害事象はなかった。医療機器の不具合（苦情）の 6 件について、機器の動作を評価した結果、安全性への影響はなく、PFS を用いた自己皮下投与したときの安全性プロファイルは良好であった。

- AI を用いてベリムマブ 200 mg を皮下に自己投与した 200339 試験において、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はなかった。故障の可能性があった 2 件について評価をした結果、注入の動作への影響はなく、AI を用いた自己皮下投与したときの安全性プロファイルは良好であった。

2.5.6. ベネフィットとリスクに関する結論

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

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

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

更に、SLE は就業可能な若い年代で好発し、発症後は寛解を維持するために個々の症例に合わせた過不足のない治療を継続して行う必要がある。そのため、患者の希望する投与方法や、日常的な活動に影響を与えず患者のライフスタイルにあった治療環境を提供することは意義があると考える。

ベリムマブは、血清中の可溶型 B リンパ球刺激因子（BLyS）に選択的に結合し、その生物学的活性を阻害することにより、持続的な B 細胞数の減少作用を有する、ヒト型免疫グロブリン G1λ（IgG1λ）モノクローナル抗体であり、SLE 患者を対象とした臨床試験において、臨床的に意義のある有効性が証明され、良好な安全性及び忍容性プロファイルが示された。以下に、ベリムマブ 200 mg の皮下投与について、全体集団でのベネフィットとリスクを考察するとともに、ベリムマブの民族的要因による差の影響の可能性を検討することにより、日本人 SLE 患者におけるベネフィットとリスクについても考察した。

2.5.6.1. ベリムマブのベネフィット

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

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

- 自己抗体［抗 2 本鎖 DNA 抗体（抗 dsDNA 抗体）］価及び補体値の正常化又は改善がもたらされた。
- 利便性を向上させた製剤であり、自己投与が可能であることが確認され、日常生活への支障が少なく、点滴静注部位の確保が十分にできない患者に対する投与も可能である。更に、オートインジェクター製剤（以下、AI）により、在宅等の医療機関外での自己投与に際して、より使いやすく確実な投与が可能である。

2.5.6.2. ベリムマブのリスク

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

- モノクローナル抗体を含む蛋白質製剤の投与時のリスクの 1 つでもある過敏症反応については、BEL112341 試験では注射後全身性反応の発現割合は、200 mg-sc 群ではプラセボ sc 群より低いか同程度であった。また、皮下注射部位反応の発現割合は、プラセボ sc 群よりも 200 mg-sc 群で高かったが、全て軽度又は中等度であり、重篤なものはなかった。
- 重篤な感染症については、ベリムマブとプラセボの間で一貫した差は認められなかったが、ベリムマブは免疫調節剤であるため、感染に対する感受性を高める可能性がある。
- 日和見感染については、投与群間で発現割合にほとんど差はなかった。重篤な日和見感染は、ベリムマブでより多く認められたものの、発現割合は低かった［0.5%未満（治験依頼者による判定）］。
- SLE で他の免疫抑制剤の使用に伴う進行性多巣性白質脳症（PML）の発現率は、一般人や他のリウマチ性疾患の患者に比べて高いと考えられる。ベリムマブの投与時も PML の発現が認められているが、因果関係は特定されていない。
- BEL112341 試験では、自殺行動は認められなかったが、コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）に基づく前向きのモニタリング及び GSK による重篤な事象の判定を通じて、自殺念慮の発現割合に差が認められている［200 mg-sc 群：7 例（1.3%）、プラセボ sc 群：2 例（0.7%）］。SLE における自殺傾向の発生率は一般人と比べて上昇しており、またベリムマブによる自殺傾向への影響について作用機序に基づく理論的根拠は現時点では明らかになっていないため、今後もベリムマブのすべての比較対照試験で、C-SSRS を用いて、この問題についてモニタリングを継続する予定である。
- ベリムマブは免疫調節剤であるため、悪性腫瘍の発現リスクを高める可能性があるが、点滴静注用製剤（以下、IV 製剤）の第 II 相及び第 III 相試験において、ベリムマブとプラセボとの間で差はなかった。また、BEL112341 試験では、悪性腫瘍の発現割合は低く、ベリムマブとプラセボとの間で差はなかった。静脈内投与の長期継続投与試験の併合解析において、悪性腫瘍の発現率の増加はみられなかった。また、ベリムマブの自発報告における悪性腫瘍の発現率は、SLE 患者において報告されている発現率（0.53/100 人年）を超えるものではなかった[Bernatsky, 2013; Bernatsky, 2005]。

