# 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）

## 2.7. 臨床概要

グラクソ・スミスクライン株式会社

Nov 28 2016 17:35:15

# 臨床概要の目次


| | 項目 - 頁 |
|---|---|
| 2.7. 臨床概要 | 2.7.1 - p.1 |
| 2.7.1. 生物薬剤学試験及び関連する分析法 | 2.7.1 - p.1 |
| 2.7.1.1. 背景及び概観 | 2.7.1 - p.1 |
| 2.7.1.2. 個々の試験結果の要約 | 2.7.1 - p.5 |
| 2.7.1.3. 全試験を通しての結果の比較と解析 | 2.7.1 - p.11 |
| 2.7.1.4. 付録 | 2.7.1 - p.12 |
| 2.7.2. 臨床薬理試験 | 2.7.2 - p.1 |
| 2.7.2.1. 背景及び概観 | 2.7.2 - p.1 |
| 2.7.2.2. 個々の試験結果の要約 | 2.7.2 - p.2 |
| 2.7.2.3. 全試験を通しての結果の比較と解析 | 2.7.2 - p.12 |
| 2.7.2.4. 特別な試験 | 2.7.2 - p.30 |
| 2.7.2.5. 付録 | 2.7.2 - p.36 |
| 2.7.3. 臨床的有効性 | 2.7.3 - p.1 |
| 2.7.3.1. 背景及び概観 | 2.7.3 - p.1 |
| 2.7.3.2. 個々の試験結果の要約 | 2.7.3 - p.28 |
| 2.7.3.3. 全試験を通しての結果の比較と解析 | 2.7.3 - p.42 |
| 2.7.3.4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 | 2.7.3 - p.201 |
| 2.7.3.5. 効果の持続、耐薬性 | 2.7.3 - p.207 |
| 2.7.3.6. 付録 | 2.7.3 - p.208 |
| 2.7.4. 臨床的安全性 | 2.7.4 - p.1 |
| 2.7.4.1. 医薬品への曝露 | 2.7.4 - p.1 |
| 2.7.4.2. 有害事象 | 2.7.4 - p.49 |
| 2.7.4.3. 臨床検査値の評価 | 2.7.4 - p.131 |
| 2.7.4.4. バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目 | 2.7.4 - p.164 |
| 2.7.4.5. 特別な患者集団及び状況下における安全性 | 2.7.4 - p.166 |
| 2.7.4.6. 市販後データ | 2.7.4 - p.177 |
| 2.7.4.7. 付録 | 2.7.4 - p.178 |
| 2.7.5. 参考文献 | 2.7.5 - p.1 |
| 2.7.6. 個々の試験のまとめ | 2.7.6 - p.1 |
| BEL116119 試験 | 2.7.6 - p.7 |
| BEL114448 試験（旧番号：HGS1006-C1105） | 2.7.6 - p.14 |

BEL117100 試験 ..... 2.7.6 - p.21
BEL112341 試験（旧番号：HGS1006-C1115） ..... 2.7.6 - p.27
LBSL02 試験 ..... 2.7.6 - p.520
BEL110751 試験（旧番号：HGS1006-C1056） ..... 2.7.6 - p.994
BEL110752 試験（旧番号：HGS1006-C1057） ..... 2.7.6 - p.1604
BEL113750 試験（二重盲検期） ..... 2.7.6 - p.1926
200339 試験 ..... 2.7.6 - p.2302
BEL113750 試験オープンラベル期及び BEL114333 試験..... 2.7.6 - p.2334
BEL112626 試験（旧番号：LBSL99） ..... 2.7.6 - p.2341
BEL112233 試験（旧番号：HGS1006-C1066） ..... 2.7.6 - p.2591
BEL112234 試験（旧番号：HGS1006-C1074） ..... 2.7.6 - p.2726
BEL115470 試験（旧番号：HGS1006-C1117） ..... 2.7.6 - p.2785

### 2.7.1 及び 2.7.2 の略号等一覧

| 略号（略称） | 内容 |
|---|---|
| ADA | 抗薬物抗体 |
| AI | オートインジェクター |
| AUC | 血清中濃度－時間曲線下面積 |
| AUC(0-last), AUC(0-t) | 投与後 0 時間から最終測定時点までの血清中濃度－時間曲線下面積 |
| AUC(0-inf) | 投与後 0 時間から無限時間までの血清中濃度－時間曲線下面積 |
| 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 |
| BLyS | B リンパ球刺激因子 |
| BMI | Body Mass Index |
| BSA | 体表面積 |
| Cavg | 平均血清中濃度 |
| 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 |
| CV | 変動係数 |
| CYP | チトクローム P450 |
| 抗 dsDNA 抗体 | 抗 2 本鎖 DNA 抗体 |
| ECL | 免疫学的電気化学発光 |
| ELISA | 酵素免疫測定 |
| FDA | 米国食品医薬品局 |
| HGS | Human Genome Sciences, Inc. |
| HMG-CoA | ヒドロキシメチルグルタリル CoA |
| Ig | 免疫グロブリン |
| IL-6 | インターロイキン 6 |
| IV 製剤 | 点滴静注用製剤 |
| LLQ | 定量下限 |
| LOD | 検出下限 |
| MRD | Minimum Required Dilution |
| NSAID | 非ステロイド性抗炎症薬 |
| PD | 薬力学 |
| PFS | プレフィルドシリンジ |
| PK | 薬物動態 |
| Q | コンパートメント間のクリアランス |
| QC | Quality Control |
| QTc 間隔 | 補正 QT 間隔 |
| RLU | Relative light unit |
| RSE | 相対標準誤差 |
| SC 製剤 | 皮下注用製剤 |
| SD | 標準偏差 |
| SELENA SLEDAI | Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment SLE Disease Activity Index |
| SLE | 全身性エリテマトーデス |
| SRI | SLE responder index |
| t1/2 | 半減期 |

| 略号（略称） | 内容 |
| --- | --- |
| TACI | 膜貫通型活性化因子 1／カルシウム調節因子／シクロフィリンリガンド相互作用因子 |
| tmax | 最高血清中濃度到達時間 |
| TNF | 腫瘍壊死因子 |
| Vc | 中央コンパートメントの分布容積 |
| Vp | 末梢コンパートメントの分布容積 |
| Vss | 定常状態の分布容積 |

# 2.7. 臨床概要

## 2.7.1. 生物薬剤学試験及び関連する分析法

### 2.7.1.1. 背景及び概観

ベリムマブは遺伝子組換えヒト型免疫グロブリン G1λ（IgG1λ）モノクローナル抗体であり、皮下注用製剤（SC 製剤）として開発した。また、点滴静注用製剤（IV 製剤）も開発している。

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 1 mL 中にベリムマブとして 200 mg 含有する薬液が充てんされたプレフィルドシリンジを安全装置と組み合わせた安全装置付シリンジ（PFS）製剤であり、もう一つは、PFS 製剤と同一の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（2.3.P.1.1.）。

SC 製剤を使用した臨床試験では、主に PFS 又は AI 製剤を使用した。臨床試験に用いたベリムマブの製剤の一覧を表 2.7.1.1-1 に示す。臨床試験で使用した SC 製剤はいずれも 06-D 処方であり、市販予定製剤と同じ処方である。ベリムマブ SC 製剤の 06-D 処方を表 2.7.1.1-2 に示す。外国人健康成人を対象として絶対的バイオアベイラビリティ（BA）を評価した BEL114448（旧番号：HGS1006-C1105）試験では、240 mg のバイアルを使用した。

なお、開発過程において、処方及び製造工程の変更はあったものの、同等性及び同質性が確認されている（2.3.P.2.）。

本項では生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要を示す。

**表 2.7.1.1-1 臨床試験で用いたベリムマブの製剤の一覧**

| | | IV 製剤 | SC 製剤 | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | バイアル | バイアル | PFS 製剤 | AI 製剤 |
| 処方 | | 06-B | 06-D | 06-D | 06-D |
| 第 I 相試験 | BEL116119 試験<br>（日本人対象の絶対的 BA 評価試験） | ○ | - | ○ | - |
| | BEL114448 試験<br>（外国人対象の絶対的 BA 評価試験） | ○ | ○ | - | - |
| | BEL117100 試験<br>（PFS-AI 製剤間の相対的 BA 評価試験） | - | - | ○ | ○ |
| 第 II 相試験 | 200339 試験<br>（AI の使用性を検討した試験） | - | - | - | ○ |
| 第 III 相試験 | BEL112341（旧番号：HGS1006-C1115）試験<br>（日本参加の国際共同試験） | - | - | ○ | - |

Data Source:表 2.3.P.2-11 及び 2.3.P.5.4

**表 2.7.1.1-2　ベリムマブの SC 製剤（PFS 及び AI 製剤）の処方**

| 処方成分 | 06-D 処方（1 mL 当たり） |
|---|---|
| ベリムマブ | 200 mg |
| L-ヒスチジン | 0.65 mg |
| L-ヒスチジン塩酸塩水和物 | 1.2 mg |
| L-アルギニン塩酸塩 | 5.3 mg |
| [redacted] | [redacted] mg |
| ポリソルベート 80 | 0.1 mg |
| 注射用水 | 適量 |
| [redacted] | [redacted] |

Data Source: 表 2.3.P.1-1、2.3.P.2-10

### 2.7.1.1.1.　分析法

臨床試験での血清中ベリムマブ濃度分析には、バリデートした免疫学的分析法を用い、定量下限（LLQ）は 100 ng/mL であった。SC 製剤開発で用いた 3 つの分析法の詳細を表 2.7.1.4-1 に示す。初期の分析法開発、バリデーション試験及び BEL114448 試験の実試料分析は [redacted]（[redacted]）社（米国）で行われた。[redacted] 社の分析法の概要を 2.7.1.1.1.1.1.に示す。本分析法には Minimum Required Dilution（MRD）1/400 及び 1/8000 の希釈系列を用い、その定量範囲は 1/400 の MRD では 100～48000 ng/mL、1/8000 では 2000～960000 ng/mL であった。

[redacted] 社の分析法は [redacted]（[redacted]）社（米国）に引き継がれ、バリデーション試験を実施後、BEL116119 試験の実試料分析に使用した。分析法の概要を、2.7.1.1.1.1.2.に示す。その後、分析法は更に最適化、バリデートされた。具体的には、分析法全体の堅牢性を向上させるために単一の MRD として 1/400 を使用し、定量上限を 48000 ng/mL から 12800 ng/mL に変更した。分析法の概要を、2.7.1.1.1.1.3.に示す。この分析法は BEL117100、BEL112341 及び 200339 試験の実試料分析に用いられた。

各臨床試験で用いた分析法のバリデーション結果の概略を表 2.7.1.4-1 に示す。

### 2.7.1.1.1.1.　バリデーション

#### 2.7.1.1.1.1.1.　ECL によるヒト血清中ベリムマブ濃度分析法（TR-06-10-002）

ヒト血清中ベリムマブ濃度は、バリデートされたターゲットキャプチャーサンドイッチ免疫学的電気化学発光（ECL）分析法により定量した。

ヒト血清を MRD 1/400 あるいは 1/8000 で希釈後、分析した。ストレプトアビジンコートしたマルチアレイプレートにビオチン化 BLyS を固定化し、ヒト血清中のベリムマブを BLyS 結合プレート上で捕捉する。ウサギ抗ベリムマブ抗体を添加、続いて SULFO-TAG 標識ヤギ抗ウサギ抗体を添加した。ECL 発光溶液を添加し、加電圧により生成する ECL シグナルを測定した。

本分析法は選択的であり、1/400 の MRD での濃度範囲 100～48000 ng/mL 及び 1/8000 の MRD での濃度範囲 2000～960000 ng/mL において正確かつ再現性のある定量法である。再

現性（%CV）は 1/400 の MRD では 10.9%以下、1/8000 では 21.1%以下であった。真度（%Bias）は、1/400 の MRD では-9.6～17.8%、1/8000 では-5.7～11.2%の範囲であった。

#### 2.7.1.1.1.1.2. ECL によるヒト血清中ベリムマブ濃度分析法（2012N134390_00）

[redacted] 社の分析法（2.7.1.1.1.1.1.に記載）及び [redacted] 社の分析法の比較可否を検証するため、[redacted] 社においてパーシャルバリデーションを実施した。操作方法は 2.7.1.1.1.1.1.の記載と同様である。

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

#### 2.7.1.1.1.1.3. ECL によるヒト血清中ベリムマブ濃度分析法（2013N172102_00）

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

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

本分析法は選択的であり、濃度範囲 100～12800 ng/mL において正確かつ再現性のある定量法である。再現性（%CV）は 8%以下、真度（%Bias）は、-10.4～12.2%であった。希釈直線性は 320 µg/mL まで確認され、分析法の定量範囲を 320000 ng/mL まで拡張できた。アザチオプリン及び 6-メルカプトプリンによるベリムマブの定量値に与える影響について各添加濃度として 30 µg/mL 及び 2 µg/mL で評価した結果、いずれも本分析法におけるベリムマブの定量値に影響を与えなかった。

#### 2.7.1.1.1.2. QC 試料分析の概略

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

#### 2.7.1.1.1.3. 臨床試験における分析法の妥当性

2.7.2 の臨床試験の薬物動態評価に用いたベリムマブ濃度は、バリデートされた分析法により測定された。各試験の報告に用いられた分析単位における検量線標準試料及び QC 試料の結果は事前に規定した採用基準に全て適合した。

#### 2.7.1.1.1.4. 試料の安定性

ヒト血清中のベリムマブは 22°C で 24 時間、4°C で 7 日間、-80°C で少なくとも 3 年間安定である。また、-80°C から室温の凍結融解については 7 サイクルまで安定である。

#### 2.7.1.1.1.5. 分析法まとめ

ヒト血清中ベリムマブ濃度分析に用いた方法は、選択的で正確及び再現性のある分析法である。

### 2.7.1.2. 個々の試験結果の要約

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 3 つの臨床試験で評価した。ベリムマブの半減期は長いことから、これらの臨床試験では並行群間のデザインで実施した。BEL116119 及び BEL114448 試験ではベリムマブを皮下投与したときの絶対的 BA を評価した。BEL117100 試験では、PFS 又は AI 製剤を用いて両製剤の相対的 BA を評価した。これらの試験デザインの概要及び薬物動態（PK）パラメータの要約をそれぞれ付録の表 2.7.1.4-2 及び表 2.7.1.4-3 に示す。

#### 2.7.1.2.1. 日本人健康成人における皮下投与時の BA（BEL116119 試験）

日本人健康成人男性 16 例を対象とした、非盲検、無作為化、並行群間の単回投与試験において、ベリムマブ 200 mg を静脈内及び皮下投与したときの PK を検討した。各被験者は静脈内又は皮下投与のうち、いずれか一方の投与を受けた（各 8 例）。静脈内投与では約 1 時間かけて点滴投与し、皮下投与では PFS 製剤を用いて大腿部に 10～15 秒かけて投与した。

ベリムマブの血清中濃度推移を図 2.7.1.2-1 に、PK パラメータを表 2.7.1.2-1 に示す。静脈内投与では投与後 0.045～0.083 日後（投与終了時）に最高血清中濃度（Cmax）に達し、その後は二相性を示して低下した。皮下投与時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 の幾何平均値はいずれの投与経路でも約 16～18 日と同様であった。皮下投与時の絶対的 BA は静脈内投与時の 77%と推定された。

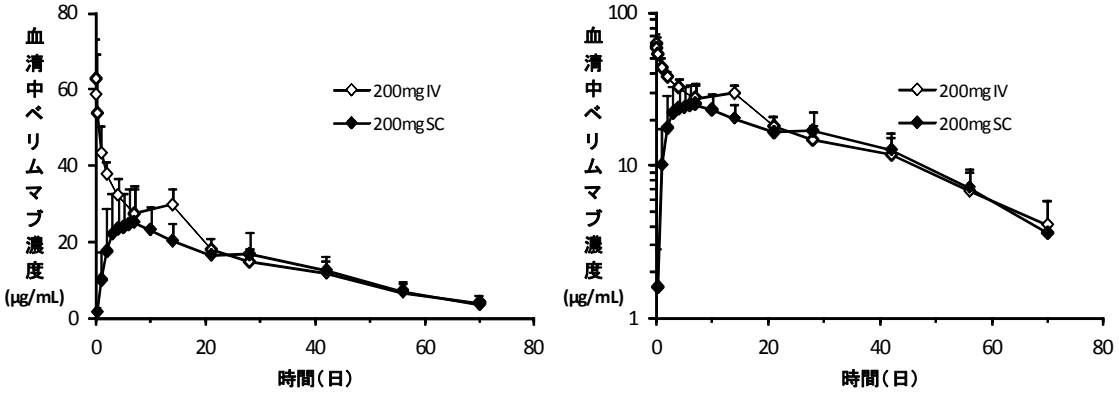



**図 2.7.1.2-1 日本人健康成人男性にベリムマブ 200 mg を静脈内又は皮下に単回投与したときのベリムマブの血清中濃度推移（平均値+標準偏差）**

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

**表 2.7.1.2-1　日本人健康成人男性にベリムマブ 200 mg を静脈内又は皮下に単回投与したときの PK パラメータ**

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

モデルによらない方法により算出
a) tmax：中央値（範囲）
b) 幾何平均値（95%信頼区間）
c) F は体重で補正した AUC(0-inf)の幾何平均値の比（90%信頼区間）から算出
Data source: BEL116119 CSR Table 3.02, 3.03, 3.04

### 2.7.1.2.2.　外国人健康成人における皮下投与時の絶対的 BA（BEL114448 試験）

外国人健康成人 120 例を対象とした、非盲検、無作為化、並行群間の単回又は反復投与（週 1 回投与を 4 回）試験において、ベリムマブを静脈内又は皮下投与したときの PK を検討した。静脈内投与では約 1 時間かけて点滴投与し、皮下投与では腹部又は大腿部に 10～15 秒かけて投与した。本試験の 6 種類の投与方法を表 2.7.1.2-2 に示す。

**表 2.7.1.2-2　BEL114448 試験の投与方法**

| 群 | 計画例数 | 投与回数 | 1 回投与量 | 投与方法 |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 20 | 単回投与 | 240 mg | 120 mg (0.6 mL)を連続で 2 回皮下投与（SC 2x120 mg） |
| 2 | 20 | 単回投与 | 240 mg | 240 mg (1.2 mL)を 1 回皮下投与（SC 1x240 mg） |
| 3 | 20 | 単回投与 | 200 mg | 200 mg (1.0 mL)を 1 回皮下投与（SC 1x200 mg） |
| 4 | 20 | 単回投与 | 240 mg | 240 mg を 1 時間かけて静脈内投与（IV 240 mg） |
| 5 | 20 | 反復投与（1 週間間隔 4 回投与） | 240 mg | 120 mg (0.6 mL)を連続で 2 回皮下投与（SC 2x120 mg） |
| 6 | 20 | 反復投与（1 週間間隔 4 回投与） | 200 mg | 200 mg (1.0 mL)を 1 回皮下投与（SC 1x200 mg） |

ベリムマブを皮下に単回投与したときの PK パラメータを表 2.7.1.2-3 に示す。ベリムマブを皮下に単回投与したときの絶対的 BA は 74～82%であり、皮下投与の 3 投与群間で同程度であった。

**表 2.7.1.2-3　ベリムマブを静脈内又は皮下に単回投与したときの PK パラメータ**

| パラメータ | IV 240 mg (N = 19) | SC 2x120 mg (N = 19) | SC 1x240 mg (N = 18) | SC 1x200 mg (N = 18) |
|---|---|---|---|---|
| tmax (day) | 0.09 (0.05-0.30) | 3.9 (0.9-9.8) | 4.9 (2.9-13.9) | 5.9 (1.9-13.9) |
| Cmax (µg/mL) | 86.2 (20.0%) | 32.7 (29.0%) | 31.6 (27.9%) | 24.3 (40.3%) |
| Cmax/Dose (µg/mL)/(µg/kg) | 0.0268 (16.9%) | 0.0101 (36.9%) | 0.0102 (27.3%) | 0.0094 (45.7%) |
| AUC(0-last) (day·µg/mL) | 958.24 (27.4%) | 731.28 (30.3%) | 750.97 (31.1%) | 576.39 (36.3%) |
| AUC(0-inf) (day·µg/mL) | 1030 (32.1%) | 788 (36.1%) | 812 (36.2%) | 612 (37.9%) |
| AUC(0-inf)/Dose (day·µg/mL)/(µg/kg) | 0.3209 (26.5%) | 0.2443 (31.5%) | 0.2624 (32.0%) | 0.2358 (31.2%) |
| t1/2 (day) | 17.29 (34.7%) | 15.06 (33.5%) | 17.37 (33.0%) | 15.04 (32.1%) |
| F (%) | - | 76.14 (64.47 - 89.92) | 81.78 (70.05 - 95.47) | 73.50 (59.68 - 90.52) |

モデルによらない方法により算出
tmax：中央値（範囲）、F：絶対的 BA の推定値（90%信頼区間）、その他のパラメータ：幾何平均値（CV）
Data Source:BEL114448 PK report, Summary Table 6, 7, 8, 9, 11

また、ベリムマブを 1 週間間隔で 4 回反復皮下投与したときの PK パラメータを表 2.7.1.2-4 に示す。ベリムマブを反復皮下投与したときの PK パラメータは、単回投与したときの結果と同様であった。ベリムマブを 1 回又は連続 2 回の投与方法により単回皮下投与したときの絶対的 BA に顕著な違いはなく、単回及び反復投与の間でも絶対的 BA に顕著な違いはなかったことから、絶対的 BA は薬液の注入量及び投与回数の影響を受けないと考えられた。

更に、投与部位（腹部及び大腿部）による PK の比較では Cmax 及び AUC(0-inf)に顕著な違いはみられなかった（図 2.7.1.2-2）。

**表 2.7.1.2-4　ベリムマブを 1 週間間隔で 4 週間反復皮下投与したときの PK パラメータ**

| パラメータ | SC 2x120 mg (N = 17) | SC 1x200 mg (N = 19) |
|---|---|---|
| tmax (day) | 5.40 (3.47-9.30) | 5.33 (3.60-8.55) |
| Cmax (µg/mL) | 21.64 (23.2%) | 19.45 (25.1%) |
| Cmax/Dose (µg/mL)/(µg/kg) | 0.0068 (26.3%) | 0.0074 (17.2%) |
| AUC(0-inf) (day·µg/mL) | 762.76 (29.8%) | 660.50 (31.2%) |
| AUC(0-inf)/Dose (day·µg/mL)/(µg/kg) | 0.2396 (33.2%) | 0.2500 (29.9%) |
| t1/2,term (day) | 19.63 (25.5%) | 19.25 (24.9%) |
| F (%) | 74.67 (62.58 - 89.09) | 77.90 (67.01 - 90.56) |

コンパートメント法（2-コンパートメントモデル）により算出
t1/2,term：消失相の半減期
tmax：中央値（範囲）、F：絶対的 BA の推定値（90%信頼区間）、その他のパラメータ：幾何平均値（CV）
Data Source: BEL114448 PK report, Summary Table 14, 15, 16