- IV 製剤の第 II 相及び第 III 相試験、BEL112341 試験を通して死亡の発現割合は低く、BEL112341 試験における死亡の発現割合はベリムマブとプラセボの間で同様であった。BEL112341 試験では感染症による死亡に差が認められたが［200 mg-sc 群：3 例（0.5%）、プラセボ sc 群：0 例］、プラセボ sc 群で生じた死亡は心停止と血小板減少症によるものであり、IV 製剤の第 III 相試験では差がみられた死因はなかった。

2.5.6.3. SLE に対するベネフィットとリスク

ベリムマブの SC 製剤の第 III 相試験（BEL112341 試験）は、ベリムマブの IV 製剤の第 III 相試験（BEL110751 試験、BEL110752 試験及び BEL113750 試験）とほぼ同様な試験デザインであり、疾患活動性のある自己抗体陽性の SLE 患者を対象として、SLE の標準治療に加えてベリムマブを投与した際の有効性をプラセボと比較して評価した。IV 製剤の第 III 相試験も合わせて考慮すると、自己抗体陽性の SLE の治療を目的とした標準治療（ステロイド、抗マラリア薬、免疫抑制剤等）との併用療法としてのベリムマブの有効性については、エビデンスが得られている。

BEL112341 試験において、標準治療に上乗せしてベリムマブを投与した結果、有効性の主要評価項目である 52 週時の SLE Responder Index（SRI）レスポンダー率では、プラセボと比較して統計学的に有意かつ臨床的に意義のある SLE の疾患活動性の改善が示され、オッズ比は IV 製剤の BEL110751 試験と BEL110752 試験の併合解析の結果と同程度であった。また、BEL113750 試験でもベリムマブの優越性が検証されている（2.5.4.4.3.1.）。SRI レスポンダーの構成要素の 1 つである Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment SLE Disease Activity Index（SELENA SLEDAI）スコアのレスポンス基準（4 点以上の減少）は特定の臓器系における疾患活動性の症状消失、SLE 症状の改善を意味しており、更に残りの 2 つの構成要素［British Isles Lupus Assessment Group（BILAG）及び医師による全般的評価（PGA）］で個々の臓器系の悪化又は全般的な被験者の健康状態の悪化を伴わないことも確認されている（2.5.4.3.1.）。それらの 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ベリムマブの治療効果の臨床的意義は高い（2.7.3.3.2.1.1.5.）。また、ベリムマブの治療効果をより高い精度、確度で評価できる可能性が示唆された、SELENA SLEDAI スコア改善の基準をより高く設定して判定した SRI レスポンダーの解析においても、ベリムマブの改善効果が認められ（2.5.4.4.3.2.2.）、これらはベリムマブの投与が疾患活動性を一貫して強く抑制することを示し、疾患活動性に対する臨床的に意義のある改善効果を更に裏付けている。

SRI に基づく主要評価項目によって確認された疾患活動性に対するベネフィットについては、臨床的及び／又は血清学的疾患活動性が高い患者（抗 dsDNA 抗体陽性、補体低値、SELENA SLEDAI スコア 10 点以上等）でベリムマブの効果はより確実に発揮される傾向が認められた（2.5.4.4.5.1.）。標準治療を行っているにもかかわらず疾患活動性が高いこのような患者は、アンメットメディカルニーズが最も高い患者と考える。

ベリムマブの投与により、52 週間における最初の重度 SFI flare の発現リスクが 49%低下［ハザード比 0.51（95%信頼区間：0.35-0.74）］し、IV 製剤の BEL110751 試験と BEL110752 試験の併合解析及び BEL113750 試験の結果と同程度であった（2.5.4.4.4.1.）。

また、代表的な標準薬物療法であるステロイド使用に伴う副作用（感染症のリスク等）は、SLE 患者の病状全般に重要な影響を及ぼすと考えられている[Doria, 2008]。ステロイド投与量において、臨床的に意義のある減量を達成する患者の割合が増加する傾向が第 III 相試験間で一貫してみられた（2.5.4.4.4.2.）。これらの試験では、SLE が増悪をきたす可能性を回避するために、急激なステロイドの減量は推奨しておらず、前述した疾患活動性の改善及び重度 SFI flare の発現リスク低下も一貫して同時に得られたことは、ステロイドの減量効果の可能性を裏付けるものといえる。

疾患活動性及び重度増悪はともに、ステロイドの高用量での長期使用と同様に、長期的な臓器障害の原因となり、医療費も増大させるといわれている[Bruce, 2015; Doria, 2014; Lopez, 2012; Petri, 2012; Petri, 2014; Stoll, 2004; Thamer, 2009; Ugarte-Gil, 2015; Zhu, 2009]。BEL112341 試験において、ベリムマブの投与による疾患活動性の低下、つまり、臓器系の改善効果は、SLE 患者で高頻度に異常がみられる臓器系（「粘膜皮膚系」、「免疫系」、「筋骨格系」及び「血管系」等）をはじめ、複数の臓器系で認められた（2.7.3.3.2.1.4.、2.7.3.3.2.1.5.）。また、ベリムマブの投与により尿蛋白値の著明な低下及び正常化がみられ、腎炎 flare の発現率も低下していることから（2.7.3.3.2.1.8.）、「腎系」の臓器系の改善も示唆される。なお、これらの結果は、IV 製剤の第 III 相試験において認められたものと同様であった。

加えて、SLE 患者の 53～80%は疲労を主な症状の 1 つとしており[Ahn, 2012]、疲労は QOL の重要な指標であり、QOL の低下は勤労不能となるリスクを高め、医療費にも関連する。BEL112341 試験と IV 製剤の BEL110751 試験及び BEL110752 試験のいずれにおいても、SLE 患者の QOL 評価ツールとして妥当性が確認されている FACIT-F[Lai, 2011; Kosinski, 2013]による評価で、統計学的に有意な改善が示され、疲労の軽減効果が認められた（2.5.4.4.6.2.）。この疲労の改善効果は、その他の有効性における効果を反映していると考えられる。

ベリムマブの BLyS の生物学的活性を阻害することによる薬力学的応答として、BEL112341 試験において、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群と比較してベリムマブ群でわずかに高く、抗 dsDNA 抗体価のベースラインからの変化率（中央値）では、プラセボ群と比較してベリムマブ群で統計学的に有意な減少がみられた。また、補体が低値から基準範囲内／高値になった被験者の割合及び補体のベースラインからの変化率（平均値）は、プラセボ群と比較してベリムマブ群で統計学的に有意に高かった。これらの改善は投与後速やかに認められ、継続投与により持続した（2.5.4.4.7.2.、2.5.4.4.7.3.）。抗 dsDNA 抗体及び補体の改善は IV 製剤の第 III 相試験でも認められた。自己抗体は免疫複合体を形成し、補体は免疫複合体と結合し組織に沈着することで臓器障害に関与するため、これらの値の改善又は正常化は、この障害プロセスの消失を示唆し、臨床的意義は高いと考える。

なお、SC 製剤を長期投与した際の長期有効性や長期投与時の臓器障害への影響については、IV 製剤の長期継続投与試験（BEL112233 試験及び BEL112234 試験）で示された結果と同様な結果を期待できると考える。

ベリムマブの SC 製剤の安全性プロファイルは、第 III 相試験（BEL112341 試験）の結果に基づくものであり、IV 製剤の第 II 相及び第 III 相試験［LBSL02 試験、BEL110751 試験及び BEL110752 試験、以下、静脈内反復投与対照試験（IV-CRD 試験）］の結果や IV 製剤の大規模な安全性データベースがその裏付けとなっている。IV 製剤の市販後の使用状況をみると、2016 年 3 月 8 日現在、約 37081 人年に使用されたと推定される。