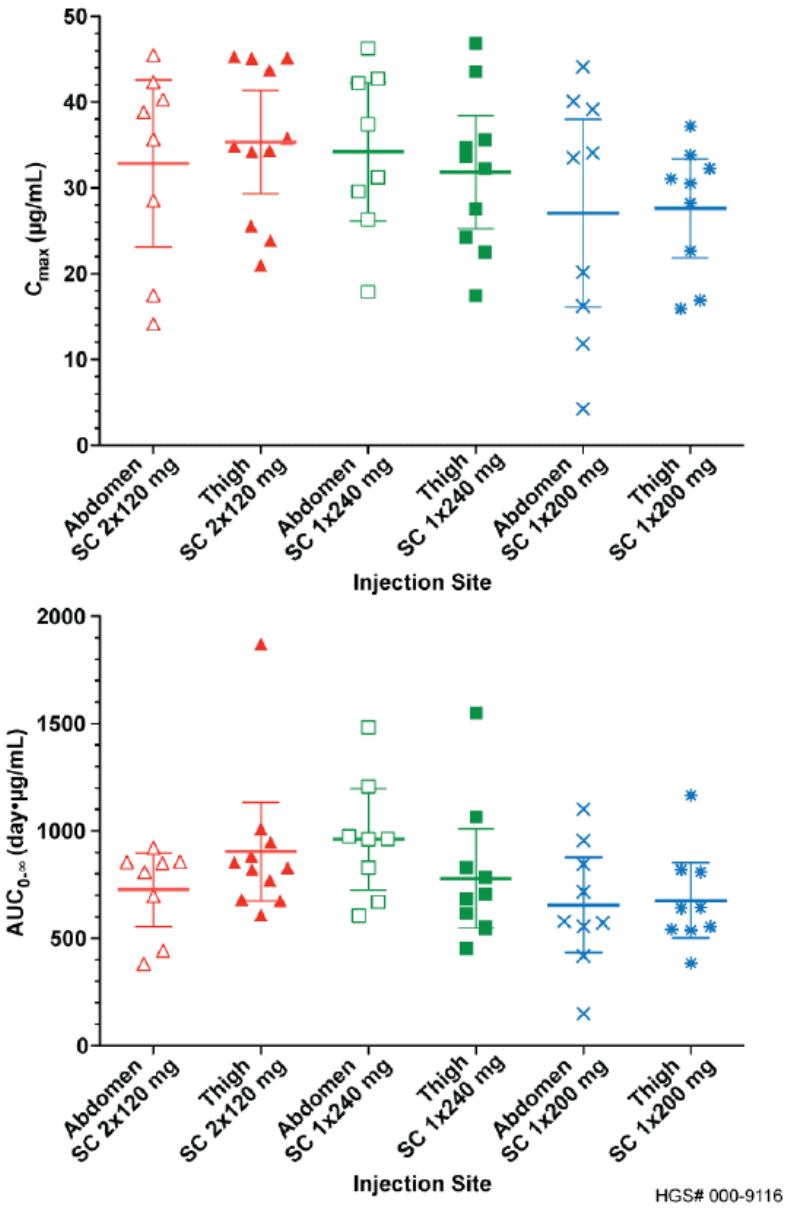



**図 2.7.1.2-2　　ベリムマブを皮下（腹部又は大腿部）に単回投与したときの Cmax 及び AUC(0-inf)**

Abdomen: 腹部、Thigh：大腿部
実測値、平均値及び 95%信頼区間
Data source: BEL114448 PK report, Figure 3-3

### 2.7.1.2.3.　　PFS と AI 製剤の相対的 BA（BEL117100 試験）

外国人健康成人 81 例を対象とした無作為化、並行群間、非盲検の単回投与試験において、PFS 及び AI 製剤を用いてベリムマブ 200 mg を単回皮下投与したときの製剤間の相対的 BA 及び投与部位の影響を評価した。

被験者を製剤（PFS 又は AI 製剤）及び投与部位（腹部又は大腿部）により、等比に無作為割り付けし、ベリムマブ 200 mg を単回皮下投与した。

ベリムマブの血清中濃度推移を図 2.7.1.2-3 に、PK パラメータを表 2.7.1.2-5 に示す。

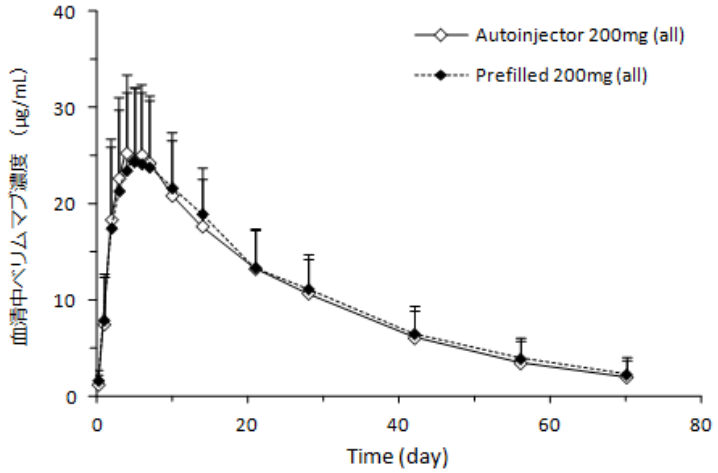



**図 2.7.1.2-3　PFS 製剤又は AI 製剤を用いてベリムマブ 200 mg を単回皮下投与したときの血清中ベリムマブ濃度（平均値+標準偏差）**

all:腹部及び大腿部投与群の合算（PFS 製剤又は AI 製剤、各 n=38）
Data Source: BEL117100 CSR Table 11.2 より作図

**表 2.7.1.2-5　PFS 製剤又は AI 製剤を用いてベリムマブ 200 mg を腹部又は大腿部に単回皮下投与したときの PK パラメータ**

| パラメータ | 製剤 | | 製剤／投与部位 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | PFS 製剤 (N=38) | AI 製剤 (N=38) | PFS 製剤／腹部投与 (N=20) | AI 製剤／腹部投与 (N=18) | PFS 製剤／大腿部投与 (N=18) | AI 製剤／大腿部投与 (N=20) |
| AUC(0-t) (day·μg/mL) | 676 (34.1) | 652 (32.6) | 631 (35.6) | 619 (23.3) | 729 (31.5) | 684 (39.3) |
| AUC(0-inf) (day·μg/mL) | 735 (39.9) | 701 (35.7) | 683 (41.8) | 672 (25.1) | 798 (37.1) | 728 (43.8) |
| Cmax (μg/mL) | 25.3 (33.2) | 27.0 (31.2) | 24.1 (32.6) | 25.3 (25.3) | 26.7 (33.9) | 28.6 (35.3) |
| tmax (hr) | 141 (47.5, 337) | 96.8 (47.4, 238) | 134 (68.0, 337) | 108 (47.7, 168) | 141 (47.5, 239) | 96.8 (47.4, 238) |
| t1/2 (hr) | 390 (42.8) | 356 (35.9) | 375 (45.7) | 355 (36.9) | 407 (40.2) | 357 (36.1) |

tmax: 中央値（最小値, 最大値）、その他のパラメータ: 幾何平均値（%CV）
Data Source: BEL117100 CSR Table 11.3, 11.4, 11.5, 11.6

ベリムマブ 200 mg を単回皮下投与したときの PFS 及び AI 製剤の製剤間の PK パラメータを比較した（表 2.7.1.2-6）。PFS 製剤と AI 製剤の幾何最小二乗平均値の比及び 90%信頼区間は、AUC(0-t)、AUC(0-inf)及び Cmax でそれぞれ 0.95（0.85, 1.06）、0.94（0.83, 1.05）及び 1.05（0.94, 1.18）であり、AUC(0-t)、AUC(0-inf)及び Cmax の比の 90%信頼区間が 0.8～1.25 の範囲内であったことから、PFS 製剤と AI 製剤は生物学的に同等であると判断した。

**表 2.7.1.2-6　　ベリムマブ 200 mg を単回皮下投与したときの PK パラメータの比較**

| パラメータ | 投与製剤 | N | 幾何最小二乗平均値 | 幾何最小二乗平均値の比（%）（AI 製剤：PFS 製剤） | 比の 90%信頼区間（%） |
|---|---|---|---|---|---|
| AUC(0-t) (day·µg/mL) | PFS 製剤 | 38 | 734.32 | 94.99 | 85.37, 105.69 |
| | AI 製剤 | 38 | 697.50 | | |
| AUC(0-inf) (day·µg/mL) | PFS 製剤 | 38 | 812.37 | 93.64 | 83.23, 105.35 |
| | AI 製剤 | 38 | 760.72 | | |
| Cmax (µg/mL) | PFS 製剤 | 38 | 26.787 | 105.165 | 93.997, 117.659 |
| | AI 製剤 | 38 | 28.170 | | |

Data Source: BEL117100 CSR Table 11.7

また、PFS 又は AI 製剤を用いて投与したときの AUC 及び Cmax を投与部位で比較した。大腿部に投与したときの AUC(0-inf)の幾何平均値は、腹部に投与したときと比べて、いずれの製剤でもわずかに高かったが（表 2.7.1.2-5）、その分布の範囲は大きく重なっており、顕著な違いは認められなかった（図 2.7.1.2-4）。

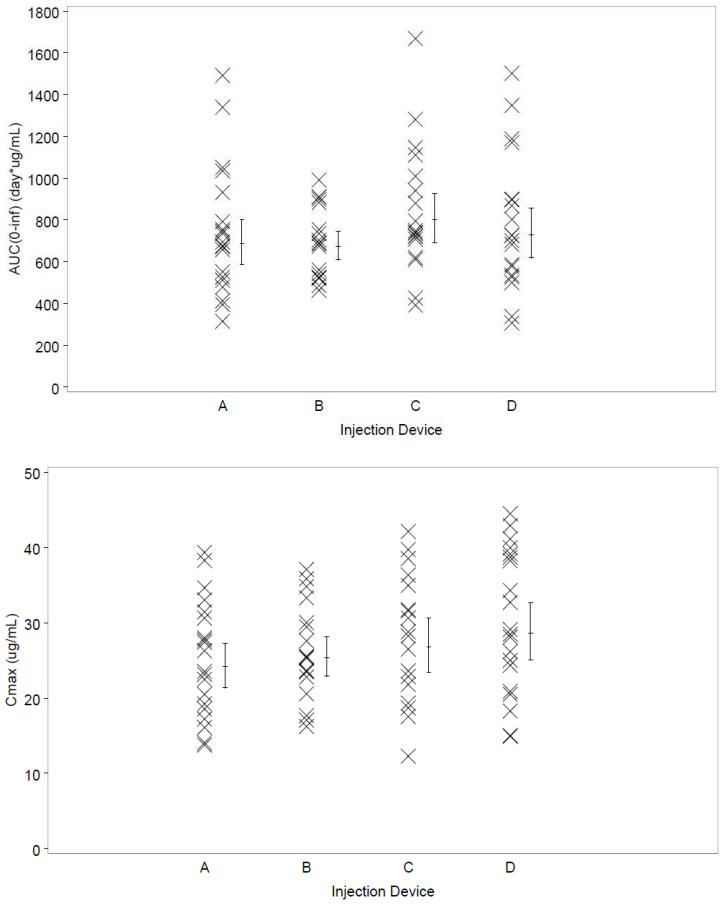



**図 2.7.1.2-4　　製剤及び投与部位別の AUC(0-inf)と Cmax の分布**
**（個別値、幾何平均値及び 90%信頼区間）**

A = PFS（腹部）、B = AI（腹部）、C = PFS（大腿部）、D = AI（大腿部）
Data Source: BEL117100 CSR Figure11.7

### 2.7.1.3. 全試験を通しての結果の比較と解析

#### 2.7.1.3.1. 絶対的 BA

日本人健康成人にベリムマブを単回皮下投与したときのベリムマブの絶対的 BA は、77.5%（BEL116119 試験）であり、外国人健康成人に単回皮下投与したときの絶対的 BA（73.5～81.8%、BEL114448 試験）と同程度であった。また、BEL114448 試験において、反復皮下投与したときの絶対的 BA は 74.7～77.9%であり、ベリムマブの絶対的 BA は投与回数の影響を受けないと考えられた。

#### 2.7.1.3.2. PFS 及び AI 製剤の相対的 BA

BEL117100 試験において、PFS 製剤と AI 製剤の相対的 BA を検討した。

AI 製剤の PFS 製剤に対する AUC(0-t)、AUC(0-inf)及び Cmax の幾何最小二乗平均値の比は、それぞれ 0.95、0.94 及び 1.05 であり、比の 90%信頼区間はいずれのパラメータでも 0.8～1.25 の範囲内であった。したがって、PFS 製剤と AI 製剤は生物学的に同等であることが示された。

#### 2.7.1.3.3. 投与部位の影響

BEL114448 及び BEL117100 試験において、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）の違いによる PK への影響を検討した。

BEL114448 試験では、ベリムマブの曝露量に投与部位の違いによる PK への影響は認められなかった。BEL117100 試験では、PFS 及び AI のいずれの製剤においても、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（表 2.7.1.2-5）。しかし、認められた投与部位間の曝露量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る。

## 2.7.1.4. 付録

**表 2.7.1.4-1 生体試料中の薬物濃度測定法の要約**

| バリデーション報告書番号 | 測定法 | 臨床試験番号 | バリデーションの結果の要約 | |
|---|---|---|---|---|
| TR-06-10-002 | ECL | BEL114448（第 I 相） | マトリックス | ヒト血清 |
| | | | 補捉試薬 | ビオチン化 BlyS |
| | | | 検出試薬 | ウサギ抗ベリムマブ抗体を添加後、SULFO-TAG 標識ヤギ抗ウサギ抗体を添加。 |
| | | | 定量範囲（ウェル濃度） | 0.25 - 120 ng/mL |
| | | | 定量範囲 | 100 - 48000 ng/mL (1/400MRD)<br>2000 - 960000 ng/mL (1/8000MRD) |
| | | | 精度 (%CV) | ≤ 10.9% (1/400MRD); ≤ 21.1% (1/8000MRD) |
| | | | 真度 (%Bias) | -9.6 ≤ Bias ≤ 17.8% (1/400MRD)<br>-5.7 ≤ Bias ≤11.2% (1/8000MRD) |
| | | | ヒト血清中安定性 | 凍結融解： 7 サイクルまで（-80°C 凍結、室温融解）<br>22°C：1 日<br>4°C：7 日<br>-20°C：6 日<br>-80°C：少なくとも 3 年間 |
| 2012N134390_00 | ECL | BEL116119（第 I 相） | マトリックス | ヒト血清 |
| | | | 捕捉試薬 | ビオチン化 BlyS |
| | | | 検出試薬 | ウサギ抗ベリムマブ抗体を添加後、SULFO-TAG 標識ヤギ抗ウサギ抗体を添加。 |
| | | | 定量範囲 | 100 - 48000 ng/mL (1/400MRD)<br>2000 - 960000 ng/mL (1/8000MRD) |
| | | | 精度 (%CV) | ≤ 12.7% (1/400MRD); ≤ 11.4% (1/8000MRD) |
| | | | 真度 (%Bias) | -17.0 ≤ Bias ≤ 12.5% (1/400MRD)<br>-11.6 ≤ Bias ≤ 16.5% (1/8000MRD) |
| 2013N172102_00 | ECL | BEL117100（第 I 相）<br>BEL112341（第 III 相）<br>200339（第 IIb 相） | マトリックス | ヒト血清 |
| | | | 捕捉試薬 | ビオチン化 BlyS |
| | | | 検出試薬 | ウサギ抗ベリムマブ抗体を添加後、SULFO-TAG 標識ヤギ抗ウサギ抗体を添加。 |
| | | | 定量範囲 | 100 - 12800 ng/mL (1/400MRD) |
| | | | 希釈直線性 | 320 µg/mL まで |

| バリデーション報告書番号 | 測定法 | 臨床試験番号 | バリデーションの結果の要約 | |
|---|---|---|---|---|
| | | | 併用薬の影響 | アザチオプリン 30 µg/mL まで影響なし<br>6-メルカプトプリン 2 µg/mL まで影響なし |
| | | | 精度 (%CV) | ≤ 8% |
| | | | 真度 (%Bias) | -10.4 ≤ Bias ≤ 12.2% |

## 表 2.7.1.4-2　生物薬剤学試験の一覧表

| 試験番号 | 試験の種類 | 試験の目的 | 試験のデザイン | 被験者の種類 | 被験者数（男／女）年齢（範囲） | 投与方法 | 試験の進行状況報告書の種類 | 試験報告書添付場所 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| BEL116119 | 第 I 相、PK、安全性、忍容性 | PK、安全性、忍容性 | 非盲検、無作為化、並行群間 | 日本人健康成人男性 | 16 例（16/0）21-51 歳 | ベリムマブ 200 mg；凍結乾燥製剤（静脈内投与）、液剤（PFS 製剤）（皮下投与）；静脈内又は皮下投与；単回投与 | 完了<br>完全な報告書 | 5.3.1.1<br>5.3.3.1 |
| BEL114448 (HGS1006-C1105) | 第 I 相、絶対的 BA、PK、安全性、忍容性 | 絶対的 BA、PK、安全性、忍容性 | 無作為化、並行群間、非盲検 | 健康成人 | 118 例（53/65）18-55 歳 | ベリムマブ 200 又は 240 mg；液剤（vial 製剤）（皮下投与）、凍結乾燥製剤（静脈内投与）；皮下又は静脈内投与；単回又は 4 週間反復投与（1 週間に 1 回） | 完了<br>完全な報告書 | 5.3.1.1<br>5.3.3.1 |
| BEL117100 | 第 I 相、相対的 BA、安全性、忍容性 | 相対的 BA、忍容性、安全性 | 無作為化、並行群間、非盲検 | 健康成人 | 81 例（42/39）18-54 歳 | ベリムマブ 200 mg；液剤（AI 製剤又は PFS 製剤）；皮下投与；単回投与 | 完了<br>完全な報告書 | 5.3.1.2<br>5.3.3.1 |

BA：バイオアベイラビリティ、SLE：全身性エリテマトーデス、PK：薬物動態、PFS：プレフィルドシリンジ、AI：オートインジェクター

## 表 2.7.1.4-3　生物薬剤学試験の要約

| 試験番号 | 試験の目的 | 試験のデザイン | 被験者数（男／女）<br>年齢（範囲）<br>被験者の種類 | 投与方法 | パラメータの幾何平均値（95%信頼区間）[1] | | | | 試験報告書添付場所 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | Cmax (μg/mL) | tmax[2] (day) | AUC(0-inf) (μg.day/mL) | t1/2 (day) | |
| BEL116119 | PK、<br>安全性、<br>忍容性 | 非盲検、<br>無作為化、<br>並行群間 | 16 例（16/0）<br>21-51 歳<br>日本人健康成人男性 | ベリムマブ、200 mg、凍結乾燥製剤、静脈内投与、単回投与 | 62.9<br>(54.6, 72.5) | 0.05<br>(0.05, 0.08) | 1205.6<br>(1017.7, 1428.3) | 17.7<br>(14.5, 21.6) | 5.3.1.1<br>5.3.3.1 |
| | | | | ベリムマブ、200 mg、液剤（PFS 製剤）、皮下投与、単回投与 | 26.0<br>(19.9, 33.9) | 6.5<br>(4.0, 14.0) | 1025.2<br>(771.5, 1362.4) | 15.9<br>(11.4, 22.4) | |
| BEL114448 | 絶対的 BA、<br>PK、<br>安全性、<br>忍容性 | 無作為化、<br>並行群間、<br>非盲検 | 118 例（53/65）<br>18-55 歳<br>健康成人 | ベリムマブ、240 mg（120 mg×2 回）、液剤（vial 製剤）、皮下投与、単回投与 | 32.7<br>(29.5, 39.1) | 3.9<br>(0.9, 9.8) | 787.8<br>(685.2, 973.9) | 15.1<br>(13.3, 18.5) | 5.3.1.1<br>5.3.3.1 |
| | | | | ベリムマブ、240 mg（240 mg×1 回）、液剤（vial 製剤）、皮下投与、単回投与 | 31.6<br>(28.3, 37.5) | 4.9<br>(2.9, 13.9) | 812.1<br>(705.1, 1014.6) | 17.4<br>(15.2, 21.2) | |
| | | | | ベリムマブ、200 mg（200 mg×1 回）、液剤（vial 製剤）、皮下投与、単回投与 | 24.3<br>(21.9, 32.8) | 5.9<br>(1.9, 13.9) | 612.1<br>(540.6, 791.7) | 15.0<br>(13.4, 18.5) | |
| | | | | ベリムマブ、240 mg（240 mg×1 回）、凍結乾燥製剤、静脈内投与、単回投与 | 86.2<br>(79.4, 96.3) | 0.09<br>(0.05, 0.30) | 1030.4<br>(912.8, 1246.6) | 17.3<br>(15.2, 21.3) | |
| | | | | ベリムマブ、240 mg（120 mg×2 回）、液剤（vial 製剤）、皮下投与、4 週間反復投与（1 週間に 1 回） | 21.6<br>(19.7, 25.0) | 5.4<br>(3.5,9.3) | 762.8<br>(682.8, 930.3) | 19.6<br>(17.6, 22.9) | |
| | | | | ベリムマブ、200 mg（200 mg×1 回）、液剤（vial 製剤）、皮下投与、4 週間反復投与（1 週間に 1 回） | 19.5<br>(17.6, 22.5) | 5.3<br>(3.6, 8.6) | 660.5<br>(589.9, 798.7) | 19.3<br>(17.4, 22.2) | |
| BEL117100 | 相対的 BA、<br>忍容性、<br>安全性 | 無作為化、<br>並行群間、<br>非盲検 | 81 例（42/39）<br>18-54 歳<br>健康成人 | ベリムマブ、200 mg、液剤（PFS 製剤）、皮下投与、単回投与 | 25.3<br>(23.2, 27.7) | 141.2<br>(47.5, 337.4) | 735.2<br>(661.8, 816.8) | 389.7<br>(348.3, 436.0) | 5.3.1.2<br>5.3.3.1 |
| | | | | ベリムマブ、200 mg、液剤（AI 製剤）、皮下投与、単回投与 | 27.0<br>(24.8, 29.3) | 96.8<br>(47.4, 238.4) | 701.0<br>(637.6, 770.6) | 356.2<br>(323.7, 391.8) | |

1: BEL117100 試験のみ：幾何平均値（90%信頼区間）

2: tmax は中央値（範囲）

BA：バイオアベイラビリティ、PK：薬物動態、PFS：プレフィルドシリンジ、AI：オートインジェクター

## 2.7.2. 臨床薬理試験

### 2.7.2.1. 背景及び概観

ベリムマブは遺伝子組換えヒト型免疫グロブリン G1λ（IgG1λ）モノクローナル抗体であり、皮下注用製剤（SC 製剤）として開発した。

SC 製剤には、単回使用のプレフィルドシリンジ（PFS）製剤又はオートインジェクター（AI）製剤の 2 種類があり、いずれも薬液 1 mL 中にベリムマブとして 200 mg 含有する。皮下投与における第 III 相臨床試験の用法・用量（200 mg 週 1 回投与）で投与したとき、静脈内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（図 2.7.2.3-3）。

ベリムマブをヒトに単回又は反復皮下投与したときの薬物動態（PK）を臨床薬理試験において評価した［日本人健康成人対象の BEL116119 試験、外国人健康成人対象の BEL114448（旧番号：HGS1006-C1105）及び BEL117100 試験：2.7.2.2.1.2.1.］。更に、ベリムマブを全身性エリテマトーデス（SLE）患者に投与した第 III 相試験［BEL112341（旧番号：HGS1006-C1115）試験］のデータを基に、長期間投与したときの PK 及び PK に及ぼす影響因子を母集団 PK 解析により検討した（2.7.2.3.1.3.）。また、薬力学（PD）の影響は、第 III 相試験の成績として 2.7.3.3.2.1.10.に詳述し、本項では第 I 相試験の成績のみを 2.7.2.2.2.2.に示す。

ベリムマブの免疫原性に関する測定法については 2.7.2.4.1.に、免疫原性の成績については、2.7.2.4.1.4.（第 I 相試験）及び 2.7.4.4.3.（第 III 相試験）に示す。

ベリムマブの臨床薬理の評価に用いた臨床試験を表 2.7.2.1-1 に示す。各試験のデザインを含む詳細は表 2.7.2.5 -1 に示す。

**表 2.7.2.1-1 ベリムマブの臨床薬理データを評価した臨床試験**

| 試験番号 | 試験の概要 |
|---|---|
| 臨床薬理試験 | |
| BEL116119 試験 | 日本人健康成人を対象にベリムマブの絶対的バイオアベイラビリティ（BA）を評価した試験 |
| BEL114448 試験 | 外国人健康成人を対象にベリムマブの絶対的 BA を評価した試験 |
| BEL117100 試験 | AI 及び PFS 製剤を用いて相対的 BA を評価した試験 |
| 患者を対象に実施した試験 | |
| BEL112341 試験 | 国際共同第 III 相試験：ベリムマブ 200 mg を週 1 回反復投与 |
| 200339 試験 | AI 製剤における自己投与用製剤の適性を評価した試験 |

### 2.7.2.2. 個々の試験結果の要約

#### 2.7.2.2.1. 薬物動態試験

##### 2.7.2.2.1.1. ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

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

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

##### 2.7.2.2.1.2. 臨床薬物動態試験

###### 2.7.2.2.1.2.1. 健康成人における薬物動態

###### 2.7.2.2.1.2.1.1. 日本人健康成人を対象とした絶対的 BA 評価試験（BEL116119 試験）

日本人健康成人男性 16 例を対象とした、非盲検、無作為化、並行群間比較の単回投与試験において、ベリムマブ 200 mg を静脈内及び皮下投与したときの PK を検討した。各被験者は静脈内又は皮下投与のうち、いずれか一方の投与を受けた（各 8 例）。静脈内投与では約 1 時間かけて点滴投与し、皮下投与では PFS 製剤を用いて大腿部に 10～15 秒かけて投与した。