BEL112341 試験において、SLE の標準治療にベリムマブを併用投与した時の全般的な安全性プロファイル（有害事象の発現割合、重症度及び種類）は良好であり、標準治療にプラセボを併用した時と同様であった。死亡は 5 例で報告され、その発現割合は両群間で同様であった（2.5.5.3.2.1.）。これらの安全性プロファイルは、IV 製剤における安全性プロファイルと同様であり、一致していた。また、皮下注射部位反応の発現割合は、プラセボ sc 群よりも 200 mg-sc 群で高かったが、全て軽度又は中等度であり、重篤なものはなかった（2.5.5.3.5.）。なお、BEL112341 試験の 200 mg-sc 群で生じた死亡はすべて感染症によるものであったが、プラセボ sc 群で生じた死亡は心停止、血小板減少症によるものであり、IV 製剤の第 III 相試験では差がみられた死因はなかった。

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

BEL112341 試験では 200 mg-sc 群とプラセボ sc 群の間で、過敏症反応の発現割合に差は認められず、ほとんどの過敏症反応は非重篤なものであった。なお、IV 製剤については、自発報告でまれではあるが、死亡を含む重篤な過敏症反応が報告されている。SLE 患者では、生物学的療法に対しての反応性が増強していると予想されることを考えると、他のモノクローナル抗体製剤のデータから、ベリムマブ投与後の注入後全身性反応及び過敏反応の発現率は低いと考えられる。SC 製剤の投与によりベリムマブに対する免疫原性を示した被験者はいなかった（2.5.5.6.）。SC 製剤は、自宅等での自己投与を可能にする製剤である。
BEL112341 試験で認められた過敏症の発現率は低く、重篤な全身性の過敏症反応の発現は認められなかった点を考慮すると、患者に過敏症の徴候や症状が現れたら直ちに救急外来で治療を受けることの重要性について教育することにより、過敏症のリスクを管理することが可能であると考える。

感染症は SLE 等の自己免疫疾患患者における罹患及び死亡の大きな要因であり、主なリスク因子は、疾患自体に加えて、免疫抑制剤の使用である。BEL112341 試験において、重篤な日和見感染のリスクについては 200 mg-sc 群（0.4%）とプラセボ sc 群（0%）の間で差がみられたが（2.5.5.3.6.2.）、それ以外の感染症の全体的なリスクは、IV 製剤及び SC 製剤の開発プログラムを通じ、投与群間で比較的均衡が取れており、発現割合自体は低かった。

ベリムマブの静脈内投与を受けた SLE 患者で PML が、自発報告で 2 例、実施中の臨床試験（BEL115467 試験）で 1 例報告されている。データロック（2016 年 3 月 8 日）後に、自

発報告により新たに 1 例の PML が報告された。報告された全例において、ベリムマブに加えて SLE の治療薬として免疫抑制剤又は高用量ステロイドが併用されていた。PML は SLE だけでなく、免疫抑制剤による治療にも関連するリスクであり、ベリムマブとの因果関係は現時点では特定されていない（2.5.5.3.6.2.1.）。

BEL112341 試験では、悪性新生物の発現割合は、いずれの群でも 0.4%と低かった（2.5.5.3.6.3.）。IV 製剤の IV-CRD 試験の併合解析（52 週間）では、悪性腫瘍（非メラノーマ皮膚癌を除く）の発現割合は両群間で同様であり、血液癌の報告はなかった。ベリムマブの投与により特定の癌腫の発現及び発現率の上昇はみられなかった。静脈内投与の長期継続投与試験の併合解析において、悪性腫瘍の発現率の増加はみられなかった。また、ベリムマブの自発報告における悪性腫瘍の発現率は、SLE 患者において報告されている発現率（0.53/100 人年）を超えるものではなかった[Bernatsky, 2013; Bernatsky, 2005]。

SLE 集団では神経精神性事象がよく知られており、その発現は多様で[Hanly, 2007; Bachen, 2009]、自殺のリスクが一般人よりも 4～10 倍高いとの報告がある[Harris, 1994; Jarpa, 2011; Karassa, 2003]。BEL112341 試験では、C-SSRS を用いて評価を行った。治験薬投与前の自殺念慮又は自殺行動の既往の有無に関わらず、治験薬投与中に C-SSRS に基づく自殺念慮に差が認められたが［200 mg-sc 群：7 例（1.3%）、プラセボ sc 群：2 例（0.7%）］、自殺行動は認められていない（2.5.5.3.6.4.）。また、IV 製剤の IV-CRD 試験の併合解析（52 週間）において、治験薬投与中のうつ病及び自殺／自傷の発現割合は、投与群間で同様であった。

現在までのところ、IV 製剤及び SC 製剤の第 III 相試験並びにベリムマブ静脈内投与の 3 つの長期継続投与試験（BEL112626 試験、BEL112233 試験及び BEL112234 試験）から、自己抗体陽性の SLE 患者へのベリムマブの長期投与を支持する良好な安全性及び忍容性プロファイルが確認されている（2.5.5.10.）。

2.5.6.4. 日本人 SLE 患者に対するベネフィットとリスクの考察

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

BEL112341 試験において、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 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で調整したプラセボ sc 群に対する 200 mg-sc 群のオッズ比（95%信頼区間）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。ベースライン時の人口統計学的特性、疾患特性及び SLE 治療薬の使用状況による有効性への影響を検討した結果、日本人症例数が 29 例と少数例であり、国毎に層別化されなかったことにより、層別因子の一つであるベースライン時の 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により SRI レスポンスが偶発的に高く現れたことが要因として考えられた。SRI レスポンスの持続性の評価及び SRI の構成要素である SELENA SLEDAI スコア改善の基準をより高く設定した評価（SRI5～SRI8）は、改善と悪化を繰り返す SLE の疾患特性に伴う影響をより抑え、より高い精度、確度でベリムマブの治療効果を評価できると考える。52 週時に SRI レスポンダ

ーと判定された被験者（200 mg-sc 群：13 例中 7 例、プラセボ sc 群：16 例中 12 例）のうち、44～52 週時を通して SRI レスポンダーと判定された被験者は、200 mg-sc 群では 7 例中 7 例であったのに対し、プラセボ sc 群では 12 例中 9 例であり、持続的な SRI レスポンスが得られなかった 3 例はいずれもベースライン時の SELENA SLEDAI スコアが 10 点以上だった。また、52 週時の SRI7、SRI8 レスポンダー率では、日本人集団でも全体集団と同様にベリムマブ 200 mg 皮下投与の臨床的ベネフィットが期待できる結果が得られた。

日本人集団では、重度 SFI flare の発現リスクの低下効果、ステロイド減量効果に関する評価は、該当する症例数が少なかったため困難であったが、ステロイドの累積投与量では全体集団と同様に 200 mg-sc 群の方で良好な結果が認められた。バイオマーカーについては、日本人集団でも全体集団と同様な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（PK）については、全体集団と日本人集団でベリムマブの 200 mg を皮下投与した時の各 PK パラメータの分布はおおむね重複しており、顕著な違いは認められなかった。

日本から参加した IV 製剤の第 III 相国際共同試験（BEL113750 試験）の結果は、全体的に BEL112341 試験と IV 製剤の海外第 III 相試験（BEL110751 試験及び BEL110752 試験）との一貫性もみられており、有効性の主要評価項目である 52 週時の SRI レスポンダー率においては、全体集団と日本人集団の間で一貫性が認められた。したがって、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確認されたこと、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曝露量はベリムマブ 200 mg を皮下投与した時と同程度であることが予測されることからも、日本人 SLE 患者に対するベリムマブ 200 mg を皮下投与した時の有効性が期待できると考えられた。