ベリムマブの血清中濃度推移を図 2.7.2.2-1 に、PK パラメータを表 2.7.2.2-1 に示す。ベリムマブの皮下投与時の吸収は緩やかであり、投与後 6.5 日に Cmax に到達した。皮下投与における t1/2 の幾何平均値は約 16 日であった。全身クリアランス（CL/F）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、腎クリアランスはベリムマブの主要な消失経路でないと考えられた。

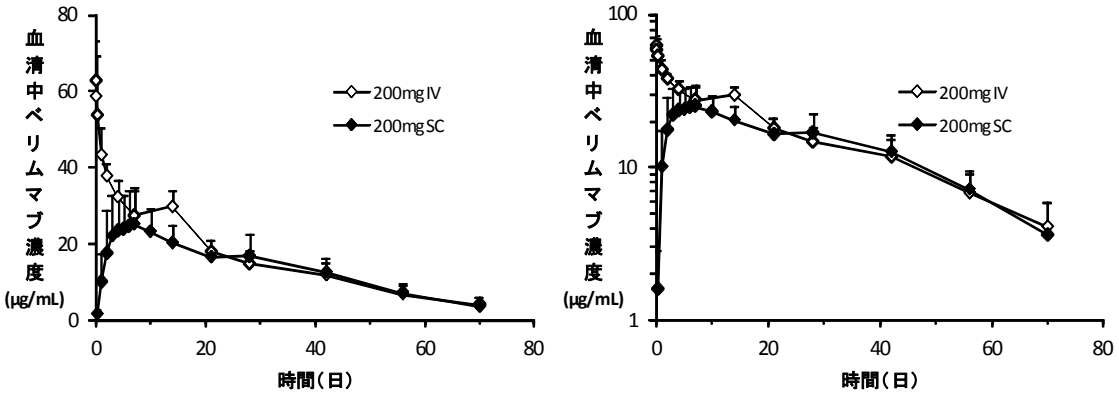



**図 2.7.2.2-1　日本人健康成人男性にベリムマブ 200 mg を静脈内又は皮下に単回投与したときのベリムマブの血清中濃度推移（平均値+標準偏差）**

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

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

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

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

#### 2.7.2.2.1.2.1.2.　外国人健康成人を対象とした絶対的 BA 評価試験（BEL114448 試験）

外国人健康成人 118 例を対象とした、非盲検、無作為化、並行群間の単回又は反復投与（週 1 回投与を 4 回）試験において、ベリムマブを静脈内又は皮下に投与したときの PK を検討した。静脈内投与では約 1 時間かけて点滴投与し、皮下投与では腹部又は大腿部に 10～15 秒かけて投与した。本試験の 6 種類の投与方法を表 2.7.2.2-2 に示す。

**表 2.7.2.2-2　BEL114448 試験の投与方法**

| 群 | 計画例数 | 投与回数 | 1 回投与量 | 投与方法 |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 20 | 単回投与 | 240 mg | 120 mg (0.6 mL)を連続で 2 回皮下投与（SC 2x120 mg） |
| 2 | 20 | 単回投与 | 240 mg | 240 mg (1.2 mL)を 1 回皮下投与（SC 1x240 mg） |
| 3 | 20 | 単回投与 | 200 mg | 200 mg (1.0 mL)を 1 回皮下投与（SC 1x200 mg） |
| 4 | 20 | 単回投与 | 240 mg | 240 mg を 1 時間かけて静脈内投与（IV 240 mg） |
| 5 | 20 | 反復投与（1 週間間隔 4 回投与） | 240 mg | 120 mg (0.6 mL)を連続で 2 回皮下投与（SC 2x120 mg） |
| 6 | 20 | 反復投与（1 週間間隔 4 回投与） | 200 mg | 200 mg (1.0 mL)を 1 回皮下投与（SC 1x200 mg） |

ベリムマブを単回投与したときの PK パラメータを表 2.7.2.2-3 に、ベリムマブを反復皮下投与（1 週間隔で 4 回）したときの PK パラメータを表 2.7.2.2-4 に示す。ベリムマブを反復皮下投与したときの PK パラメータは、単回投与したときの PK データから予想される結果と一致していた。

**表 2.7.2.2-3　健康成人にベリムマブを単回投与したときの PK パラメータ**

| パラメータ | SC 2x120 mg (N = 19) | SC 1x240 mg (N = 18) | SC 1x200 mg (N = 18) | IV 240 mg (N = 19) |
|---|---|---|---|---|
| tmax (day) | 3.9 (0.9- 9.8) | 4.9 (2.9-13.9) | 5.9 (1.9-13.9) | 0.09 (0.05-0.30) |
| Cmax (μg/mL) | 32.7 (29.0%) | 31.6 (27.9%) | 24.3 (40.3%) | 86.2 (20.0%) |
| Cmax/Dose (μg/mL)/(μg/kg) | 0.0101 (36.9%) | 0.0102 (27.3%) | 0.0094 (45.7%) | 0.0268 (16.9%) |
| AUC(0-last) (day·μg/mL) | 731.28 (30.3%) | 750.97 (31.1%) | 576.39 (36.3%) | 958.24 (27.4%) |
| AUC(0-inf) (day·μg/mL) | 788 (36.1%) | 812 (36.2%) | 612 (37.9%) | 1030 (32.1%) |
| AUC(0-inf)/Dose (day·μg/mL)/(μg/kg) | 0.2443 (31.5%) | 0.2624 (32.0%) | 0.2358 (31.2%) | 0.3209 (26.5%) |
| t1/2 (day) | 15.06 (33.5%) | 17.37 (33.0%) | 15.04 (32.1%) | 17.29 (34.7%) |
| F (%) | 76.14 (64.47 - 89.92) | 81.78 (70.05 - 95.47) | 73.50 (59.68 - 90.52) | - |

モデルによらない方法により算出
tmax：中央値（範囲）、F：絶対的 BA の推定値（90%信頼区間）、その他のパラメータ：幾何平均値（CV）
Data Source: BEL114448 PK report, Summary Table 6, 7, 8, 9, 11

**表 2.7.2.2-4　健康成人にベリムマブを 1 週間間隔で 4 回反復皮下投与したときの PK パラメータ**

| パラメータ | SC 2x120 mg (N = 17) | SC 1x200 mg (N = 19) |
|---|---|---|
| tmax (day) | 5.40 (3.47-9.30) | 5.33 (3.60-8.55) |
| Cmax (μg/mL) | 21.64 (23.2%) | 19.45 (25.1%) |
| Cmax/Dose (μg/mL)/(μg/kg) | 0.0068 (26.3%) | 0.0074 (17.2%) |
| AUC(0-inf) (day·μg/mL) | 762.76 (29.8%) | 660.50 (31.2%) |
| AUC(0-inf)/Dose (day·μg/mL)/(μg/kg) | 0.2396 (33.2%) | 0.2500 (29.9%) |
| t1/2,term (day) | 19.63 (25.5%) | 19.25 (24.9%) |
| F (%) | 74.67 (62.58 - 89.09) | 77.90 (67.01 - 90.56) |

コンパートメント法（2-コンパートメントモデル）により算出
t1/2,term：消失相の半減期、tmax：中央値（範囲）、F：絶対的 BA の推定値（90%信頼区間）、その他のパラメータ：幾何平均値（CV）
Data Source: BEL114448 PK report, Summary Table 14, 15, 16

更に、PK に及ぼす体重の影響を検討するため、75 kg 以上及び 75 kg 未満の被験者の Cmax 及び AUC(0-inf)の分布を確認した。いずれの投与群でも 75 kg 以上の被験者の Cmax 及び AUC(0-inf)の平均値はわずかに低い傾向がみられたが、その分布の範囲は 75 kg 以上と 75 kg 未満の体重カテゴリー間でおおむね類似していた（図 2.7.2.2-2）。

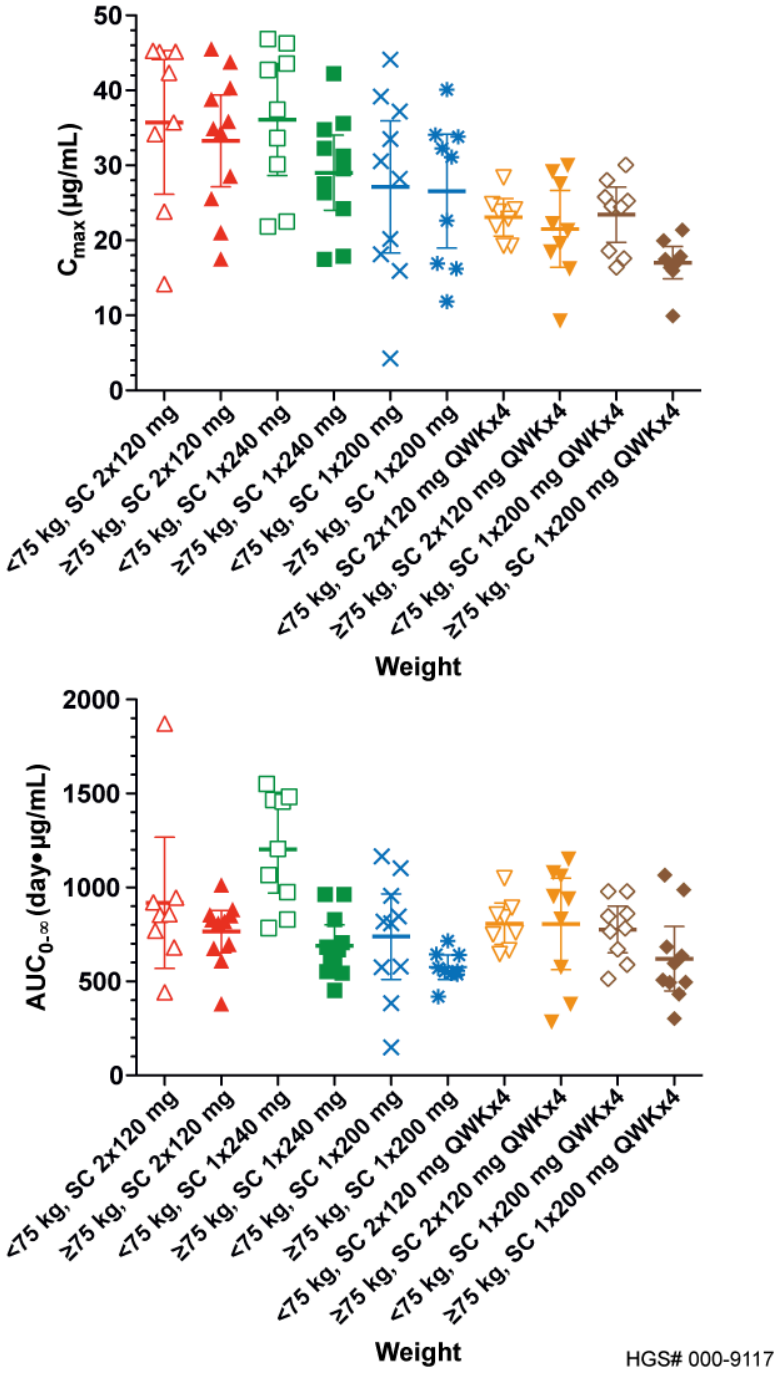



**図 2.7.2.2-2　　ベリムマブを皮下投与したときの Cmax 及び AUC(0-inf)（75 kg 以上及び 75 kg 未満の被験者の比較）**

実測値、平均値及び 95%信頼区間
Data Source: BEL114448 PK report, Figure 3-4

#### 2.7.2.2.1.2.1.3. 外国人健康成人を対象とした相対的 BA 評価試験（BEL117100 試験）

外国人健康成人 81 例を対象とした無作為化、並行群間、非盲検の単回投与試験において、PFS 及び AI 製剤を用いてベリムマブ 200 mg を単回皮下投与したときの PK、体重の影響を評価した。製剤間の生物学的同等性及び投与部位の影響の結果については 2.7.1.2.3.に示す。

被験者を製剤（PFS 又は AI 製剤）及び投与部位（腹部又は大腿部）により、等比に無作為割り付けし、ベリムマブ 200 mg を単回皮下投与した。

ベリムマブの血清中濃度推移を図 2.7.2.2-3 に、PK パラメータを表 2.7.2.2-5 に示す。

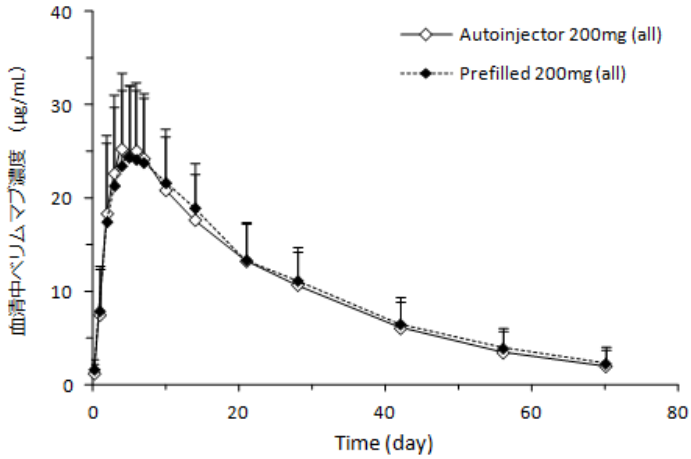



**図 2.7.2.2-3 健康成人に PFS 製剤又は AI 製剤を用いてベリムマブ 200 mg を単回皮下投与したときのベリムマブの血清中濃度推移（平均値+標準偏差）**

all:腹部及び大腿部投与群の合算（PFS 製剤又は AI 製剤、各 n=38）
Data Source: BEL117100 CSR Table 11.2 より作図

**表 2.7.2.2-5 健康成人に PFS 製剤又は AI 製剤を用いてベリムマブ 200 mg を腹部又は大腿部に単回皮下投与したときの PK パラメータ**

| パラメータ | 製剤 | | 製剤／投与部位 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | PFS 製剤 (N=38) | AI 製剤 (N=38) | PFS 製剤／腹部投与 (N=20) | AI 製剤／腹部投与 (N=18) | PFS 製剤／大腿部投与 (N=18) | AI 製剤／大腿部投与 (N=20) |
| AUC(0-t) (day·μg/mL) | 676 (34.1) | 652 (32.6) | 631 (35.6) | 619 (23.3) | 729 (31.5) | 684 (39.3) |
| AUC(0-inf) (day·μg/mL) | 735 (39.9) | 701 (35.7) | 683 (41.8) | 672 (25.1) | 798 (37.1) | 728 (43.8) |
| Cmax (μg/mL) | 25.3 (33.2) | 27.0 (31.2) | 24.1 (32.6) | 25.3 (25.3) | 26.7 (33.9) | 28.6 (35.3) |
| tmax (hr) | 141 (47.5, 337) | 96.8 (47.4, 238) | 134 (68.0, 337) | 108 (47.7, 168) | 141 (47.5, 239) | 96.8 (47.4, 238) |
| t1/2 (hr) | 390 (42.8) | 356 (35.9) | 375 (45.7) | 355 (36.9) | 407 (40.2) | 357 (36.1) |

tmax: 中央値（範囲）、その他のパラメータ: 幾何平均値（%CV）
Data Source: BEL117100 CSR Table 11.3, 11.4, 11.5, 11.6

体重が PK に及ぼす影響を検討するため、ベースライン値の体重（70 kg 未満、70 kg 以上 80 kg 未満、80 kg 以上）をもとに PK パラメータの分布を確認した（図 2.7.2.2-4）。

AUC(0-inf)及び Cmax は、80 kg 未満の被験者と比較して 80 kg 以上の被験者で低かったものの、その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。

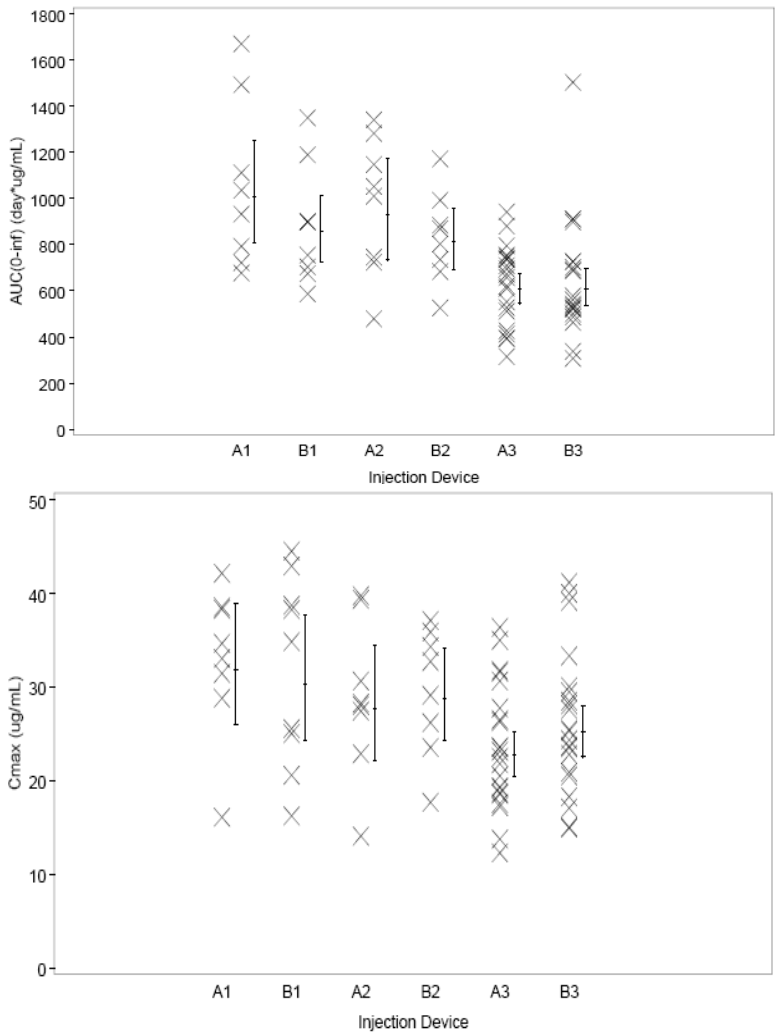



**図 2.7.2.2-4　投与製剤及びベースライン時の体重カテゴリー別の AUC(0-inf)と Cmax の分布（個別値、幾何平均値及び 90%信頼区間）**

A1 = PFS 70 kg 未満、B1 = AI 70 kg 未満、A2 = PFS 70 kg 以上 80 kg 未満、B2 = AI 70 kg 以上 80 kg 未満、
A3 = PFS 80 kg 以上、B3 = AI 80 kg 以上.
Data Source: BEL117100 CSR Figure 11.8

#### 2.7.2.2.1.2.2.　対象疾患の患者集団における薬物動態

##### 2.7.2.2.1.2.2.1.　AI 製剤を用いた自己皮下投与の検討試験（200339 試験）

外国人 SLE 患者 95 例を対象とした非盲検、第 IIb 相試験において、ベリムマブ 200 mg（AI 製剤）を反復皮下投与したときのベリムマブの血清中濃度を評価した。被験者は AI 製剤を用いてベリムマブを週 1 回、8 週間、大腿部又は腹部の皮下に自己注射した。1、2、4 及び 8 週時は実施医療機関において医師の観察下で投与し、他の 4 回は非観察下で投与した。

本試験では、海外で既に市販されているベリムマブの静脈内投与による 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に切り替えたときのベリムマブの血清中トラフ濃度の変化を評価した。

静脈内投与から皮下投与への切替えの間隔を最終静脈内投与後 1～4 週間と規定し、PK 測定用検体を採取した。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前の血清中濃度（平均値：144.76 μg/mL）は、皮下投与切替え後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 2.7.2.2-6）。

**表 2.7.2.2-6　　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

#### 2.7.2.2.1.2.2.2.　PFS 製剤を用いた皮下投与の国際共同第 III 相試験（BEL112341 試験）

SLE 患者 836 例（うち日本人 29 例）を対象とした、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照の国際共同第 III 相試験（52 週間）において、ベリムマブ 200 mg を皮下投与したときの PK を評価した。各被験者は 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］に加えて、ベリムマブ 200 mg 又はプラセボのいずれかに 2：1 の比で無作為に割り付け、週 1 回皮下投与（左又は右大腿部及び腹部）した。

PK 測定用の検体は、投与開始日、第 28、56、112、168 及び 364 日の来院（又は試験中止来院）時に採取した。ベリムマブ 200 mg を 1 回以上投与した被験者 554 例（うち日本人 13 例）を PK 解析対象集団とした。本試験で得られたデータを用いて、患者の人口統計学的特性及びその他の特性がベリムマブの PK に及ぼす影響を検討するために、母集団 PK 解析を実施した（2.7.2.3.1.3.）。

ベリムマブ 200 mg を反復皮下投与したときのベリムマブの血清中濃度推移を図 2.7.2.2-5 に示す。第 112 日（16 週）及び第 168 日（24 週）の血清中ベリムマブ濃度の中央値はそれぞれ 99 及び 105 μg/mL とおおむね一定であったことから、投与開始後 16 週迄に定常状態に達したものと考えられた。

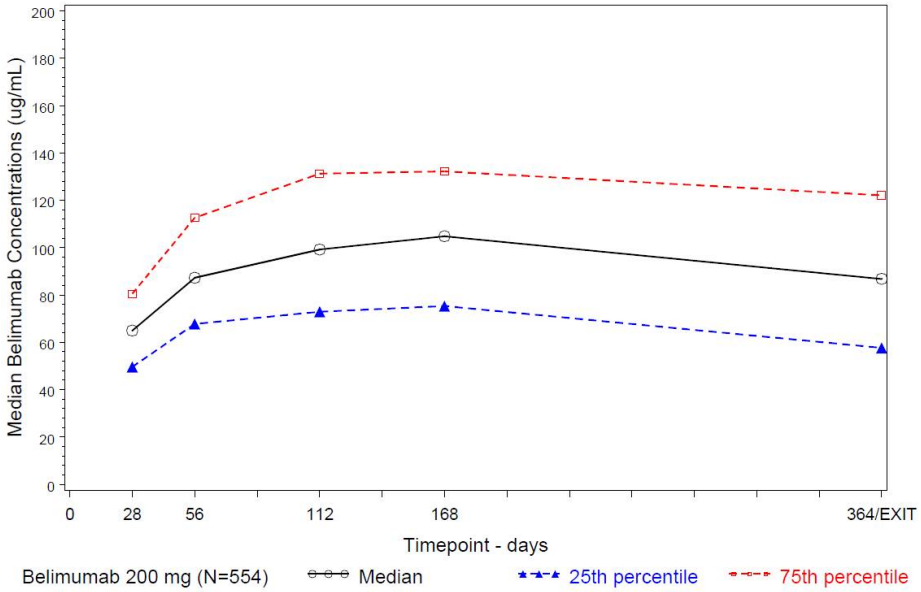



**図 2.7.2.2-5　　ベリムマブ 200 mg を皮下投与したときの血清中ベリムマブ濃度の中央値及び四分位値**

▲（破線）：25 パーセンタイル値、○（実線）：中央値、□（破線）：75 パーセンタイル値
Data Source: BEL112341 CSR Figure 5.1

ベリムマブの皮下投与は静脈内投与と異なり、200 mg の固定用量を被験者に投与する。したがって、ベースライン時の体重の四分位値（55.05 kg 未満、55.05～65.15 kg 未満、65.15～78.25 kg 未満、78.25 kg 以上）に基づき、ベリムマブの血清中濃度に及ぼす体重の影響を検討した。ベリムマブの血清中濃度は、ベースライン時の体重が重い被験者では低値で推移する傾向が認められた。第 168 日のベリムマブの血清中濃度は、全 PK 解析対象集団の中央値（104.8 μg/mL）に対して、第 1 四分位（体重 55.05 kg 未満）では 18%高く（123.3 μg/mL）、第 4 四分位（体重 78.25 kg 以上）では 26%低かった（77.3 μg/mL）。体重 65.15 kg 以上（第 3 及び第 4 四分位）の被験者ではベリムマブの血清中濃度は低値で推移したものの、治療効果の減弱はなく（2.5.4.4.5.4.）、体重 65.15 kg 未満（第 1 及び第 2 四分位）の被験者における皮下投与時の有害事象（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.）。