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、並びに海外の第 II 相及び第 III 相試験（LBSL02 試験、BEL110751 試験及び BEL110752 試験）、BEL113750 試験（全体集団、日本人集団）で認められたものと同様であり、新たな安全性上の懸念、日本人に特有の懸念は認められなかった。

なお、SC 製剤は体重に関わらず固定用量で投与されるため、体重が重い被験者では軽い被験者に比べて曝露量（AUC）が低値を示す傾向が認められた（2.7.2.3.1.3.2.）。日本人は欧米人に比べて体重が低い傾向にあるが、体重によるベリムマブの治療効果及び安全性プロファイルへの影響は認められなかった（2.5.4.4.5.4.、2.5.5.9.）。

以上のことから、日本人集団と全体集団の間に、臨床的に重要なベリムマブの民族差は認められず、BEL112341 試験を主体とした SLE 患者を対象としたベリムマブの SC 製剤の開発プログラム全体の有効性及び安全性の結果は、日本人集団にもあてはまるものであると考えられ、ベリムマブのベネフィットとリスクの評価についても同様に、ベリムマブの開発プログラム全体から評価したものを日本人集団に適用することが妥当であると判断した。

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

2.5.6.5. SC 製剤による在宅等での自己投与のベネフィットとリスクの考察

プレフィルドシリンジ製剤（以下、PFS）及び AI は、投与における調製が不要であるため、患者が在宅等の医療機関外での自己投与を希望する場合でも、安全に自己投与することが可能な薬剤と考える。

BEL112341 試験では、PFS を用いて被験者が自ら皮下投与することとし、4 週間毎の来院時に次回来院時までのベリムマブ又はプラセボを提供した。被験者は、投与 1 回目（Day 0）及び 2 回目（Day 7）は、医療機関の直接の監督下で自己投与を行い、治験責任医師等により自己投与に問題がないと判断された場合は、51 週時まで週 1 回の自己投与を自宅で行った（2.7.6. BEL112341 試験）。その結果、前述の通り、有害事象の発現割合は IV 製剤の IV-CRD 試験でみられたのと同程度であり（2.5.5.3.1.1.、2.5.5.3.1.2.）、自己投与時に懸念される感染症や重篤なアレルギー反応といったリスクにも違いはみられず（2.5.5.3.6.1.、2.5.5.3.6.2.）、在宅等での自己投与による安全性プロファイルへの影響はないと考えられた。また、200339 試験では、PFS に比べてより簡便な投与が期待される AI でも適切な皮下投与が可能であることが確認されており、医療機関内外での使用による違いはみられなかった（2.7.6. 200339 試験）。なお、BEL112341 試験及び 200339 試験ともに、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は報告されていない（2.5.5.7.）。

SLE は就業可能な若い年代で好発するため、在宅等での自己投与が可能になることで、患者自身で投与時間及び場所を選択することができ、治療による日常的な活動（仕事、育児・家事、旅行等）への影響を緩和することが期待される。また、在宅等での自己投与が可能であれば、被験者の状態によっては通院回数を減らすことができ、特に夏場の外出時の紫外線による光線過敏症等の症状悪化のリスクをより軽減できる可能性が考えられる。

なお、自己投与の適用については、添付文書（案）にて、「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項で、注意喚起を行った。

以上のことから、PFS 及び AI は、患者（又は家族）によるベリムマブの自己投与を可能にし、患者の利便性の向上や自立性のサポートに貢献できることが期待される。

2.5.6.6. ベネフィットとリスクのまとめ

疾患活動性のある自己抗体陽性の SLE 患者において、ベリムマブ 200 mg の皮下投与は、疾患活動性、SLE の増悪及びステロイド使用量において、最適化された標準治療に更なるベネフィットを上乗せすることが確認された。ベリムマブの安全性プロファイルはおおむね良好であり、標準治療のみの場合と同様であった。また、IV 製剤と同様に、SC 製剤でも長期投与時の有効性及び安全性は期待できるものと考えられた。