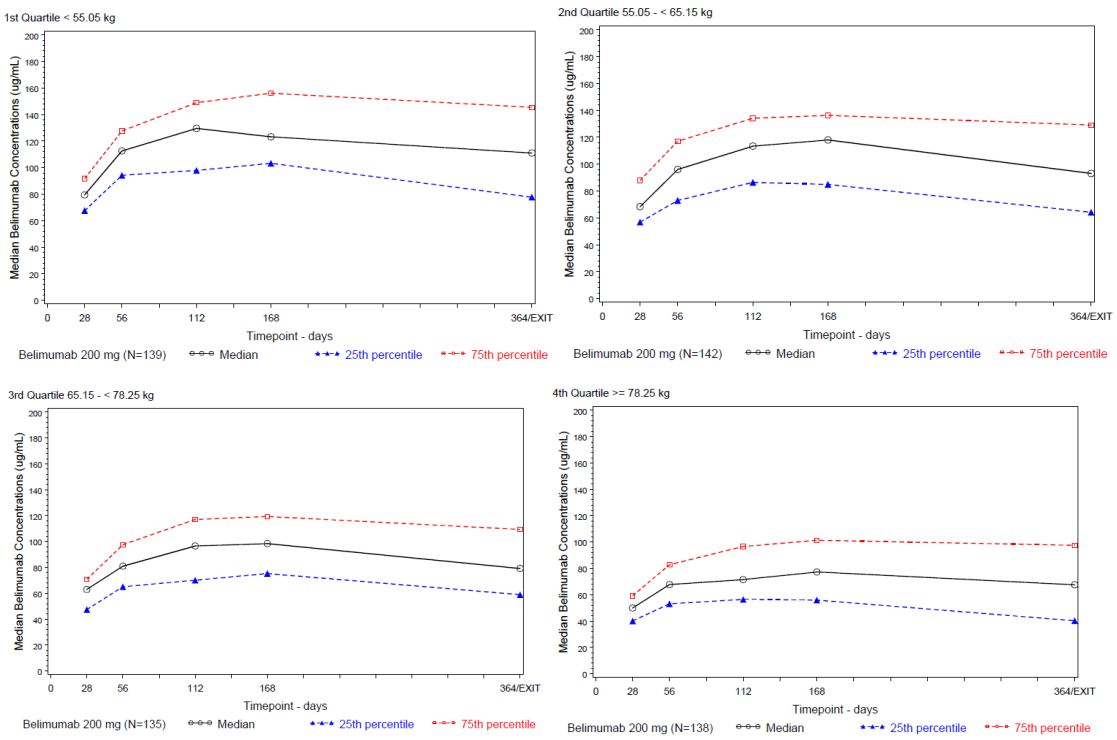



**図 2.7.2.2-6　　ベリムマブ 200 mg を皮下投与したときの体重別の血清中ベリムマブ濃度の中央値及び四分位値**

▲：25 パーセンタイル値、○：中央値、□：75 パーセンタイル値
Data Source: BEL112341 CSR Figure 5.2

## 2.7.2.2.2.　　臨床薬力学試験

### 2.7.2.2.2.1.　　治療効果に関係する薬力学的特性

ベリムマブは、B 細胞の生存に寄与する因子である BLyS 活性を阻害することにより、B 細胞数を減少させる。B 細胞数を減少させる薬剤は、B 細胞由来の生産物（例：血清中免疫グロブリンや自己抗体等）も減少させると考えられている。また、疾患活動性の高い SLE 患者において、補体は低値であることが知られており、補体の自己抗体の固着によって、臓器組織の障害に関与していると考えられている[Crow, 2009]。以上のことから、ベリムマブの臨床試験では、血清免疫グロブリン、自己抗体、補体（C3 及び C4）及び B 細胞数を検討した。

第 I 相試験におけるベリムマブを投与したときの PD の成績について、2.7.2.2.2.2.に示す。第 III 相試験の成績については、2.7.3.3.2.1.10.に示す。また、抗 dsDNA 抗体の測定法を 2.7.2.4.2.、BLyS の測定法を 2.7.2.4.3.、B 細胞の測定法を 2.7.2.4.4.に示す。

#### 2.7.2.2.2.2. 第 I 相試験の薬力学の成績

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

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

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

##### 2.7.2.2.2.2.2. 外国人健康成人（BEL114448 試験）の薬力学結果

外国人健康成人にベリムマブ 240 mg を単回静脈内投与、あるいはベリムマブ 200 又は 240 mg を単回及び 4 週間反復皮下投与後の CD20+ B 細胞数（絶対数）の平均値は、第 28 日とベースラインで同程度であり、第 28 日以降におおむね減少傾向を示したが、顕著な変化は認められなかった。

また、IV 及び SC 単回投与群で、ベリムマブ投与後に IgG（平均値）がわずかに減少したものの、その差はベースラインの平均値の 10%以内であった。反復投与群におけるベリムマブ投与後の IgG（平均値）は、120 mg (0.6 mL)を連続で 2 回皮下投与（2×120 mg）及び 200 mg (1.0 mL)を 1 回皮下投与（1×200 mg）でおおむね類似していた。

### 2.7.2.3. 全試験を通しての結果の比較と解析

#### 2.7.2.3.1. 臨床薬物動態

##### 2.7.2.3.1.1. 日本人と外国人の単回皮下投与時の薬物動態の比較

日本人及び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の PK 成績が得られている（BEL116119、BEL114448 及び BEL117100 試験）。また、BEL116119 試験及び BEL114448 試験ではベリムマブ 200 mg を皮下に単回投与したときの絶対的 BA も評価した。

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平均血清中濃度推移を図 2.7.2.3-1 に、PK パラメータを表 2.7.2.3-1 に示す。

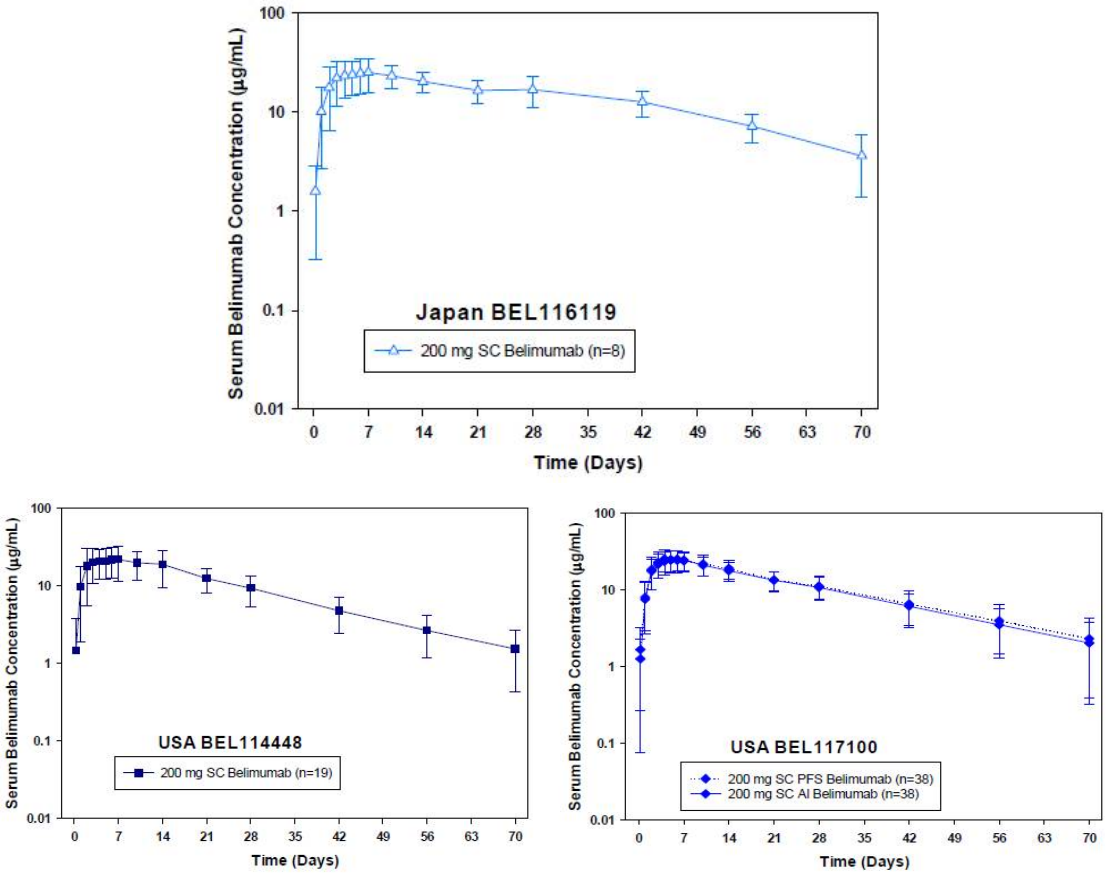



**図 2.7.2.3-1 健康成人にベリムマブ 200 mg を単回皮下投与したときのベリムマブの血清中濃度推移（平均値±標準偏差）**
**（日本人：BEL116119 試験、外国人：BEL117100 及び BEL114448 試験）**

Data Source: Ethnic Sensitivity Assessment (SC) Figure 8

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血清中濃度は、日本人及び外国人健康成人ともに緩徐な吸収相が分布相と重複したと考えられ、静脈内投与時の二相性の推移は観察されなかった。

**表 2.7.2.3-1　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] |

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 T5-1, BEL114448 PK report, Summary Table 9、BEL117100 CSR Table 9.2, 11.3, 11.4

ベリムマブ 200 mg を健康成人に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 2.7.2.3-1）。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薬物動態の比較では、日本人と全体集団の曝露量の分布はおおむね重複しており、日本人健康成人（BEL116119 試験）のデータも併合した母集団 PK 解析において、人種は共変量ではなかった（2.7.2.3.1.6.1.）。

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

日本人を含む SLE 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（BEL112341 試験）において、ベリムマブ 200 mg を週 1 回皮下に反復投与したときの血清中ベリムマブ濃度を測定した。血清中ベリムマブ濃度は 554 例から得られており、日本人は 13 例が含まれていた。

ベリムマブ 200 mg を週 1 回皮下に反復投与したときの血清中ベリムマブ濃度の要約を表 2.7.2.3-2 に示す。

**表 2.7.2.3-2　ベリムマブ 200 mg を週 1 回皮下に反復投与したときの血清中ベリムマブ濃度**

| 採血時点 | 日本人（N=13） | | 全被験者（N=554） | |
|---|---|---|---|---|
| | n | 平均値 (標準偏差) | n | 平均値 (標準偏差) |
| Day 0 | 13 | NQ | 547 | 0.14 (3.066) |
| Day 28 | 12 | 84.95 (31.921) | 538 | 66.14 (25.148) |
| Day 56 | 13 | 109.00 (30.259) | 527 | 91.29 (34.228) |
| Day 112 | 13 | 114.05 (40.922) | 506 | 104.52 (42.379) |
| Day 168 | 13 | 100.71 (57.097) | 489 | 106.50 (45.515) |
| Day 364 /終了時 | 13 | 92.65 (68.549) | 522 | 91.38 (50.136) |

採血時点：初回投与日を Day 0 とし、いずれも各投与日（Day）の治験薬投与前に採血
濃度単位：μg/mL、NQ：定量下限値未満
Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 1005.01, 5.1

第 112 日までの血清中ベリムマブ濃度（平均値）は、日本人部分集団において全被験者集団より、やや高い傾向がみられたが、第 112 日以降は日本人部分集団と全被験者集団の血清中ベリムマブ濃度（平均値）は同程度であった。

したがって、ベリムマブ 200 mg を週 1 回皮下に反復投与したときの日本人及び外国人 SLE 患者の血清中ベリムマブ濃度に顕著な差はないと考えられた。

#### 2.7.2.3.1.3. 母集団 PK 解析（RA001550188）

##### 2.7.2.3.1.3.1. 母集団 PK 解析のデータセット

ベリムマブの皮下投与が行われた 3 試験（BEL116119、BEL114448 及び BEL112341 試験）の合計 688 例を母集団 PK 解析の対象とした（表 2.7.2.3-3）。解析対象集団は、女性 584 例及び男性 104 例、年齢範囲は 18～77 歳、体重範囲は 34～138 kg（中央値：67.0 kg）であった。人種は、白人（61%）、アジア人（20%、日本人 29 例を含む）、アラスカ先住民又はアメリカ先住民（6%）及びアフリカ系アメリカ人（11%）であり、全体の 26%はヒスパニック／ラテン民族であった。

共変量候補として、年齢、性別、人種／民族、体格、腎機能を反映する臨床検査値、併用薬、SLE 疾患の状態及び免疫原性を含めた。

合計 4958 検体の血清中ベリムマブ濃度データのうち、2298 検体は頻回採血を実施した第 I 相試験（BEL116119 及び BEL114448 試験）の 134 例（被験者当たり平均 17 検体）のデータであり、2660 検体はスパース法により採取した第 III 相試験（BEL112341 試験）の 554 例（被験者当たり平均 5 検体）のデータであった。

**表 2.7.2.3-3 母集団 PK 解析に用いた臨床試験及び被験者数**

| | 用量 (mg) | BEL112341 試験 | BEL114448 試験 | BEL116119 試験 | 計 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| IV | 200 mg IV | - | - | 8 (50.0) | 8 (1.2) |
| | 240 mg IV | - | 19 (16.1) | - | 19 (2.8) |
| SC | 1x200 mg SC | - | 19 (16.1) | 8 (50.0) | 27 (3.9) |
| | 1x240 mg SC | - | 20 (16.9) | - | 20 (2.9) |
| | 2x120 mg SC | - | 20 (16.9) | - | 20 (2.9) |
| | 2x120 mg SC QWK x 4 | - | 20 (16.9) | - | 20 (2.9) |
| | 1x200 mg SC QWK x 4 | - | 20 (16.9) | - | 20 (2.9) |
| | 200 mg QWK x 52 | 554 (100) | - | - | 554 (80.5) |
| IV, SC | 計 | 554 | 118 | 16 | 688 |

QWK：週 1 回投与
Data Source: Population PK and PD Report [RA001550188], Table 4-1

##### 2.7.2.3.1.3.2. 母集団 PK モデル及び共変量解析

ベリムマブの 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。ベリムマブを皮下投与したときの母集団 PK パラメータの一覧を表 2.7.2.3-4 に示す。

ベリムマブを皮下投与したとき、吸収相の半減期は 2.95 日、分布相の半減期（t1/2,α）は 1.1 日、終末相の消失半減期（t1/2,β）は 18.3 日であった。定常状態における分布容積は 5.0 L（体重の中央値 67 kg では 73.9 mL/kg）及び CL/F は 204 mL/day（体重の中央値 67 kg

では 3.0 mL/day/kg）であった。また、200 mg 週 1 回投与時の定常状態における AUC(0-τ)は 726 day·μg/mL であり、Cmax、Cavg 及び Cmin は、それぞれ 108 μg/mL、104 μg/mL 及び 97 μg/mL であった。

**表 2.7.2.3-4　　ベリムマブを皮下投与したときの母集団 PK パラメータ**

| パラメータ（単位） | 母集団推定値 | %RSE | 95%信頼区間 |
|---|---|---|---|
| CL (mL/day) | 204 | 6.76 | 177, 231 |
| Vc (mL) | 2300 | 9.83 | 1860, 2740 |
| Q (mL/day) | 698 | 13.3 | 517, 879 |
| Vp (mL) | 2650 | 7.09 | 2280, 3020 |
| Ka ($day^{-1}$) | 0.235 | 5.74 | 0.209, 0.261 |
| F | 0.742 | 6.75 | 0.644, 0.840 |
| ALAG (day) | 0.179 | 1.99 | 0.172, 0.186 |
| CL~BWGT | 0.75 FIXED | - | - |
| Vc~BWGT | 1.0 FIXED | - | - |
| Vp~BWGT | 1.0 FIXED | - | - |
| Q~BWGT | 0.75 FIXED | - | - |
| Vc~BBMI | -0.610 | 28.2 | -0.947, -0.273 |
| CL~Albumin | -0.736 | 14.1 | -0.940, -0.532 |
| CL~IgG | 0.347 | 10.4 | 0.276, 0.418 |
| 個体間変動 | | | |
| $\omega^2_{CL}$ | 0.0910 | 6.11 | 0.0801, 0.102 |
| Correlation | 0.0630 | 19.7 | 0.0387, 0.0873 |
| $\omega^2_{Vc}$ | 0.497 | 9.94 | 0.400, 0.594 |
| $\omega^2_{Q}$ | 1.07 | 21.1 | 0.627, 1.51 |
| $\omega^2_{Vp}$ | 0.110 | 16.5 | 0.0743, 0.146 |
| 残差変動 | | | |
| $\sigma^2_{prop}$ | 0.0327 | 2.63 | 0.0310, 0.0344 |
| $\sigma^2_{add}$ | 0.134 | 23.7 | 0.0717, 0.196 |

%RSE：推定値の相対標準誤差(%) = 標準誤差/パラメータ推定値*100、CL：クリアランス、Vc：中央コンパートメントの分布容積、Q：コンパートメント間のクリアランス、Ka：吸収速度定数、F：絶対的 BA、ALAG：吸収ラグタイム、$\omega^2$：変量効果の分散、$\sigma^2_{prop}$：残差モデルの比例誤差項、$\sigma^2_{add}$：残差モデルの等誤差項、BWGT：ベースライン時の体重、BBMI：ベースライン時の BMI、Shrinkage：ETA CL=4.9%、ETA Vc=23%、ETA Q=56%、ETA Vp=52%
共変量の記述式：
$TVCL = TVCL * [(BWGT/67)^{0.75}] * [(BALBU/41)^{-0.736}] * [(BIGG/13.7)^{0.347}]$
$TVVc = TVVc * [(BWGT/67)^{1.0}] * [(BBMI/24.7)^{-0.610}]$
$TVQ = TVQ * (BWGT/67)^{0.75}$
$TVVp = TVVp * (BWGT/67)^{1.0}$
Data Source: Population PK and PD Report [RA001550188], Table 4-9

母集団 PK の最終モデル（表 2.7.2.3-4）は、共変量のフルモデル法を用いて構築し、その後、非有意の共変量効果を除外した（有意水準：0.001）。構築したフルモデルで推定された共変量効果を図 2.7.2.3-2 に示す。

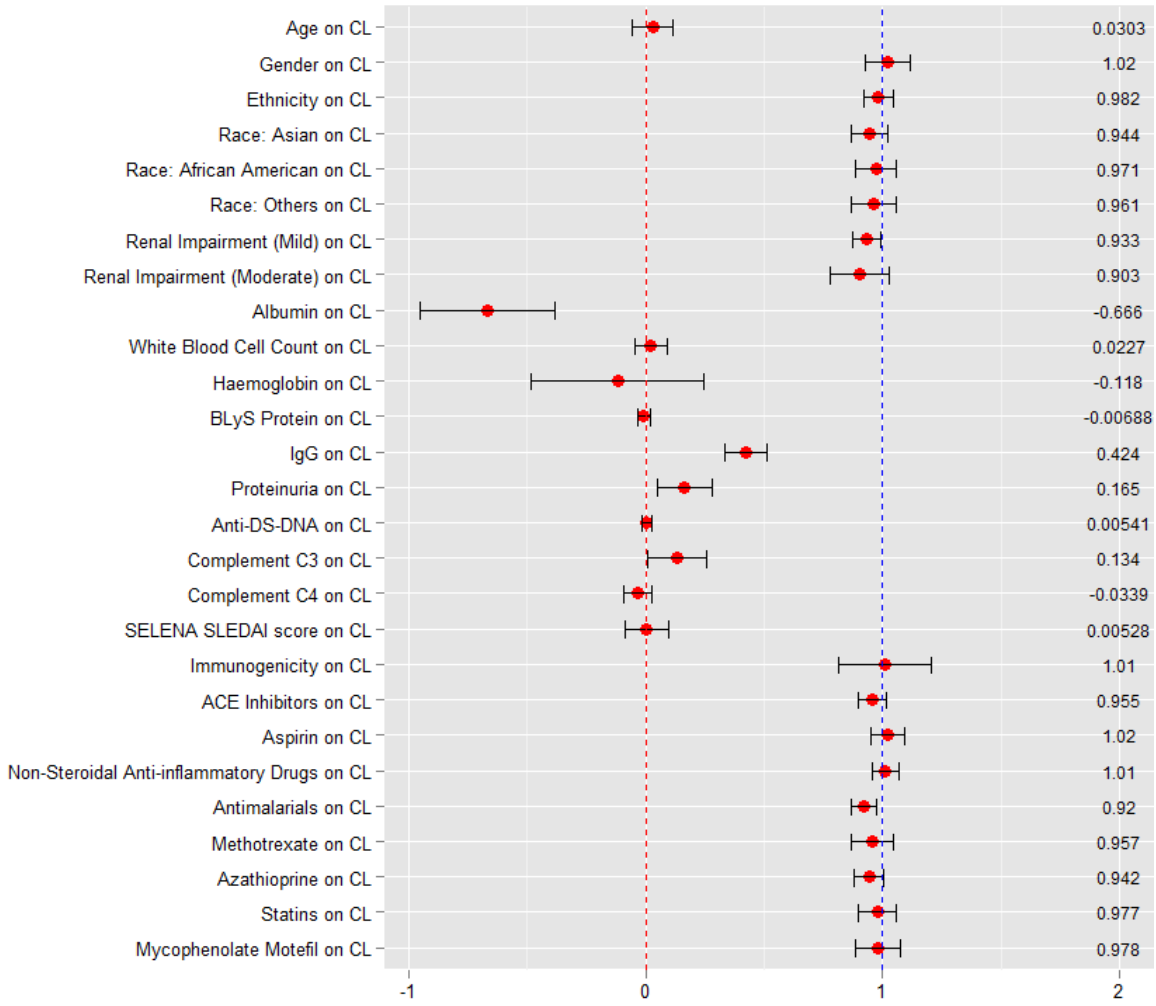



**図 2.7.2.3-2　母集団 PK フルモデルを用いて推定した共変量効果のフォレストプロット（推定値、95%信頼区間）（Run 180b）**

図中の点と幅は、それぞれ共変量効果の推定値と 95%信頼区間を示す。
図右側のカテゴリー変数は、共変量効果の推定値を示す。
破線：共変量の影響なし
Proteinuria（尿蛋白）は線形の関数でモデル化し、図示のために効果の推定値と 95%信頼区間を 100 のスケールに変換した。
Data Source: Population PK and PD Report [RA001550188], Figure 10-29

フルモデル構築後、変数減少法及びモデル改良を経て、最終モデルでは、体重、BMI、アルブミン及び IgG を共変量として保持した。モデル化された共変量（体重、BMI、アルブミン及び IgG）の影響について、各項目の 5 及び 95 パーセンタイル値における CL、Q、Vc 及び Vp の母集団 PK パラメータの変化率（%）を表 2.7.2.3-5 に示す。

**表 2.7.2.3-5　ベリムマブ皮下投与時の母集団 PK パラメータに及ぼす共変量の影響**

| 共変量 | 影響を受ける PK パラメータ | 共変量分布のパーセンタイル値における母集団 PK パラメータに対する PK パラメータの変化 [a] | |
|---|---|---|---|
| | | 5 パーセンタイル値 | 95 パーセンタイル値 |
| 体重 | Vc 及び Vp | -30% | +55% |
| | CL 及び Q | -23% | +39% |
| BMI | Vc | +21% | -22% |
| アルブミン | CL | +17% | -10% |
| IgG | CL | -17% | +21% |

a: 皮下投与時の母集団 PK 解析対象集団のデータの共変量分布（ベースライン時の体重等）
Data Source: Population PK and PD Report [RA001550188], Section 6.1

クリアランス（CL 及び Q）並びに分布容積（Vc 及び Vp）に対する体重の効果はアロメトリック式を用いて記述した。体重の Vc に対する影響は、BMI の増加に伴う Vc の減少によって相殺される。

体重の四分位ごとに推定した PK パラメータを表 2.7.2.3-6 に示す。

体重 65.15 kg 未満（第 1 及び第 2 四分位）の低体重の被験者では体重 65.15 kg 以上（第 3 及び第 4 四分位）の高体重の被験者に比べて Cmax、Cmin 及び AUC(0-τ)が高くなる傾向が認められた。

**表 2.7.2.3-6　BEL112341 試験における体重の四分位ごとに層別した PK パラメータ推定値**

| パラメータ | 55.05 kg 未満 | 55.05～65.15 kg 未満 | 65.15～78.25 kg 未満 | 78.25 kg 以上 | 全体 |
|---|---|---|---|---|---|
| | N=139 | N=142 | N=135 | N=138 | N=554 |
| t1/2,α (day) | 1.08 (1.02-1.14) | 1.12 (1.06-1.19) | 1.14 (1.07-1.20) | 1.05 (0.986-1.13) | 1.10 (1.07-1.13) |
| t1/2,β (day) | 17.9 (16.9-18.9) | 19.0 (18.0-20.1) | 19.2 (18.2-20.3) | 19.3 (18.0-20.7) | 18.9 (18.3-19.4) |
| AUC(0-τ) (day•μg/mL) | 896 (855-940) | 771 (729-817) | 677 (642-714) | 555 (519-593) | 715 (693-738) |
| Cavg (μg/mL) | 128 (122-134) | 110 (104-117) | 96.8 (91.7-102) | 79.3 (74.2-84.7) | 102 (98.9-105) |
| Cmax (μg/mL) | 133 (127-139) | 114 (108-121) | 101 (95.5-106) | 82.6 (77.5-88.1) | 106 (103-109) |
| tmax (day) | 2.53 (2.49-2.57) | 2.56 (2.52-2.60) | 2.55 (2.52-2.59) | 2.46 (2.41-2.51) | 2.52 (2.50-2.55) |
| Cmin (μg/mL) | 119 (113-125) | 103 (97.1-109) | 90.1 (85.2-95.2) | 73.5 (68.5-78.7) | 95.1 (92.0-98.2) |
| Vss (mL) | 3911 (3730-4101) | 4863 (4580-5163) | 5470 (5210-5743) | 6705 (6305-7130) | 5133 (4973-5298) |

幾何平均値（95%信頼区間）
Cavg：AUC を投与間隔で除した値（AUC/7 日）
Data Source: Population PK and PD Report [RA001550188], Table 4-13

CL に対するアルブミン及び IgG の影響は、共変量の分布が 5～95 パーセンタイルの範囲に対して、PK パラメータの変化は事前に規定した−20%及び+25%の範囲内であることから（表 2.7.2.3-5）、PK に関連のある変化ではないと判断した。

母集団 PK 解析では、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）、又は BLyS 濃度等］において、ベリム

マブの 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。したがって、本モデルは SLE 患者及び健康成人におけるベリムマブの PK を適切に記述していると考えられる。

また、免疫原性はベリムマブ皮下投与の曝露量に有意な影響を与えなかったが、抗薬物抗体（ADA）陽性となった被験者数が少数であることから、ベリムマブの PK に対する免疫原性の影響について明らかにできなかった。

#### 2.7.2.3.1.3.3. 母集団 PK パラメータによる推定値

##### 2.7.2.3.1.3.3.1. 母集団 PK 解析に用いた試験ごとの PK パラメータ推定値

ベリムマブを皮下投与したときの母集団 PK 最終モデルを用いて、ベリムマブ 200 mg を反復投与したときの全体集団及び各試験の PK パラメータの推定値を算出した。Post-hoc 推定値及び定常状態時の PK パラメータ推定値を表 2.7.2.3-7 に示す。

SLE 患者（BEL112341 試験）は、健康成人（BEL116119 及び BEL114448 試験）において、母集団 PK 最終モデルから推定した PK パラメータは 3 試験間でおおむね類似していた。

**表 2.7.2.3-7 ベリムマブ 200 mg を皮下投与したときの各試験の PK パラメータ推定値**

| パラメータ | BEL112341 試験 N=554 | BEL114448 試験 N=118 | BEL116119 試験 N=16 | 全体 N=688 |
|---|---|---|---|---|
| Post-Hoc 推定値 | | | | |
| CL (mL/day) | 208 (201-214) | 230 (216-244) | 159 (137-184) | 210 (204-216) |
| Vc (mL) | 2411 (2307-2520) | 2307 (2043-2606) | 2338 (1739-3142) | 2391 (2294-2493) |
| Vp (mL) | 2598 (2539-2658) | 3027 (2871-3191) | 2372 (2071-2716) | 2661 (2606-2718) |
| Q (mL/day) | 700 (681-720) | 660 (565-772) | 1632 (1173-2272) | 707 (682-733) |
| 定常状態時の PK パラメータ推定値 | | | | |
| Cmax (μg/mL) | 106 (103-109) | - | - | 106 (103-109) |
| Cmin (μg/mL) | 95.1 (92.0-98.2) | - | - | 95.1 (92.0-98.2) |
| tmax (day) | 2.52 (2.50-2.55) | - | - | 2.52 (2.50-2.55) |
| AUC(0-τ) (day.μg/mL) | 715 (693-738) | 678 (637-721) | 1084 (916-1284) | 715 (695-736) |
| t1/2α (day) | 1.10 (1.07-1.13) | 1.12 (0.945-1.33) | 0.462 (0.335-0.638) | 1.08 (1.04-1.12) |
| t1/2β (day) | 18.9 (18.3-19.4) | 19.7 (18.5-20.9) | 22.2 (19.5-25.4) | 19.1 (18.6-19.6) |
| Vss (mL) | 5133 (4973-5298) | 5677 (5341-6035) | 4944 (4321-5657) | 5218 (5075-5365) |

幾何平均値（95%信頼区間）
Vc：中央コンパートメントの分布容積、Vp：末梢コンパートメントの分布容積、Q：コンパートメント間のクリアランス
Data Source: Population PK and PD Report [RA001550188] Table 4-10, 4-11

##### 2.7.2.3.1.3.3.2. BEL112341 試験における日本人の母集団 PK パラメータ推定値

母集団 PK 最終モデルを用いて、ベリムマブ 200 mg を反復投与したときの 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。Post-hoc 推定値及び定常状態時の PK パラメータ推定値の要約を表 2.7.2.3-8 に示す。

**表 2.7.2.3-8　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<br>（N=13） | 全体集団 [1]<br>（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) |
| Vc (mL) | 1536 (1217-1940) | 2411 (2307-2520) |
| Vp (mL) | 1958 (1696-2259) | 2598 (2539-2658) |
| Q (L/day) | 549 (409-738) | 700 (681-720) |
| 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) |
| t1/2α (day) | 0.931 (0.703-1.23) | 1.10 (1.07-1.13) |
| 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）
1. 全体集団は以下の人種を含む：白人（n=333, 60%）、アフリカ系アメリカ人（n=55, 10%）、アジア人（北東アジア人：n=38, 7%、北東アジア人以外：n=81, 15%）、アラスカ先住民又はアメリカ先住民（n=39, 7%)

BEL112341 試験において、ベリムマブ 200 mg を週 1 回皮下投与したとき、日本人集団の CL 及び Vss の幾何平均値は全体集団より低い傾向を示し、定常状態時の曝露量（Cmax、Cmin 及び AUC(0-τ)）は、全体集団より日本人集団でやや高い傾向を示した。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。

BEL112341 試験の被験者集団を体重の四分位ごとに層別した PK パラメータの評価においても、低体重の被験者では高体重の被験者に比べて Cmax、Cmin 及び AUC(0-τ)が高くなる傾向が認められた（表 2.7.2.3-6）。

しかし、その他のパラメータにおいても、日本人集団と全体集団の各 PK パラメータの分布（95%信頼区間）はおおむね重複していることから（表 2.7.2.3-8）、ベリムマブ皮下投与後の PK に明らかな民族差はないと考えられた。

本結果は、静脈内投与の母集団 PK 解析（2016N291332_00）において、日本人及び外国人 SLE 患者にベリムマブ 10 mg/kg 投与時の PK パラメータに顕著な違いはなく、ベリムマブ静脈内投与後の PK において、明らかな民族差がないと考えられたことと一致している。

#### 2.7.2.3.1.3.4. 母集団 PK モデルを用いたシミュレーション

##### 2.7.2.3.1.3.4.1. 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

SC 及び IV 製剤の 2 つの用法・用量におけるベリムマブの曝露量を皮下投与の母集団 PK モデル（RA001550188）及び静脈内投与の母集団 PK モデル[Struemper, 2013]のモデルパラメータを用いて、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（図 2.7.2.3-3）。

- SC 製剤の用法・用量：ベリムマブ 200 mg を 1 週間間隔で皮下投与
- IV 製剤の用法・用量：ベリムマブ 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

皮下投与後の定常状態のベリムマブの Cavg の予測値（104 µg/mL）は、静脈内投与後に得られた Cavg（110 µg/mL）と同程度であった（表 2.7.2.3-9）。

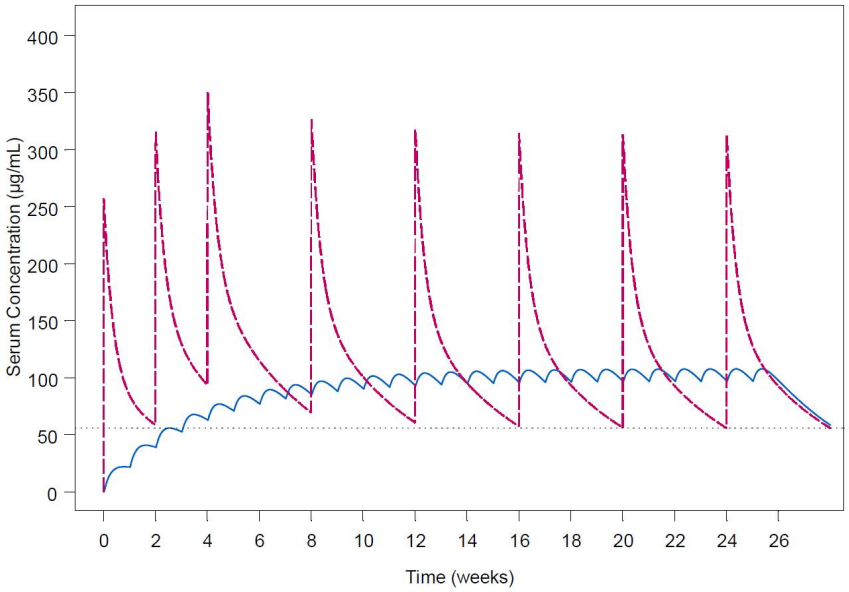



**図 2.7.2.3-3 ベリムマブを皮下投与（200 mg を週 1 回）及び静脈内投与*したときの血清中ベリムマブ濃度の予測推移**

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 report [RA001550188], Figure 6-3

**表 2.7.2.3-9 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定常状態の 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: 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 report [RA001550188], Table 6-1

#### 2.7.2.3.1.3.4.2. 皮下投与において投与間隔を変更したときの血清中ベリムマブ濃度の予測推移

投与間隔の変更が血清中ベリムマブ濃度に及ぼす影響を皮下投与時の母集団 PK モデルを用いたシミュレーションにより評価した。

ベリムマブを週 1 回で投与し、定常状態に達した後、投与間隔 1 日で次の投与を行い、その後は週 1 回の投与をしたときの濃度をシミュレーションした（図 2.7.2.3-4）。投与間隔 1 日で投与した後のベリムマブの Cmax は 126 μg/mL となるが、投与間隔 1 日で投与する直前の Cmax（108 μg/mL）からの増加は 20%以内であり、静脈内投与時の Cmax（表 2.7.2.3-9）より十分に低値であった。

また、投与間隔を 13 日としたときの濃度をシミュレーションした（図 2.7.2.3-5）。投与間隔が 13 日空いた場合にはベリムマブの最低血清中濃度の低下（78 μg/mL）がみられるが、13 日空けて投与した後、翌日に投与を行い、その後の投与を 1 週間間隔で行うと、Cmax は 111 μg/mL に回復した。

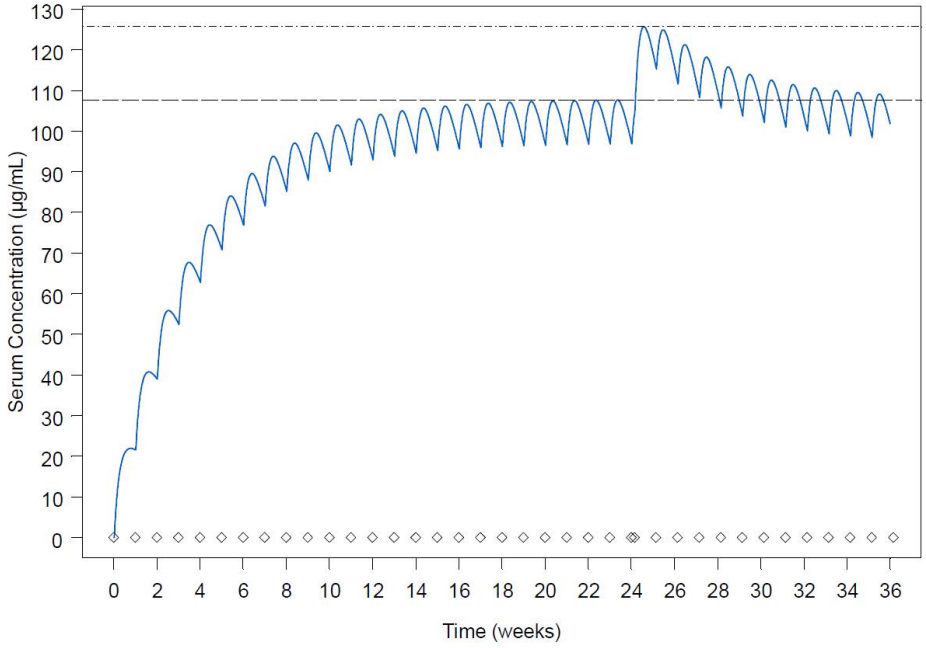



**図 2.7.2.3-4 投与間隔 1 日で次の投与を行い、その後は週 1 回投与をしたときの血清中ベリムマブ濃度の予測推移**

◇：投与日
破線：追加投与前の Cmax（108 μg/mL）、一点鎖線：追加投与後の Cmax（126 μg/mL）
Data Source: Population PK and PD report [ RA001550188], Figure 6-4

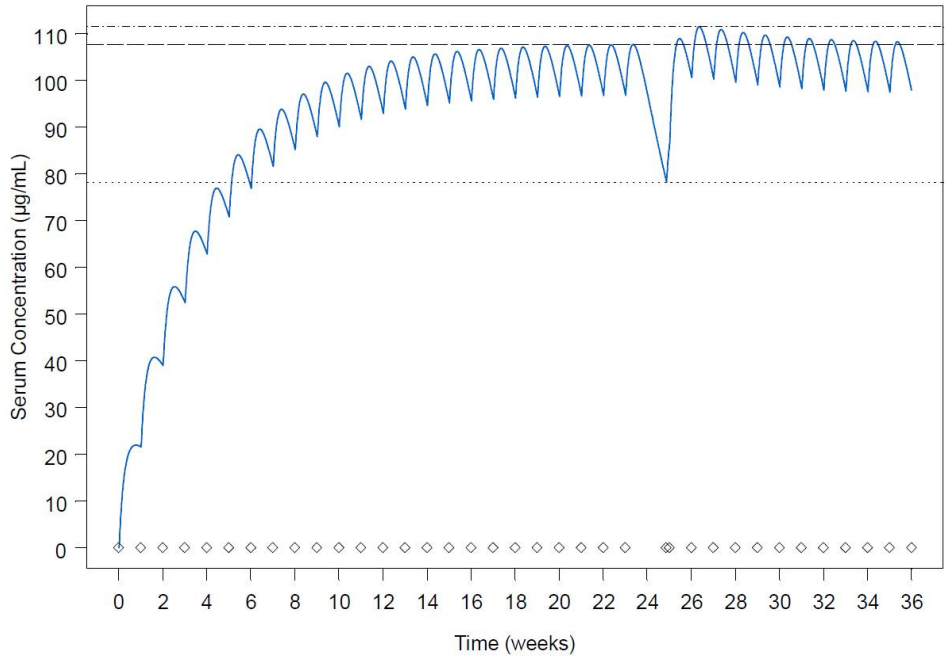



**図 2.7.2.3-5　　13 日の投与間隔で投与をしたときの血清中ベリムマブ濃度の予測推移**

Data Source: Population PK and PD report [ RA001550188], Figure 6-5
◇：投与日
一点鎖線：追加投与後の Cmax（111 µg/mL）、破線：追加投与実施前の Cmax（108 µg/mL）、点線：追加投与実施前の Cmin（78 µg/mL）

#### 2.7.2.3.1.3.4.3.　　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推移

静脈内投与の用法・用量に従い、ベリムマブ 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血清中ベリムマブ濃度を母集団 PK モデルによりシミュレーションした。更に、静脈内投与の最終投与 1、2、3 又は 4 週後に、ベリムマブ 200 mg 週 1 回皮下投与を開始したときの血清中ベリムマブ濃度をシミュレーションした（図 2.7.2.3-6）。静脈内投与の最終投与 1、2、3 又は 4 週後に皮下投与を開始する 4 条件のすべてにおいて、ベリムマブの Cmax 及び Cmin は静脈内投与後の値の範囲内であった。

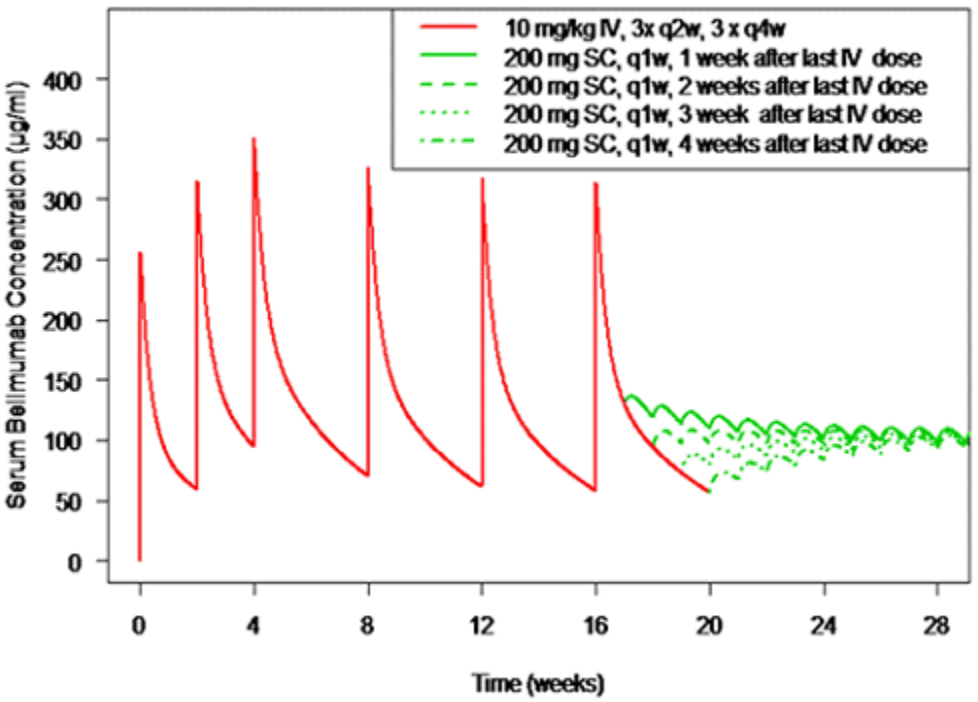



**図 2.7.2.3-6　　静脈内投与から皮下投与に切り替えたときの血清中ベリムマブ濃度の予測推移**

赤（静脈内投与）：ベリムマブ 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血清中濃度推移
緑（皮下投与）：静脈内投与後 1～4 週に、ベリムマブ 200 mg の週 1 回投与を開始したときの血清中濃度推移
Data Source: Population PK and PD report [ RA001550188], Figure 6-6

また、外国人 SLE 患者を対象とした 200339 試験では、ベリムマブの投与を静脈内投与（10 mg/kg を 4 週に 1 回投与）から皮下投与（200 mg を週 1 回）に切り替えたときの血清中ベリムマブ濃度を検討した。静脈内投与の最終投与と皮下投与の初回投与の投与間隔を 1～4 週間とした場合、初回の皮下投与前の血清中濃度は皮下投与切替え後の血清中トラフ濃度と同程度であった（表 2.7.2.2-6）。

#### 2.7.2.3.1.4.　　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に関するデータは限られている。しかし、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.）。BEL114448 試験における PK パラメータを表 2.7.2.3-10 に示す。

**表 2.7.2.3-10　ベリムマブ 200 mg を単回又は 1 週間間隔で 4 週間反復投与したときの PK パラメータ**

| パラメータ | 200 mg 単回投与 (N = 18) | 200 mg 反復投与 (N = 19) |
|---|---|---|
| tmax (day) | 5.9 (1.9-13.9) | 5.33 (3.60-8.55) |
| Cmax (µg/mL) | 24.3 (40.3%) | 19.45 (25.1%) |
| Cmax/Dose (µg/mL)/(µg/kg) | 0.0094 (45.7%) | 0.0074 (17.2%) |
| AUC(0-inf) (day·µg/mL) | 612.1 (37.9%) | 660.5 (31.2%) |
| AUC(0-inf)/Dose (day·µg/mL)/(µg/kg) | 0.236 (31.2%) | 0.250 (29.9%) |
| t1/2,term (day) | 15.04 (38.4%) | 19.25 (23.9%) |
| F (%) | 73.50(59.68 - 90.52) | 77.90 (67.01 - 90.56) |

t1/2,term：消失相の半減期
tmax：中央値（範囲）、F：絶対的 BA の推定値（90%信頼区間）、その他のパラメータ：幾何平均値（%CV）
Data Source: BEL114448 PK Report, Summary Table 9, 11, 15, 16

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 への影響はほとんどないと考えられた。

### 2.7.2.3.1.5.　吸収、分布、代謝及び排泄

#### 2.7.2.3.1.5.1.　吸収

ベリムマブは分子量約 147 kDa の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 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）。

#### 2.7.2.3.1.5.2.　分布

ベリムマブの 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たと考えられ、明確な二相性の消失は認められなかった。

#### 2.7.2.3.1.5.3. 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。

#### 2.7.2.3.1.5.4. 排泄

日本人健康成人におけるベリムマブの消失半減期の幾何平均値は、15.9 日（BEL116119 試験）であり、皮下投与のデータを用いた母集団 PK 解析の結果、ベリムマブの皮下投与後の CL/F は 204 mL/day（全集団の体重の中央値 67 kg の場合：3.04 mL/day/kg）、消失半減期は 18.3 日であった。これらの結果は、静脈内投与のデータを用いた母集団 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 CL/F（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。

### 2.7.2.3.1.6. 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

#### 2.7.2.3.1.6.1. 年齢、性別及び人種

ベリムマブ皮下投与データの母集団 PK 解析の結果、年齢及び性別はベリムマブの PK に影響を及ぼす因子ではなかったが、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、日本人及び外国人の健康成人に、ベリムマブ 200 mg を皮下投与したときの PK には顕著な違いは認められなかった（2.7.2.3.1.1.）。

#### 2.7.2.3.1.6.2. 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 解析の 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 パラメータの比較において、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（2.7.2.3.1.3.2.）、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。

#### 2.7.2.3.1.6.3. 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（約 147 kDa）の大きさから、腎クリアランスの寄与は低いと考えられる。このため、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。

ベリムマブ皮下投与時の母集団 PK 解析では、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。

#### 2.7.2.3.1.6.4. 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。

#### 2.7.2.3.1.6.5. 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。

### 2.7.2.3.1.7. 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、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。

#### 2.7.2.3.2. 臨床薬力学

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

第 I 相試験では、健康成人を対象とした BEL116119 試験（日本人）及び BEL114448 試験（外国人）において、ベリムマブを皮下投与したときの PD を検討した。しかし、これらの第 I 相試験は単回又は 4 回投与であり、健康成人を対象としていたため、いずれの PD 項目においても明確な変化は認められなかった（2.7.2.2.2.2.）。

第 III 相試験の成績については、2.7.3.3.2.1.10.に示す。

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

#### 2.7.2.3.3. 曝露量－反応性の評価

##### 2.7.2.3.3.1. 母集団 PK/PD 解析

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国際共同第 III 相試験（BEL112341 試験）の成績を用いて探索的に検討した。

母集団 PK/PD 解析により、曝露量－反応関係を視覚的に比較した結果、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の評価項目［抗 dsDNA 抗体、補体（C3 及び C4）等］のいずれにおいてもベリムマブの曝露量（Cavg）との明確な関連性は認められなかった（図 2.7.2.3-7）。