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

本邦において、現在用いられている治療の多くは非特異的、非選択的な治療法であり、ステロイドや免疫抑制剤が効かない患者に対する代替の治療選択肢は限られている。ベリムマブは、標準治療に上乗せする形で、SLE の臨床的又は血清学的な疾患活動性を低下させることで、臓器病変の改善、重度 SLE flare のリスクの軽減、疲労の軽減及びステロイドの減量

効果を示し、SLE の治療目標の達成に貢献できることが期待される有効な薬剤であると考える。更に、疾患活動性及び増悪のリスクの低下やステロイドの減量により、不可逆的臓器病変の経時的な蓄積を減少させることも期待できる。

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

加えて、ベリムマブの SC 製剤は、IV 製剤よりも投与にかかる時間を短縮でき、点滴静脈内投与が行えない患者にも投与が可能になる。また、点滴治療に必要な設備及び投与後の患者の状態を監視する医療従事者の確保が不要になるため、医療機関の負担軽減が期待できる。更に、SC 製剤は携行可能であり、投与方法の柔軟性も増すことから、医師により在宅自己注射が可能と判断された場合は、患者自身で投与時間及び場所を選択することができ、日常的な活動への影響を緩和することで利便性の向上や患者の自立性のサポートにより貢献できることが期待される。

以上のことから、標準治療を受けている SLE 患者に対するベリムマブ 200 mg の皮下投与のベネフィットは、リスクを大きく上回るものであり、本疾患に対するベリムマブの本邦への導入意義は高いものと考える。

2.5.7. 参考文献

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

Abud-Mendoza C, Cuevas-Orta E, Santillan-Guerrero EN, et al. Decreased blood levels of B lymphocytes and NK cells in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) infected with papillomavirus (HPV). Arch Dermatol Res. 2013 Mar;305(2):117-23.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

BENLYSTA US Package Insert. GlaxoSmithKline; November, 2015.

BENLYSTA Summary of Product Characteristics. GlaxoSmithKline; May 2014.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dooley MA, Houssiau F, Aranow C, et al. Effect of belimumab treatment on renal outcomes: results from the phase 3 belimumab clinical trials in patients with SLE. Lupus. 2013 Jan;22(1):63-72.

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

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

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

Fassbinder T, Saunders U, Mickholz E, et al. Differential effects of cyclophosphamide and mycophenolate mofetil on cellular and serological parameters in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Res Ther. 2015 Apr 3;17:92.

Fathallah AM, Bankert RB, Balu-Iyer SV. Immunogenicity of subcutaneously administered therapeutic proteins: a mechanistic perspective. AAPS J. 2013;15:897-900.

Feng PH. Systemic lupus erythematosus: the face of Asia. Ann N Y Acad Sci. 2007 Jun;1108:114-20.

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

Fortin PR, Abrahamowicz M, Ferland D, et al. Steroid-sparing effects of methotrexate in systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 2008 Dec;15;59(12):1796-804.

Foskett N, Huang L, Petri H, et al. Incidence of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in patients with rheumatoid arthritis (RA) or systemic lupus erythematosus (SLE) from MarketScan Claim Database (abstr. 93). Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2009;18: S1 S273.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Li M, Zhang W, Leng X, et al. Chinese SLE Treatment and Research group (CSTAR) registry: I. Major clinical characteristics of Chinese patients with systemic lupus erythematosus. Lupus. 2013 Oct;22(11):1192-9.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Thumboo J, Wee HL. Systemic lupus erythematosus in Asia: is it more common and more severe? . APLAR Journal of Rheumatology. 2006 Nov; 9: 320-26.

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

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

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

van Vollenhoven RF, Petri MA, Cervera R, et al. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. Ann Rheum Dis. 2012;71(8):1343-9.

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

Vugmeyster Y, Xu X, Theil FP, et al. Pharmacokinetics and toxicology of therapeutic proteins: Advances and challenges. World J Biol Chem. 2012;3(4):73-92.

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

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

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

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

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

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

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

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

橋本　博史. 全身性エリテマトーデス臨床マニュアル 第 2 版. 日本医事新報社. 2012.

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

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

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

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

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

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

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