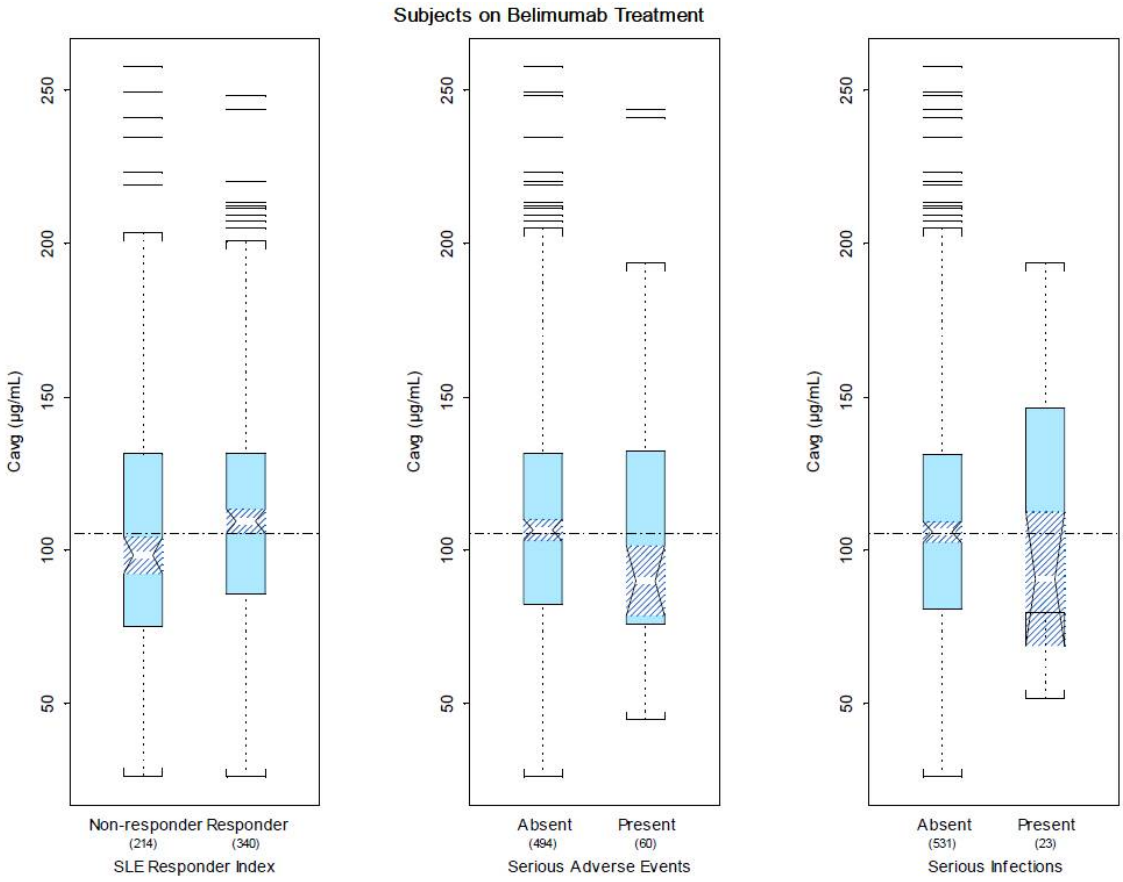



**図 2.7.2.3-7　　SRI、重篤な有害事象並びに重篤な感染症とベリムマブの曝露量（Cavg）の比較**

Data Source: Population PK and PD report [ RA001550188], Figure 4-3

**曝露量－有効性の検討項目（SRI）の評価：**

BEL112341 試験で SRI 評価を行った SLE 患者 833 例（ベリムマブ群 554 例、プラセボ群 279 例）を、母集団 PK/PD 解析の対象とした。833 例中 475 例（57%）がレスポンダー、358 例（43%）がノンレスポンダーであった。

SRI レスポンダーとなる確率について、切片パラメータとベリムマブ被験者の疾患特性からなる共変量候補を用い、ロジスティク回帰モデルによりモデル化した。

共変量候補として、ベリムマブ投与の有無、ベリムマブの曝露量（Cavg と Cavg 中央値との差）、年齢、体重四分位値、性別及び人種（RACE）等人口統計学的特性、SELENA SLEDAI スコア 10 以上（SS）、補体 C3 及び C4、尿蛋白 0.5 g/24 h 超（BPROT）、抗 dsDNA 抗体、並びに併用薬（免疫抑制剤、ステロイド及び抗マラリア薬）を選択した。

統計学的に有意ではない共変量を除外し（α=0.05）、SRI に関する母集団 PK/PD の最終モデルでの予測パラメータは、切片パラメータ並びにベリムマブ投与者の SS、BPROT、RACE3（アフリカ系アメリカ人）及び RACE4（アラスカ先住民又はアメリカ先住民）とした（表 2.7.2.3-11）。

母集団 PK/PD 解析の結果、ベリムマブの曝露量（ΔCavg）を線形関数又はべき乗関数としてモデル化したとき、ベリムマブの曝露量は SRI の有意な共変量ではなかった。この結果は、皮下投与は単一用量（200 mg）の評価であったこと、静脈内投与の 10 倍の用量差（1 mg/kg 及び 10 mg/kg）でも PK/PD 反応は軽度～中程度であったことから、予想された結果であった。

**表 2.7.2.3-11　　SRI PK/PD 最終モデルのパラメータ推定値**

| | 点推定値 | %RSE | 95%信頼区間 |
|---|---|---|---|
| 切片 | -0.0190 | 494 | -0.203, 0.165 |
| Effect of SS on SRI | 0.922 | 16.8 | 0.618, 1.23 |
| Effect of BPROT on SRI | -0.468 | 49.1 | -0.919, -0.0172 |
| Effect of RACE3 on SRI | -0.840 | 34.9 | -1.41, -0.266 |
| Effect of RACE4 on SRI | 1.10 | 41.7 | 0.200, 2.00 |

SS：SELENA SLEDAI スコア 10 以上、BPROT：尿蛋白 0.5 g/24 h 超、RACE3：アフリカ系アメリカ人、RACE4：アラスカ先住民又はアメリカ先住民
全ての共変量効果はベリムマブ投与の被験者を対象に評価した。
Data Source: Population PK and PD report [ RA001550188], Table 4-14

以上のように、母集団 PK/PD 解析の結果、ベリムマブの曝露量は投与 52 週時の SRI 反応の有意な予測因子ではなかった。

また、BEL112341 試験の二重盲検期に ADA 陽性となった被験者がいなかったため、曝露量－反応解析において有効性及び安全性に対する SLE 患者の免疫原性の影響は評価できなかった。

### 2.7.2.4. 特別な試験

ベリムマブの免疫原性（免疫原性を検出するために用いた測定法及び第 I 相試験の成績）について 2.7.2.4.1.に示す。第 III 相試験の免疫原性成績については 2.7.4.4.3.に示す。また、薬力学の評価項目（抗 dsDNA）の測定法を 2.7.2.4.2.に記載する。また、BLyS の測定法を 2.7.2.4.3.に B 細胞数のフローサイトメトリー測定については、2.7.2.4.4.に記載する。

#### 2.7.2.4.1. 免疫原性

臨床試験において免疫原性の評価として、抗ベリムマブ抗体（抗薬物抗体、ADA）を測定した。免疫原性評価の詳細は、Integrated Summary of Immunogenicity for Belimumab（5.3.5.4.）に示す。

##### 2.7.2.4.1.1. 分析法の概要

SC 製剤を投与した臨床試験で使用した分析法については適格性確認試験及びバリデーション試験を実施した。分析法の適格性確認とは、分析性能を特定し、システム適合性の範囲を明確にすること、バリデーションとは、予め規定された許容基準を満たすことにより分析方法の妥当性を保証することである。ADA は 3 段階の方法により評価した。すなわち、第一段階（スクリーニングアッセイ、アッセイ A）で、陽性と判定された試料を、第 2 段階（確認アッセイ、アッセイ B）の分析に供した。確認アッセイで ADA 陽性と判定された試料を第 3 段階（中和抗体アッセイ）の評価に供した。SC 製剤の SLE 患者を対象とした 200339 及び BEL112341 試験で用いた現在の改良分析方法は、それ以前の絶対的 BA 試験（BEL114448 及び BEL116119 試験）に用いた方法よりも検出力が向上している。

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

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

| 臨床試験 | BEL114448、BEL116119 | 200339、BEL112341 |
|---|---|---|
| アッセイ名 | スクリーニングアッセイ（アッセイ A） | |
| 捕捉試薬 | ビオチン化ベリムマブ | ビオチン化ベリムマブ |
| 検出試薬 | SULFO-TAG 標識<br>ベリムマブ | SULFO-TAG 標識<br>ベリムマブ |
| 陽性基準 | 試料と陰性対照の対数変換値の比>カットポイント[1] | 陰性対照に対する試料シグナル比>1.154 |
| LOD<br>薬物干渉[2]（ベリムマブ→LOD） | 0.1 µg/mL<br>40 µg/mL→2 µg/mL | 0.1 µg/mL<br>500 µg/mL まで影響なし |
| アッセイ名 | 確認アッセイ（アッセイ B） | |
| 捕捉試薬 | ビオチン化ベリムマブ | ビオチン化ベリムマブ |
| 競合物質 | ベリムマブ、TACI:Fc | ベリムマブ |
| 検出試薬 | SULFO-TAG 標識<br>ベリムマブ | SULFO-TAG 標識<br>ベリムマブ |
| 陽性基準 | ベリムマブ共存下での対数変換シグナルの減少率≥8.09%かつベリムマブ共存下に対する TACI:Fc 共存下での対数変換シグナル比>1.035 | ベリムマブ共存下での対数変換シグナルの減少率≥20.383% |
| LOD | 0.1 µg/mL | 0.1 µg/mL |
| 薬物干渉[2]<br>（ベリムマブ→LOD） | 2 µg/mL まで影響なし<br>10 µg/mL→1 µg/mL | 500 µg/mL まで影響なし |
| 報告書番号 | TR-06-07-018<br>（適格性確認）<br>TR-06-07-028<br>（バリデーション） | 2012N151358_01<br>（バリデーション） |

1. カットポイント＝陽性対照対数変換シグナル／陰性対照対数変換シグナル
2. 抗ベリムマブ抗体検出能に干渉する血清中ベリムマブ濃度

**表 2.7.2.4-2　ベリムマブ中和抗体アッセイ**

| 臨床試験 | BEL114448、BEL116119 | 200339、BEL112341 |
|---|---|---|
| 捕捉試薬 | ビオチン化 BLyS 受容体 3:Fc（BR3:Fc） | ビオチン化 BLyS 受容体 3:Fc（BR3:Fc） |
| 検出試薬 | SULFO-TAG 標識 BLyS | SULFO-TAG 標識 BLyS |
| 陽性基準 | 投与後シグナルの増加率が投与前シグナル値（又は陰性対照）≥29% | 投与後平均の標準化シグナル>181.5% |
| LOD | 0.4 µg/mL | 0.39 µg/mL |
| 薬物干渉[1]（ベリムマブ→LOD） | 0.25 µg/mL→2 µg /mL | 0.06 µg/mL→2 µg /mL |
| 報告書番号 | TR-06-07-027（適格性確認）<br>TR-06-08-012（バリデーション） | 2013N168804_00（バリデーション） |

1. 抗ベリムマブ抗体検出能に干渉する血清中ベリムマブ濃度.

### 2.7.2.4.1.2.　BEL114448 及び BEL116119 試験における免疫原性分析法

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

##### 2.7.2.4.1.2.1.1.　スクリーニングアッセイ（アッセイ A）

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

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

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

##### 2.7.2.4.1.2.1.2.　確認アッセイ（アッセイ B）

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

以下の 3 つの基準を満たした場合、その実試料を陽性と判定した。

1. 阻害剤非共存下でのシグナルが、アッセイ A のカットポイント以上
2. ベリムマブ共存下での対数変換シグナルの低下が、陽性対照の低下率のうち最も低い値（8.09%）以上

3. ベリムマブ共存下に対する TACI:Fc 共存下での対数変換シグナル比が、シグナル比の閾値（1.035）より大きい。

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

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

第 2 段階の確認アッセイで陽性と判定された試料を中和抗体アッセイに供した。ベリムマブと BLyS の結合に対する ADA による中和の可能性を検討するため、ECL による中和抗体アッセイを開発した。BLyS、BLyS 受容体 3（BR3:Fc）（3 つの BLyS 受容体のうちの 1 つ）及びベリムマブを用いた。血清試料をベリムマブで処理し、ADA をベリムマブと結合させる。次に、BLyS-TAG を添加し、非中和のベリムマブと結合させる。処理後の血清試料を、ストレプトアビジン被覆上にビオチン化 BR3:Fc が捕捉されているアッセイプレートに添加し、加電圧により生成する ECL シグナルを測定した。

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

### 2.7.2.4.1.3. BEL112341 及び 200339 試験における免疫原性分析法

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

ADA の検出力を向上させるため、2.7.2.4.1.2.で示したブリッジングアッセイを改良した。

##### 2.7.2.4.1.3.1.1. スクリーニングアッセイ（アッセイ A）

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

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

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

#### 2.7.2.4.1.3.1.2. 確認アッセイ（アッセイ B）

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

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

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

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

第 2 段階の確認アッセイで陽性と判定された試料を中和抗体アッセイに供した。BLyS、BLyS 受容体 3（BR3:Fc）（3 つの BLyS 受容体のうちの 1 つ）及びベリムマブを用いた。血清試料をベリムマブで処理し、ADA をベリムマブと結合させた。次に、BLyS-TAG を添加し、非中和のベリムマブと結合させる。処理後の血清試料を、ビオチン化 BR3:Fc の捕捉されたストレプトアビジン被覆アッセイプレートに添加し、加電圧により生成する ECL シグナルを測定した。

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

### 2.7.2.4.1.4. 第 I 相試験の免疫原性の結果

#### 2.7.2.4.1.4.1. BEL116119 試験

日本人健康成人 16 例を対象にした BEL116119 試験において、200 mg のベリムマブを静脈内又は皮下に単回投与後、抗ベリムマブ抗体陽性を示した被験者はいなかった。

#### 2.7.2.4.1.4.2. BEL114448 試験

外国人健康成人 118 例にベリムマブ 240 mg を単回静脈内投与、あるいはベリムマブ 200 又は 240 mg を単回又は 4 週間の反復皮下投与する試験において、10 例の被験者（単回 IV 投与群：1 例、単回 SC 投与群：8 例、反復 SC 投与群：1 例）で抗ベリムマブ抗体陽性であった。このうち 4 例は持続性の陽性（2 回以上陽性又は最後の検体が陽性の場合、持続性と判定）であり、6 例は一過性の陽性であった。

これら 10 例の被験者において、血清中ベリムマブ濃度の明らかな低下は認められなかったことから、抗ベリムマブ抗体に中和作用はないと考えられた。ただし、共存するベリムマブにより抗ベリムマブ抗体の検出力が低下する（2.7.2.4.1.2.2.）ため、結果の解釈には留意すべきである。

#### 2.7.2.4.2. 自己抗体アッセイ

第 III 相試験（BEL112341 試験）で採取した血清試料について抗 dsDNA 抗体を測定した。測定は [redacted] 社（米国）によって行われ、酵素免疫測定（ELISA）法を用いた。定量範囲は 6～15000 IU/mL であった。

#### 2.7.2.4.3. BLyS の測定

##### 2.7.2.4.3.1. BEL112341 試験の BLyS アッセイ（2013N168684_00）

第 III 相試験（BEL112341 試験）で採取した血清試料について BLyS 濃度を測定した。ビオチン化マウスモノクローナル抗体 3D4・Fab 断片及びストレプトアビジン被覆プレートへの結合を利用する ELISA 法を用いた。血清中の BLyS をプレート上に捕捉した後、HRP 標識ヤギ抗 BLyS ポリクローナル抗体を添加して検出した。過酸化水素存在下で TMB を添加し、HRP 活性により発生した色素の吸光度を測定した。本アッセイはバリデーション試験を実施した。未希釈血清中の LLQ は 3.84 ng/mL であった。再現性（%CV）は 18.79%以下、真度（%Bias）は 10.83～24.95%であった。

#### 2.7.2.4.4. B 細胞サブセットの測定

第 III 相試験（BEL112341 試験）で採取した血液試料について、B 細胞サブセットを測定し、B 細胞に対するベリムマブの影響を調べた。測定は [redacted] 社（米国、英国の 2 施設）で実施した。

##### 2.7.2.4.4.1. BEL112341 試験の B 細胞サブセットアッセイ

BEL112341 試験の B 細胞サブセット測定には、血液中におけるリンパ球細胞表面の B 細胞サブセット抗原を特異的標識抗体にて染色するフローサイトメトリーを用いた。測定機器として 6 色 FACS Cant II（Becton Dickinson 社）、B 細胞サブセットの特異的抗体として蛍光標識した CD19、CD20、CD38、CD27、CD138、CD69、IgD、CD24 及び CD10 の蛍光標識モノクローナル抗体を用いた。

## 2.7.2.5. 付録

### 表 2.7.2.5-1 臨床薬理の評価を行った試験の一覧表

| 試験番号 | 試験の種類 | 試験の目的 | 試験のデザイン | 被験者の種類 | 被験者数（男／女）年齢（範囲） | 投与方法 | 試験の進行状況 報告書の種類 | 試験報告書 添付場所 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| BEL116119 | 第 I 相、PK、安全性、忍容性 | PK、安全性、忍容性 | 非盲検、無作為化、並行群間 | 日本人健康成人男性 | 16 例（16/0）21-51 歳 | ベリムマブ 200 mg；凍結乾燥製剤（静脈内投与）、液剤（PFS 製剤）（皮下投与）；静脈内又は皮下投与；単回投与 | 完了 完全な報告書 | 5.3.1.1 5.3.3.1 |
| BEL114448 (HGS1006-C1105) | 第 I 相、絶対的 BA、PK、安全性、忍容性 | 絶対的 BA、PK、安全性、忍容性 | 無作為化、並行群間、非盲検 | 健康成人 | 118 例（53/65）18-55 歳 | ベリムマブ 200 又は 240 mg；液剤（vial 製剤）（皮下投与）、凍結乾燥製剤（静脈内投与）；皮下又は静脈内投与；単回又は 4 週間反復投与（1 週間に 1 回） | 完了 完全な報告書 | 5.3.1.1 5.3.3.1 |
| BEL112341 (HGS1006-C1115) | 第 III 相、有効性、安全性、忍容性 | 有効性、安全性、忍容性 | 多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照 | SLE 患者 | 836 例（47/789）18-77 歳 | ベリムマブ 200 mg 又はプラセボ；液剤（PFS 製剤）；皮下投与；51 週間反復投与（1 週間に 1 回） | 完了 完全な報告書 | 5.3.5.1 |
| BEL117100 | 第 I 相、相対的 BA、安全性、忍容性 | 相対的 BA、忍容性、安全性 | 無作為化、並行群間、非盲検 | 健康成人 | 81 例（42/39）18-54 歳 | ベリムマブ 200 mg；液剤（AI 製剤又は PFS 製剤）；皮下投与；単回投与 | 完了 完全な報告書 | 5.3.1.2 5.3.3.1 |
| 200339 | 第 IIb 相、AI による自己投与の適性評価 | AI による自己投与の適性評価、院内使用の評価、院外使用の評価、注入失敗の評価、安全性、忍容性、静脈内投与から皮下投与への切り替え時のトラフ濃度 | 非盲検、単群 | SLE 患者 | 95 例（7/88）24-74 歳 | ベリムマブ 200 mg；液剤（AI 製剤）；皮下投与；8 週間反復投与（1 週間に 1 回） | 完了 完全な報告書 | 5.3.5.2 |

BA：バイオアベイラビリティ、SLE：全身性エリテマトーデス、PK：薬物動態、PFS：プレフィルドシリンジ、AI：オートインジェクター

## 表 2.7.2.5-2　臨床薬理試験の成績の要約

| 試験番号 | 試験の目的 | 試験のデザイン | 被験者数（男／女）<br>年齢（範囲）<br>被験者の種類 | 投与方法 | パラメータの幾何平均値（95%信頼区間）[1] | | | | 試験報告書添付場所 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | Cmax (μg/mL) | tmax[2] (day) | AUC(0-inf) (μg.day/mL) | t1/2 (day) | |
| BEL116119 | PK、安全性、忍容性 | 非盲検、無作為化、並行群間 | 16 例（16/0）<br>21-51 歳<br>日本人健康成人男性 | ベリムマブ、200 mg、凍結乾燥製剤、静脈内投与、単回投与 | 62.9 (54.6, 72.5) | 0.05 (0.05, 0.08) | 1205.6 (1017.7, 1428.3) | 17.7 (14.5, 21.6) | 5.3.1.1<br>5.3.3.1 |
| | | | | ベリムマブ、200 mg、液剤（PFS 製剤）、皮下投与、単回投与 | 26.0 (19.9, 33.9) | 6.5 (4.0, 14.0) | 1025.2 (771.5, 1362.4) | 15.9 (11.4, 22.4) | |
| BEL114448 | 絶対的 BA、PK、安全性、忍容性 | 無作為化、並行群間、非盲検 | 118 例（53/65）<br>18-55 歳<br>健康成人 | ベリムマブ、240 mg（120 mg×2 回）、液剤（vial 製剤）、皮下投与、単回投与 | 32.7 (29.5, 39.1) | 3.9 (0.9, 9.8) | 787.8 (685.2, 973.9) | 15.1 (13.3, 18.5) | 5.3.1.1<br>5.3.3.1 |
| | | | | ベリムマブ、240 mg（240 mg×1 回）、液剤（vial 製剤）、皮下投与、単回投与 | 31.6 (28.3, 37.5) | 4.9 (2.9, 13.9) | 812.1 (705.1, 1014.6) | 17.4 (15.2, 21.2) | |
| | | | | ベリムマブ、200 mg（200 mg×1 回）、液剤（vial 製剤）、皮下投与、単回投与 | 24.3 (21.9, 32.8) | 5.9 (1.9, 13.9) | 612.1 (540.6, 791.7) | 15.0 (13.4, 18.5) | |
| | | | | ベリムマブ、240 mg（240 mg×1 回）、凍結乾燥製剤、静脈内投与、単回投与 | 86.2 (79.4, 96.3) | 0.09 (0.05, 0.30) | 1030.4 (912.8, 1246.6) | 17.3 (15.2, 21.3) | |
| | | | | ベリムマブ、240 mg（120 mg×2 回）、液剤（vial 製剤）、皮下投与、4 週間反復投与（1 週間に 1 回） | 21.6 (19.7, 25.0) | 5.4 (3.5,9.3) | 762.8 (682.8, 930.3) | 19.6 (17.6, 22.9) | |
| | | | | ベリムマブ、200 mg（200 mg×1 回）、液剤（vial 製剤）、皮下投与、4 週間反復投与（1 週間に 1 回） | 19.5 (17.6, 22.5) | 5.3 (3.6, 8.6) | 660.5 (589.9, 798.7) | 19.3 (17.4, 22.2) | |
| BEL117100 | 相対的 BA、忍容性、安全性 | 無作為化、並行群間、非盲検 | 81 例（42/39）<br>18-54 歳<br>健康成人 | ベリムマブ、200 mg、液剤（PFS 製剤）、皮下投与、単回投与 | 25.3 (23.2, 27.7) | 141.2 (47.5, 337.4) | 735.2 (661.8, 816.8) | 389.7 (348.3, 436.0) | 5.3.1.2<br>5.3.3.1 |
| | | | | ベリムマブ、200 mg、液剤（AI 製剤）、皮下投与、単回投与 | 27.0 (24.8, 29.3) | 96.8 (47.4, 238.4) | 701.0 (637.6, 770.6) | 356.2 (323.7, 391.8) | |

1: BEL117100 試験のみ：幾何平均値（90%信頼区間）
2: tmax は中央値（範囲）
BA：バイオアベイラビリティ、PK：薬物動態、PFS：プレフィルドシリンジ、AI：オートインジェクター

## 表 2.7.2.5-3　ベリムマブの母集団薬物動態パラメータの要約

| PK パラメータ | 母集団推定値 | 精度（%RSE）[a] |
|---|---|---|
| クリアランス (CL: mL/day) | 204 | 6.76 |
| 中央コンパートメントの分布容積 (Vc: mL) | 2300 | 9.83 |
| コンパートメント間のクリアランス (Q: mL/day) | 698 | 13.3 |
| 末梢コンパートメントの分布容積 (Vp: mL) | 2650 | 7.09 |
| 吸収速度定数 (Ka: $day^{-1}$) | 0.235 | 5.74 |
| 絶対的バイオアベイラビリティ (F) | 0.742 | 6.75 |
| 吸収ラグタイム(ALAG : day) | 0.179 | 1.99 |
| CL~BWGT（CL に対する体重の影響） | 0.75 FIXED | - |
| Vc~BWGT（Vc に対する体重の影響） | 1.0 FIXED | - |
| Vp~BWGT（Vp に対する体重の影響） | 1.0 FIXED | - |
| Q~BWGT（Q に対する体重の影響） | 0.75 FIXED | - |
| Vc~BBMI（Vc に対する BMI の影響） | -0.610 | 28.2 |
| CL~Albumin（CL に対するアルブミンの影響） | -0.736 | 14.1 |
| CL~IgG（CL に対する IgG の影響） | 0.347 | 10.4 |
| 個体間変動 | | |
| $\omega^2_{CL}$ | 0.0910 | 6.11 |
| Correlation | 0.0630 | 19.7 |
| $\omega^2_{Vc}$ | 0.497 | 9.94 |
| $\omega^2_{Q}$ | 1.07 | 21.1 |
| $\omega^2_{Vp}$ | 0.110 | 16.5 |
| 残差変動 | | |
| $\sigma^2_{prop}$ | 0.0327 | 2.63 |
| $\sigma^2_{add}$ | 0.134 | 23.7 |

a. %RSE：推定値の相対標準誤差(%) = 標準誤差/母集団推定値*100

共変量の記述式：

$TVCL = TVCL * [(BWGT/67)^{0.75}] * [(BALBU/41)^{-0.736}] * [(BIGG/13.7)^{0.347}]$

$TVVc = TVVc * [(BWGT/67)^{1.0}] * [(BBMI/24.7)^{-0.610}]$

$TVQ = TVQ * (BWGT/67)^{0.75}$

$TVVp = TVVp * (BWGT/67)^{1.0}$

PK: 薬物動態、BWGT：ベースライン時の体重、BBMI：ベースライン時の Body Mass Index（BMI）、IgG: 免疫グロブリン G、BIGG：ベースライン時の免疫グロブリン、BALBU：ベースライン時のアルブミン

Data Source: RA001550188 Table 4-9

## 表 2.7.2.5-4　ベリムマブの PK に及ぼす共変量の影響

| 共変量 | 影響を受ける PK パラメータ | 各共変量の分布のパーセンタイル値に基づく PK パラメータの変化 [a] | |
|---|---|---|---|
| | | 5 パーセンタイル値 | 95 パーセンタイル値 |
| 体重 | Vc 及び Vp | -30% | +55% |
| | CL 及び Q | -23% | +39% |
| BMI | Vc | +21% | -22% |
| アルブミン | CL | +17% | -10% |
| IgG | CL | -17% | +21% |

a: 皮下投与時の母集団薬物動態解析対象集団のデータの共変量分布（ベースライン時の体重など）
Data Source: RA001550188 Section 6.1

### 2.7.3 の略号等一覧

| 略号（略称） | 内容 |
|---|---|
| ACE | アンジオテンシン変換酵素 |
| ACR | 米国リウマチ学会 |
| AI | オートインジェクター製剤 |
| AIA | アフリカ系の子孫又はアメリカ先住民の子孫 |
| ANA | 抗核抗体 |
| ANCOVA | 共分散分析 |
| AUC | 血清中濃度－時間曲線下面積 |
| BILAG | British Isles Lupus Assessment Group |
| BLyS | B リンパ球刺激因子 |
| BMI | Body mass index |
| CI | 信頼区間 |
| Cavg | 平均血清中濃度 |
| Cmax | 最高血清中濃度 |
| Cmin | 最低血清中濃度 |
| CRO | 開発業務受託機関 |
| 抗 dsDNA 抗体 | 抗 2 本鎖 DNA 抗体 |
| FACIT-F | Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue |
| GSK | GlaxoSmithKline |
| HGS | Human Genome Sciences |
| HIV | ヒト免疫不全ウイルス |
| HMG-CoA | ヒドロキシメチルグルタリル-CoA |
| IgA | 免疫グロブリン A |
| IgG | 免疫グロブリン G |
| IgM | 免疫グロブリン M |
| IL | インターロイキン |
| ITT | Intention-to-Treat |
| IVIG | 免疫グロブリン静脈内投与 |
| LLN | 基準範囲下限 |
| LOCF | Last observation carried forward |
| MCID | 臨床的に意義のある最小変化量 |
| 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 |
| 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 |
| PP | Per Protocol |
| PT | 基本語 |
| QOL | 生活の質 |
| SD | 標準偏差 |
| SE | 標準誤差 |
| SELENA SLEDAI | Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment SLE Disease Activity Index |
| SF-36 | 36-Item Short Form Health Survey |
| SFI | SLE Flare Index |
| SLE | 全身性エリテマトーデス |

| 略号（略称） | 内容 |
|---|---|
| SLICC 障害指数 | Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index |
| SOC | 器官別大分類 |
| SRI | SLE Responder Index |
| TNF | 腫瘍壊死因子 |
| ULN | 基準範囲上限 |
| VAS | 視覚的評価スケール |

## 2.7.3. 臨床的有効性

### 2.7.3.1. 背景及び概観

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 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 ヵ月あたりの血清中濃度－時間曲線下面積（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 2.7.4.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）］、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。

ベリムマブ皮下投与の有効性及び安全性を評価した臨床試験を表 2.7.3.1-1 に示す。

**表 2.7.3.1-1　ベリムマブ皮下投与の有効性及び安全性の評価に用いた臨床試験**

| 試験番号<br>実施国<br>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]<br>登録／完了／実施中 | 試験の進行状況 |
|---|---|---|---|---|
| 皮下投与（PFS）の試験 | | | | |
| BEL112341<br>（旧番号：HGS1006-C1115）<br>北米、中南米、欧州、アジア（日本含む）<br><br>評価 | 第 III 相<br>多施設共同<br>無作為化<br>プラセボ対照<br>二重盲検<br>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<br>200 mg 群<br>556/463/－<br>プラセボ sc 群<br>280/214/－<br><br>オープンラベル期<br>200 mg-sc－200 mg-sc 群<br>456/434/－<br>プラセボ sc－200 mg-sc 群<br>206/191/－ | 完了 |
| 皮下投与（AI）の試験 | | | | |
| 200339<br>米国<br><br>評価 | 第 IIb 相<br>多施設共同<br>非無作為化<br>非対照<br>非盲検<br>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<br>米国、カナダ<br><br>評価 | 第 II 相<br>多施設共同<br>プラセボ対照<br>無作為化<br>二重盲検<br>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。<br>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<br>1 mg/kg-iv 群<br>114/87/－<br>4 mg/kg-iv 群<br>111/94/－<br>10 mg/kg-iv 群<br>111/90/－<br>プラセボ iv 群<br>113/93/－<br>継続投与期<br>345/321/－ | 完了 |
| BEL110751<br>（旧番号：HGS1006-C1056）<br>欧州、北米、ラテンアメリカ<br><br>評価 | 第 III 相<br>多施設共同<br>無作為化<br>プラセボ対照<br>二重盲検<br>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<br>1 mg/kg-iv 群<br>271/216/－<br>10 mg/kg-iv 群<br>273/209/－<br>プラセボ iv 群<br>275/205/－<br>76 週時<br>1 mg/kg-iv 群<br>271/199/－<br>10 mg/kg-iv 群<br>273/191/－<br>プラセボ iv 群<br>275/186/－ | 完了 |

| 試験番号<br>実施国<br>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]<br>登録／完了／実施中 | 試験の進行状況 |
|---|---|---|---|---|
| BEL110752<br>（旧番号：HGS1006-C1057）<br>アジア太平洋地域、ラテンアメリカ、東欧<br><br>評価 | 第 III 相<br>多施設共同<br>無作為化<br>プラセボ対照<br>二重盲検<br>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<br>288/240/－<br>10 mg/kg-iv 群<br>290/241/－<br>プラセボ iv 群<br>287/226/－ | 完了 |
| BEL113750<br>（二重盲検期）<br>日本、韓国及び中国<br><br>評価 | 第 III 相<br>多施設共同<br>無作為化<br>プラセボ対照<br>二重盲検<br>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<br>470/388/－<br>プラセボ iv 群<br>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<br>日本、韓国及び中国<br><br>評価 | 第 III 相<br>多施設共同<br>非無作為化<br>非対照<br>非盲検<br>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<br>[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ |
| BEL112626<br>（旧番号：LBSL99）<br>米国、カナダ<br><br>参考 | 第 IIb 相<br>多施設共同<br>非無作為化<br>非対照<br>非盲検<br>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<br>296/－/130<br>完了時<br>296/96/－ | 完了 |
| BEL112233<br>（旧番号：HGS1006-C1066）<br>米国<br><br>参考 | 第 IIIb 相<br>多施設共同<br>非無作為化<br>非対照<br>非盲検<br>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<br>268/－/170<br>完了時<br>268/140/－ | 完了 |
| BEL112234<br>（旧番号：HGS1006-C1074）<br>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<br><br>参考 | 第 IIIb 相<br>多施設共同<br>非無作為化<br>非対照<br>非盲検<br>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<br>[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ |

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

### 2.7.3.1.1. 試験デザイン

#### 2.7.3.1.1.1. 皮下投与時（PFS）の有効性を評価した第 III 相試験

##### 2.7.3.1.1.1.1. BEL112341 試験

北米、中南米、欧州、アジアの計 30 ヵ国で実施した BEL112341 試験は、疾患活動性を有する SLE 患者を対象にベリムマブを皮下投与したときの有効性及び安全性を評価する、第

III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検（52 週間）、プラセボ対照の国際共同試験であった。

米国リウマチ学会（ACR）基準に基づき SLE と臨床診断され、スクリーニング時に Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment SLE Disease Activity Index （SELENA SLEDAI）スコア 8 点以上、かつ抗核抗体（ANA）又は抗 2 本鎖 DNA 抗体（抗 ds-DNA 抗体）が 2 回陽性（少なくともスクリーニング期の 1 回を含む）の 18 歳以上の被験者を組入れ対象とした。安定した SLE 標準治療を受けていて適格性を満たした SLE 患者を、2:1 の比でベリムマブ 200 mg-sc 群又はプラセボ sc 群（いずれも週 1 回皮下投与）に無作為割付けした。無作為化する目標被験者数は約 816 例とした（ベリムマブ 200 mg-sc 群に 544 例、プラセボ sc 群に 272 例）。無作為化時には層別因子として、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 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。

試験デザインを図 2.7.3.1-1 に示す。本試験は、二重盲検期、オープンラベル期及びフォローアップ期より構成される。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後（Day 0）、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。中止例についても、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中の安定した標準治療は継続することとし、標準治療薬の種類により規定した基準内で変更可能とした。

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標準治療薬の制限を緩め、安全性と有効性（頻度を減らして）を評価することとした。

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かかわらず、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）は実施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実施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、日本では患者の家族のみ）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。

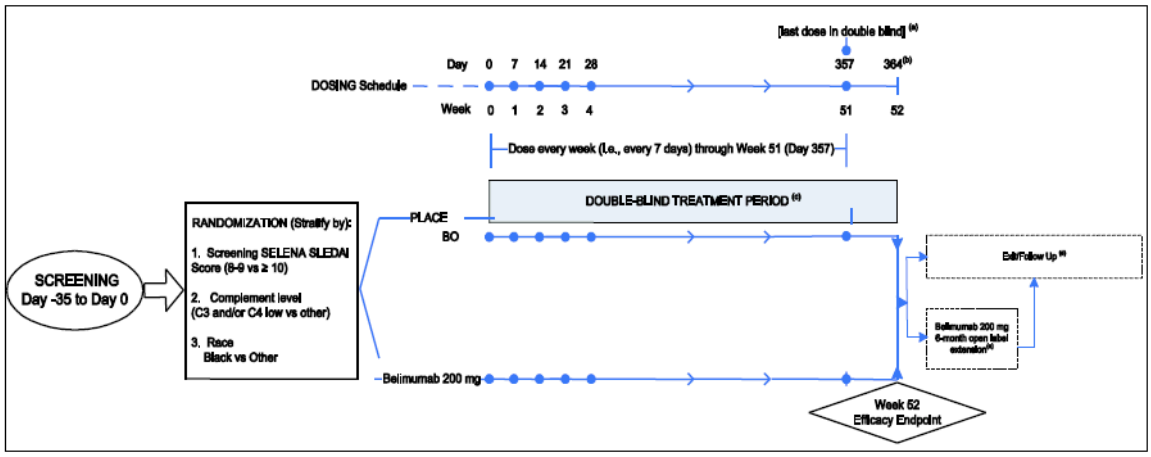



**図 2.7.3.1-1　　試験デザイン（BEL112341 試験）**

a. 6 ヵ月間のオープンラベル期に移行しない被験者の治験薬最終投与は Day 357（51 週時）とした。

b. 6 ヵ月間のオープンラベル期に移行する被験者には、Day 364（52 週時）にオープンラベル期の初回投与をし Day 0 を再設定した（来院の許容範囲は±1 日とした）。オープンラベル期に移行しない被験者では、Day 364（52 週時）を終了時来院とし、治験薬最終投与から 8 週間後のフォローアップ来院を規定した。

c. 51 週間の治療期間（Day 0～357 の来院）及び主要評価時点である 52 週時の最終来院（最終投与の 1 週間後）を含む。

d. 終了時来院（最終投与から 1～4 週間後）及びフォローアップ来院（最終投与から 8 週間後）は、中止時及びオープンラベル期の完了時に実施する。なお、フォローアップ来院は、オープンラベル期に移行した被験者については不要とした。

e. オープンラベル期の終了時に治療の継続を希望する被験者に対しては、市販のベリムマブ点滴静注用製剤にて治療を継続することとした。ベリムマブ点滴静注用製剤が承認されていない地域では、別途実施するベリムマブ静脈内投与（4 週間毎に投与）の継続投与試験（日本人は BEL114333 試験）に移行し、市販されるまでベリムマブの継続投与を可能とした。ベリムマブ静脈内投与の最初の投与は、本試験での治験薬最終投与の 2～3 週間後とした。

#### 2.7.3.1.1.2.　　皮下投与時（AI）の適正使用を評価した第 II 相試験

##### 2.7.3.1.1.2.1.　　200339 試験

米国で実施した 200339 試験は、SLE 患者を対象に AI によりベリムマブ（200 mg）を皮下投与する非盲検、単群、反復投与試験であり、AI が SLE 患者の自己投与に適しているかを評価することを目的とした。また、静脈内投与から皮下投与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。

スクリーニング後、適格性を満たした被験者は、AI によりベリムマブを週 1 回、8 週間、大腿部又は腹部の皮下に自己投与した。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した。スクリーニング時及び Day 0 の自己投与前に、実施医療機関のスタッフが AI によるベリムマブ自己投与のトレーニングを被験者に対して行った。被験者は AI の操作と動作性能に加えて、投与が成功したかどうかを各投与後に患者日誌に記入した。実施医療機関で投与した場合は、治験責任医師が観察し症例報告書に記録した。また、実施医療機関外で投与した場合は、実施医療機関のスタッフが患者日誌を確認し症例報告書に記入した。自己投与は以下の 3 基準を満たした場合、成功とみなした。

- 正しい注射部位（腹部又は大腿部）への投与
- 注射部位における AI の正常な動作（金色のニードルガードが注射部位にぴったりと完全に押し当てられ、注射が開始される）
- 全量が完全に投与されるまで AI が注射部位に固定されている（紫のインジケータが表示窓の最下部で静止するまで）

失敗と記録されたすべての投与に対し、失敗の根本原因の調査並びに AI の操作性及び信頼性の全般的評価を可能とするために、発生したエラーについても記録した。

8 回の皮下投与完了後、被験者はベリムマブの静脈内投与を再開又は開始することを可能とした。ベリムマブの初回静脈内投与の時期は、最終皮下投与後 2～3 週間とした。8 回の投与を完了し、ベリムマブの静脈内投与を再開又は開始する被験者は、10 週以降 12 週時より前の試験終了時に来院した。12 週時より前にベリムマブの静脈内投与を再開又は開始しなかった被験者は、12 週時に試験終了とした。

#### 2.7.3.1.1.3. 皮下投与の有効性をサポートする静脈内投与の第 III 相試験

##### 2.7.3.1.1.3.1. BEL110751 試験

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

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

試験デザインを図 2.7.3.1-2 に示す。標準的な SLE 治療に加え、被験者を 1:1:1 の比で 3 群（ベリムマブ 1 mg/kg-iv 群、10 mg/kg-iv 群又はプラセボ iv 群。いずれの群も静脈内投与）のうちの 1 群に無作為化割り付けした。無作為化の層別因子はスクリーニング時の SELENA SLEDAI スコア（6～9 点 vs. 10 点以上）、スクリーニング時の尿蛋白（2 g/24 hr 未満 vs. 2 g/24 hr 以上）及び人種［アフリカ系の子孫又はアメリカ先住民の子孫（AIA）vs. その他］とした。治験薬は Day 0（初回投与日）、14、28、その後 28 日間隔で 72 週時まで投与した。また、中止例も含め全例が治験薬の最終投与 4 週後にフォローアップ来院をすることとした。有効性の主要評価は 52 週時点とし、その後も引き続き 76 週時（治験薬の最終投与 4 週後）まで有効性を評価した。72 週間の治療を完了した被験者は、治験責任医師の判断で長期継続投与試験［米国の被験者は BEL112233 試験、米国以外の被験者は BEL112234 試験］へ移行し同用量（ただし、プラセボ iv 群の被験者はベリムマブ 10 mg/kg 投与に切替え）での投与継続が可能であった。中止例及び 72 週間の治療を完了したが継続試験に移行しなかった被験者は、治験薬の最終投与 8 週後にもフォローアップ来院をすることとした。

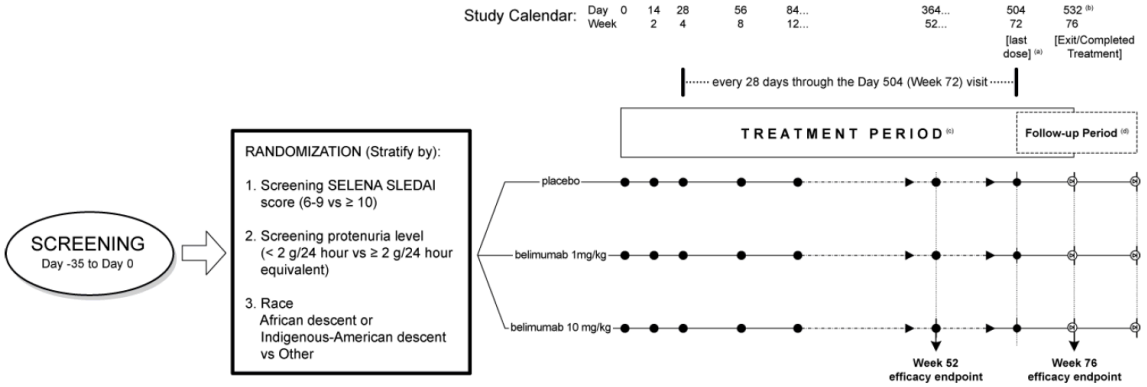



**図 2.7.3.1-2　　試験デザイン（BEL110751 試験）**

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

#### 2.7.3.1.1.3.2.　　BEL110752 試験

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

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

試験デザインを図 2.7.3.1-3 に示す。標準的な SLE 治療に加え、被験者を 1:1:1 の比で 3 群（ベリムマブ 1 mg/kg-iv 群、10 mg/kg-iv 群又はプラセボ iv 群。いずれの群も静脈内投与）のうちの 1 群に無作為化割り付けした。無作為化の層別因子はスクリーニング時の SELENA SLEDAI スコア（6～9 点 vs. 10 点以上）、スクリーニング時の尿蛋白（2 g/24 hr 未満 vs. 2 g/24 hr 以上）及び人種（AIA vs.その他）とした。治験薬は Day 0（初回投与日）、14、28、その後 28 日間隔で 48 週時まで投与した。また、中止例も含め全例が治験薬の最終投与 4 週後にフォローアップ来院をすることとした。有効性の主要評価は 52 週時点（治験薬の最終投与 4 週後）とした。48 週間の治療を完了した被験者は、治験責任医師の判断で長期継続投与試験である BEL112234 試験へ移行し同用量（ただし、プラセボ iv 群の被験者はベリムマブ 10 mg/kg 投与に切替え）での投与継続が可能であった。中止例及び 48 週間の治療を完了したが継続試験に移行しなかった被験者は、治験薬の最終投与 8 週後にもフォローアップ来院をすることとした。

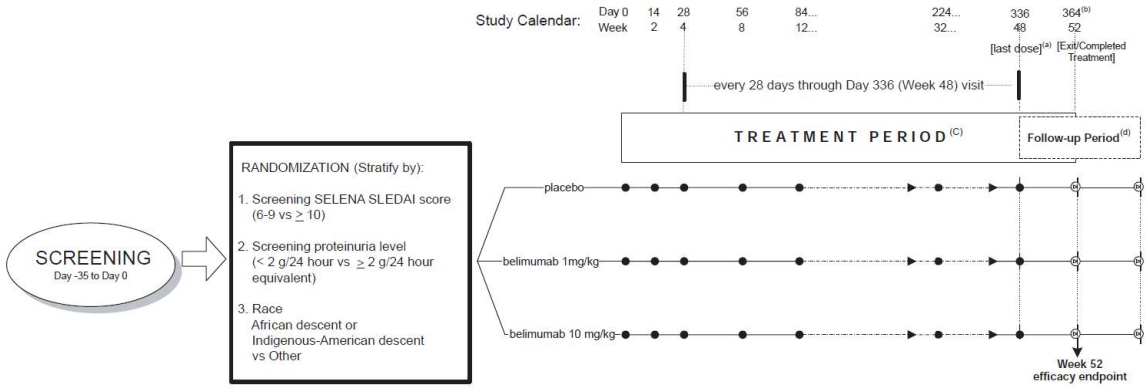



**図 2.7.3.1-3　　試験デザイン（BEL110752 試験）**

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

### 2.7.3.1.1.3.3.　　BEL113750 試験

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

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

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

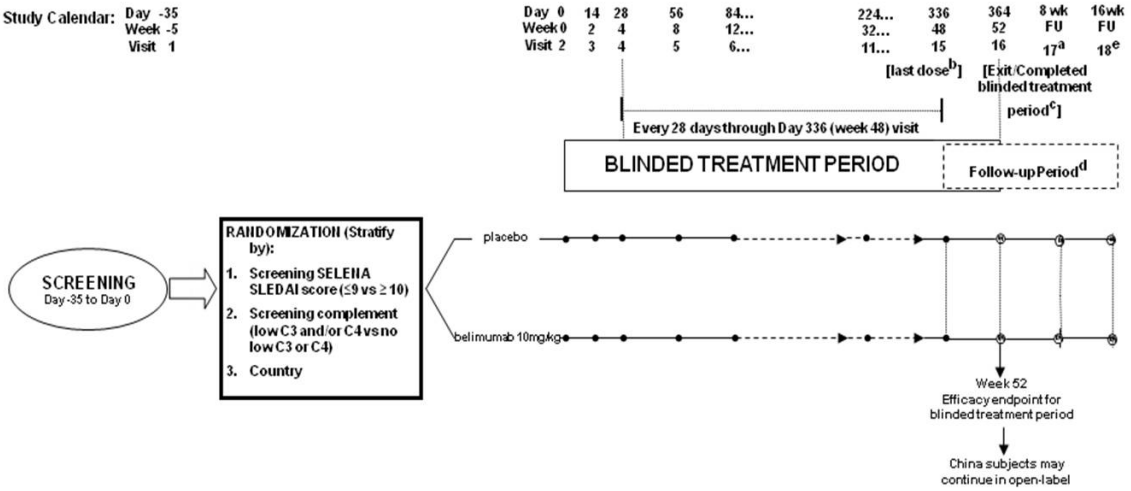



**図 2.7.3.1-4　　試験デザイン（BEL113750 試験）**

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

### 2.7.3.1.2.　　重要な試験デザインの考察

ベリムマブ皮下投与の第 III 相試験（BEL112341 試験）は本承認申請において主要な試験として位置づけており、更にベリムマブ静脈内投与の第 III 相試験（BEL110751 試験、BEL110752 試験、BEL113750 試験）の成績を用いてベリムマブ 200 mg 皮下投与時の有効性をサポートする。なお、静脈内投与の海外第 II 相試験（LBSL02 試験）から得られた有効性データは、BEL110751 及び BEL110752 試験のデザインを設定する際に用いた。LBSL02 試験は第 III 相試験と比較すると試験の対象患者及び有効性の主要評価項目に相違があり、また、試験中の SLE 標準治療薬の使用を管理していない点を考慮すると（SLE 標準治療薬は主要評価項目に影響を及ぼす）、有効性の総合的な評価にはほとんど寄与しない。従って、LBSL02 試験の結果の要約は本申請資料には記載していない。

皮下投与の BEL112341 試験ではベリムマブ 200 mg 又はプラセボを Day 0 に初回投与した後、51 週時まで週 1 回皮下投与した。一方、静脈内投与の BEL110751、BEL110752 及び BEL113750 試験では、ベリムマブを Day 0、14 及び 28、それ以降は 28 日毎にそれぞれ 48 週時まで（BEL110751 試験は 72 週時まで）静脈内投与した。BEL112341 試験で検討したベリムマブ 200 mg の週 1 回皮下投与の用法用量は、ベリムマブ 10 mg/kg を 4 週間毎に静脈内投与した時の曝露量と同程度となるよう設定した。

皮下投与及び静脈内投与の第 III 相試験のいずれにおいても、有効性、バイオマーカー、安全性及び薬物動態を評価し、BEL113750 試験を除き患者報告アウトカムも評価した。有効性評価においては、SLE の疾患活動性指標として広く用いられバリデーションされた SELENA SLEDAI、British Isles Lupus Assessment Group Index（BILAG）、modified SELENA

SLEDAI SLE Flare Index（SFI）、医師による全般的評価（PGA）及びステロイド投与量等を用いて、主要評価項目及び重要な副次評価項目を設定した。皮下投与及び静脈内投与の全ての第 III 相試験で、主要評価項目は 3 つの基準（SELENA SLEDAI、BILAG、PGA）から成る複合評価項目である SLE responder index（SRI）を用い、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。患者報告アウトカムは、疲労について Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue（FACIT-F）スケールを用いて評価した。なお、BEL110751 及び BEL110752 試験では 36-Item Short Form Health Survey（SF-36）、EQ-5D Health Questionnaire、及び Workplace Productivity Questionnaire による評価も実施したが、BEL112341 試験では実施しなかった。

皮下投与及び静脈内投与の第 III 相試験における重要な試験デザインの比較を表 2.7.3.1-2 に示す。皮下投与の BEL112341 試験と静脈内投与の BEL110751、BEL110752 試験及び BEL113750 試験との重要なデザイン上の特徴について以下の項で詳細に考察し、試験間の類似点と相違点について述べる。

**表 2.7.3.1-2　重要な試験デザインの比較（皮下投与及び静脈内投与の第 III 相試験）**

| | | 皮下投与試験 | 静脈内投与試験 | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | BEL 112341 | BEL 110751 | BEL 110752 | BEL 113750 |
| 主な組入れ基準 | ACR 基準に基づき SLE と臨床診断された被験者 | ○ | ○ | ○ | ○ |
| | スクリーニング時の SELENA SLEDAI スコア（SLE の疾患活動性の基準） | | | | |
| | 8 点以上 | ○ | - | - | ○ |
| | 6 点以上 | - | ○ | ○ | - |
| | ANA 又は抗 dsDNA 抗体で 2 回（少なくともスクリーニング期に 1 回）陽性[1] | ○ | ○ | ○ | ○ |
| | 治験薬の投与開始 30 日以上前（試験及び治療薬によっては更に以前）から、安定的な SLE 治療を受けている被験者 | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 主な除外基準 | B 細胞標的薬の治療歴 | | | | |
| | 過去いずれかの時点 | ○[2] | ○ | ○ | ○ |
| | 治験薬（生物学的製剤）又はアバタセプトの治療歴 | | | | |
| | 治験薬の投与開始前 1 年以内 | ○ | ○ | ○ | ○ |
| | シクロホスファミド静脈内投与の治療歴 | | | | |
| | 治験薬の投与開始前 90 日以内 | ○ | - | - | - |
| | 治験薬の投与開始前 180 日以内 | - | ○ | ○ | ○[3] |
| | 治験薬の投与開始 90 日以内に、抗腫瘍壊死因子（TNF）療法[4]、anakinra、免疫グロブリン静脈内投与（IVIG）、高用量のステロイド又は血漿交換の治療歴 | ○ | ○ | ○ | ○ |
| | 治験薬の投与開始前 60 日以内に、免疫抑制剤、抗マラリア薬、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）の新たな開始 | ○ | ○ | ○ | ○ |
| | 治験薬の投与開始前 30 日以内に、ヒドロキシメチルグルタリル-CoA（HMG-CoA）還元酵素阻害薬、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬／アンジオテンシン II 受容体拮抗薬の新たな開始 | - | ○ | ○ | - |
| | 腎疾患（治験薬の投与開始前 90 日以内に、重度のループス腎炎／急性腎炎等の既往歴） | ○ | ○ | ○ | ○ |
| | 中枢神経系疾患（治験薬の投与開始 60 日以内に、治療介入を要する中枢神経系ループスの既往歴） | ○ | ○ | ○ | ○ |
| | 主要臓器移植（心臓、肺、腎臓、肝臓など）又は造血幹細胞／骨髄移植 | ○ | ○ | ○ | ○ |
| | Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常（一部、ループス腎炎に関連する項目等の例外あり） | ○ | ○ | ○ | ○ |
| | 造影剤／タンパク質の非経口投与によるアナフィラキシー反応の既往歴 | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 投与群（P=プラセボ群、200=ベリムマブ 200 mg-sc 群、1=ベリムマブ 1 mg/kg-iv 群、10=ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群） | | P/200 | P/1/10 | P/1/10 | P/10 |
| 無作為化の比率 | | 1:2 | 1:1:1 | 1:1:1 | 1:2 |
| 層別因子 | スクリーニング時の SELENA SLEDAI スコア | | | | |
| | 8～9 点 vs. 10 点以上 | ○ | - | - | ○ |
| | 6～9 点 vs. 10 点以上 | - | ○ | ○ | - |
| | スクリーニング時の尿蛋白（2 g/24 hr 未満 vs. 2 g/24 hr 以上） | - | ○ | ○ | - |
| | 補体値（C3 及び／又は C4 低値 vs. C3 と C4 いずれも低値でない） | ○ | - | - | ○ |
| | 人種（黒人 vs. その他） | ○ | - | - | - |
| | 人種［アフリカ系の子孫又はアメリカ先住民の子孫（AIA）vs. その他］ | - | ○ | ○ | - |
| | 国（日本 vs. 韓国 vs. 中国） | - | - | - | ○ |
| 併用薬－SLE 標準治療薬の併用規定 | | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 主要評価項目：52 週時の SRI レスポンダー率[5] | | ○ | ○ | ○ | ○ |

1. ANA 陽性（ANA 力価 80 倍以上）、抗 dsDNA 抗体陽性（30 IU/mL 以上）
2. BEL112341 試験の一部の地域（米国、英国、スペイン、ポルトガル、スウェーデン及びデンマーク）では治験実施計画書を改訂し、B 細胞標的薬の治療歴が組入れの 1 年以上前である場合は組入れ可とした。
3. 治験薬の投与開始前 90～180 日は、シクロホスファミド全量 1 g までの静脈内投与は許容されていた。
4. BEL113750 試験では抗 TNF 又は抗インターロイキン（IL）-6 療法

5. 次の 3 項目をすべて満たす被験者を SRI レスポンダーと定義した。①SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善、② PGA の悪化なし（スコアの増加が 0.3 点未満）、③BILAG でカテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ない

#### 2.7.3.1.2.1. 対象患者

皮下投与及び静脈内投与の第 III 相試験の対象患者は、米国リウマチ学会（ACR）基準（SLE の 11 症状のうち少なくとも 4 症状が該当）に基づいて SLE と臨床診断され、かつ無作為割付け前の 2 時点で自己抗体検査の陽性判定［抗核抗体（ANA）価 80 倍以上及び／又は抗 dsDNA 抗体 30 IU/mL 以上と定義］（スクリーニング期で 2 回陽性、もしくは過去 1 回の陽性歴とスクリーニング期で 1 回陽性）であった成人患者（18 歳以上）とした。また、SLE の疾患活動性がみられることも組入れの必要条件とした。SLE の疾患活動性は、先行して実施した BEL110751 及び BEL110752 試験ではスクリーニング時の SELENA SLEDAI スコア 6 点以上としていたが、BEL112341 試験及び BEL113750 試験ではスクリーニング時の SELENA SLEDAI スコア 8 点以上とした。BEL110751 及び BEL110752 試験ではスクリーニング時の SELENA SLEDAI スコア 6 点以上という組入れ基準を設けたにもかかわらず、ベースライン（無作為化）時の SELENA SLEDAI スコアが 4 点未満となり主要評価項目の SRI レスポンス（SELENA SLEDAI スコアの 4 点以上の改善が必要）（2.7.3.1.2.6.1.）の評価条件を満たさない被験者が認められた[van Vollenhoven, 2012]。更に、BEL110751 及び BEL110752 試験の被験者のうち疾患活動性がより高い被験者では、ベリムマブの投与によりプラセボと比較してより著明な治療効果（SRI に基づいて評価）が得られることも明らかとなった。従って、BEL112341 試験及び BEL113750 試験ではスクリーニング時の SELENA SLEDAI スコアを 8 点以上とし、ベースライン時に十分な疾患活動性を有する患者を組み入れた。

ANA 又は抗 dsDNA 抗体の抗体価が上昇している患者という組入れ基準を設けることで、B 細胞機能障害と自己抗体産生に起因する活動性 SLE に罹患している可能性がより高い被験者を多く組み入れ、ベリムマブ静脈内投与が適応となる患者集団と一致する集団を構築することができた。海外の第 II 相試験（LBSL02 試験）では、ベースライン時に B リンパ球刺激因子（BLyS）が検出可能な値で、かつ補体低値であった自己抗体陽性例の比率が高く、BEL110751 及び BEL110752 試験では LBSL02 試験から得られたこれらの知見に基づき被験者の組入れを行った。BEL110751 及び BEL110752 試験では共に、ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群で主要評価項目（52 週時の SRI レスポンス）を達成することができた。

上記の皮下投与及び静脈内投与の 4 つの第 III 相試験のいずれにおいても、治験薬投与開始（Day 0）前 90 日以内に腫瘍壊死因子（TNF）阻害薬、anakinra、免疫グロブリン静脈内投与（IVIG）、高用量のステロイド療法、又は血漿交換療法を受けた患者は試験の組入れ対象から除外した。この他、活動性ループス腎炎、治療介入を要する中枢神経系疾患、又は安定していないもしくはコントロール不良の急性もしくは慢性の内科疾患に罹患している患者、過去 5 年以内に悪性腫瘍の既往歴がある患者、慢性もしくは急性感染症の最近の既往歴がある患者、免疫グロブリン（Ig）A 欠損症の患者、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗体、B 型

肝炎表面抗原もしくはC型肝炎抗体検査陽性歴がある患者、及び妊娠している患者は除外した。

BEL110751及びBEL110752試験では、治験薬投与開始（Day 0）前60日以内に新規のヒドロキシメチルグルタリル-CoA（HMG-CoA）還元酵素阻害薬、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬／アンジオテンシン II 受容体拮抗薬による治療を受けた患者は除外したが、BEL112341及びBEL113750試験ではこのような除外基準は設けなかった。また、これらの第III相試験では除外基準として、組入れ前のいずれの時点であっても、B細胞を標的とする治療薬（ベリムマブを含む）による前治療を受けた患者は組入れ不可とした。ただし、BEL112341試験の実施期間中に治験実施地域に係る治験実施計画書の改訂が行われ、この改訂に伴い、米国、英国、スペイン、ポルトガル、スウェーデン及びデンマークの実施医療機関については組入れの1年以上前にリツキシマブ、アバタセプト又は生物学的製剤の治験薬を受けた患者は組入れ可となった。

#### 2.7.3.1.2.2. 無作為化と層別化

BEL112341試験に組み入れた被験者は、ベリムマブ200 mg週1回投与群（ベリムマブ200 mg-sc群）又はプラセボ週1回投与群（プラセボsc群）のいずれかに2:1の比で無作為に割り付け、その際に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のいずれも低値でない）、及び人種（黒人 vs. その他の人種）を用いた。BEL110751及びBEL110752試験では、3つの治療群（ベリムマブ1 mg/kg-iv群、10 mg/kg-iv群、プラセボiv群）のいずれか1群に1:1:1の比で無作為化し、層別因子にはスクリーニング時のSELENA SLEDAIスコア（6～9点 vs. 10点以上）、スクリーニング時の尿蛋白値（2 g/24 hr未満 vs. 2 g/24 hr以上）、及び人種（AIA vs. その他の人種）を用いた。BEL113750試験ではベリムマブ10 mg/kg-iv群又はプラセボiv群に2:1の比で無作為化し、層別因子にはスクリーニング時のSELENA SLEDAIスコア（8～9点 vs. 10点以上）、補体値（C3及び／又はC4低値 vs. C3とC4のいずれも低値でない）及び国（日本 vs. 中国 vs. 韓国）を用いた。

皮下投与及び静脈内投与の全ての第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～重度の疾患活動性の被験者（特に、SELENA SLEDAIスコアが10点以上の被験者）を均等に割付けるために設定した。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及びBEL113750試験では層別因子に補体値を加えた。なお、尿蛋白値2 g/24 hr以上は臨床上問題となる値であり持続する可能性が高く活動性腎炎を併発している割合も高いと考えられたため[Cameron, 1999; Mosca, 2002; Tumlin, 2008]、BEL110751及びBEL110752試験では層別因子に含めたが、BEL110751及びBEL110752試験のロジスティック回帰分析で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。

#### 2.7.3.1.2.3. 盲検化

皮下投与及び静脈内投与の第 III 相試験では、無作為割付けに電話を利用した中央自動音声応答システムを用いた。

BEL112341 試験で投与した治験薬（皮下投与用のベリムマブ 200 mg 及びプラセボ）は、識別不能の PFS を二重盲検下で提供した。治験薬の配布・交付は実施医療機関の治験薬管理者又はその被指名者が行い、治験依頼者の限定された安全性監視担当者には各被験者の治療群への割付けを開示できることとした。実施医療機関のその他の全職員、被験者、治験依頼者及び開発業務受託機関（CRO）には、治験薬による投薬の内容を開示せず、BEL112341 試験におけるバイオマーカーの測定結果及び薬力学作用に関連する臨床検査結果も開示しないこととした。

BEL110751 及び BEL110752 試験では、治験薬（静脈内投与用のベリムマブ及びプラセボ）はオープンラベルのバイアルとして提供されたため、治験の他の業務には関わらない実施医療機関の第三者（非盲検下）を指定した。実施医療機関の第三者は治験薬の受領、調製及び希釈、交付を担当し、治験依頼者［[redacted]（[redacted]）社］の臨床開発モニターが第三者として実施医療機関で治験薬の交付・管理記録を照合し、被験者に正しい治験薬が正しい用量で投与されていることを確認した。BEL113750 試験では治験薬を識別不能なバイアルで提供したが、治験薬の調製時も盲検性が担保されるよう、他の試験と同様に実施医療機関の第三者（治験薬の調製を担当）を指定した。いずれの静脈内投与試験でも BEL112341 試験と同様に、実施医療機関のその他の全職員、被験者、治験依頼者及び CRO には治験薬による投薬の内容を開示せず、バイオマーカーの測定結果及び薬理作用に関係する臨床検査結果も開示しないこととした。

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、医療上の緊急事態が発生し、被験者の状態から、治療群への割付け内容を知る必要があると判断された場合は、当該被験者の割付け内容に限り盲検解除できることとした。

#### 2.7.3.1.2.4. SLE 標準治療

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

- 免疫抑制薬（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 52 週時まで（BEL110751 試験では 76 週時まで）の SLE 標準治療薬の併用規定の概略を以下に記載し、図 2.7.3.1-5 に図示する。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、試験を中止することとした。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。

- ステロイド：24 週時までは増量可能だが、24 週時の来院までに増量幅をベースラインの 25%以内又は 5 mg/日以内（いずれか高い用量まで）に戻す。24 週時以降は、SLE 治療目的でのベースラインの 25%超又は 5 mg/日超の増量（いずれか高い用量まで）はしない（SLE 治療以外の目的ならば 7 日間以内での高用量投与は可）。44～52 週時は、ベースライン又は 44 週時の投与量（いずれか高い用量）を超える新たな増量はしない。なお、ステロイドの減量は SLE 治療における重要な目標の 1 つであるため、SLE 疾患活動性の改善が少なくとも 8 週間みられる被験者は、24 週時以降、治験責任（分担）医師の判断で 7.5 mg/日以下を目標に減量する。同様に、BEL110751 試験においても、76 週時の来院前 8 週間以内にステロイドを Day0 又は 68 週時の用量（いずれか多い方）を超えて新たに増量することは禁止した。
- 抗マラリア薬：Day 0 から 16 週時までの間、投与開始及び増量は可能。16 週時以降の投与開始又は増量（ベースライン又は 16 週時のいずれか高い用量を超える）はしない。
- その他の免疫抑制薬・免疫調整薬：16 週時までは増量は可能。16 週時以降の増量（ベースライン又は 16 週時のいずれか高い用量を超える）及び Day 0 以降の投与開始はしない。
- NSAID 及びアスピリン：44 週時以降、7 日間以上の使用期間での新たな投与開始（アスピリンは 1000 mg/日を超える場合のみ）はしない。

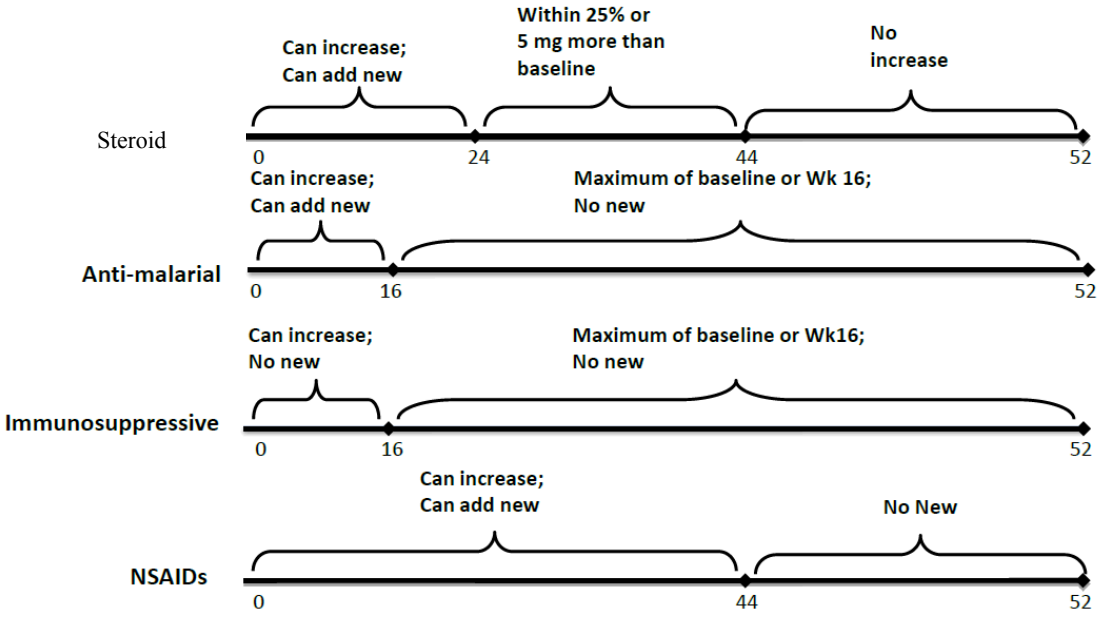



**図 2.7.3.1-5　　SLE 標準治療薬の併用規定**

BEL110751 及び BEL110752 試験では、16 週時（Day 112）の来院以降に新たな 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（Day 168）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。なお、母集団薬物動態（母集団 PK）解析の結果からこの規則による影響はないことが明らかとなったため（2.7.2.3.1.3.）、BEL112341 試験及び BEL113750 試験ではこの規定を設けなかった。

**併用禁止薬・併用禁止療法**

治験期間中（BEL112341 試験のオープンラベル期を含む）、生物学的製剤、IVIG、静注シクロホスファミド、血漿交換療法の使用は禁止した。

### 2.7.3.1.2.5.　　被験者数の算定

BEL112341 試験では、約 816 例の被験者を無作為割付けして治験薬を投与することとし、治療群別の最低目標症例数はベリムマブ 200 mg-sc 群 544 例、プラセボ sc 群 272 例とした。この被験者数を確保できれば、52 週時の SRI レスポンダー率を指標としてベリムマブ 200 mg-sc 群（56%と仮定）のプラセボ sc 群（44%と仮定）に対する少なくとも 12%の治療効果（群間差）を、検出力 90%以上、有意水準 5%で検出可能と考えた。治療効果（群間差）の 12%は、静脈内投与の第 III 相試験（BEL110751、BEL110752）より得られた SRI レスポンダー率に基づいた。被験者数の算定にあたっては、母集団の標準偏差として最も保守的な推定値である 50%を用いた。

静脈内投与の BEL110751 及び BEL110752 試験では、それぞれで約 810 例の被験者を無作為割付けして治験薬を投与することとし、治療群あたりの目標症例数は 3 治療群とも最低 270 例とした。この被験者数を確保できれば、52 週時の SRI レスポンダー率を指標としてベ

リムマブ 10 mg/kg-iv 群（もしくは 10 mg/kg-iv 群と 1 mg/kg-iv 群の両群）のプラセボ iv 群に対する少なくとも 14%の治療効果（群間差）を、検出力 90%以上、有意水準 5%で検出可能と考えた。治療効果（群間差）の 14%は、静脈内投与の第 II 相試験（LBSL02 試験）の結果［試験中止を Treatment failure と取り扱った場合 13%（プラセボ iv 群 28% vs. ベリムマブ iv 併合群 41%）、Last Observation Carried Forward（LOCF）法で補完した場合 17%（プラセボ iv 群 29% vs. ベリムマブ iv 併合群 46%）］に基づき設定した。プラセボ iv 群及びベリムマブ 10 mg/kg-iv 群（又はベリムマブの各用量群）のレスポンダー率をそれぞれ 43%及び 57%と仮定し、全体の標準偏差は最も保守的な推定値である 50%（帰無仮説下での全体のレスポンダー率が 50%の場合）を用いて、被験者数を算出した。

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

上記の通り、皮下投与及び静脈内投与の第 III 相試験はいずれも、主要評価項目で統計学的有意性の実証が可能な検出力が付与されていた。

#### 2.7.3.1.2.6. 有効性の評価方法

##### 2.7.3.1.2.6.1. 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 SLE responder index（SRI）の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されている 3 つの基準（SELENA SLEDAI、PGA、

BILAG）から成る複合評価項目である。ベースライン時と評価時点を比較した以下の 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

ただし、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（2.7.3.1.2.6.1.1.）。

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

**設定根拠**

皮下投与及び静脈内投与の第 III 相試験の主要評価項目は、静脈内投与の第 II 相試験（LBSL02 試験）のデータに基づき、複合評価項目として SRI レスポンスを設定した。SRI レスポンスは、有効性評価のための全般的な疾患活動性の改善（低下）を示す客観的尺度（SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 4 点以上減少）と、同時に他の病態が悪化していないことを示す 2 つの尺度［全般的な悪化がないこと（PGA がベースラインから 0.3 点以上増加していない）及び特定の臓器の悪化がないこと（BILAG でカテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ない）］で構成されている。個々の評価について、以下に要約する。

＜SELENA SLEDAI＞

SELENA SLEDAI スコアを用いて、疾患活動性の改善を評価した（表 2.7.3.1-3）。SELENA SLEDAI スコアは、各来院前 10 日間の被験者の状態を把握するための指標である。疾患活動性の低下を表す 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 レスポンダーの条件の 1 つに設定した。

第 III 相試験で用いた SELENA SLEDAI の 8 つの臓器系分類（BEL110751 及び BEL110752 試験では臓器系別の Post-hoc 解析）及びスコア配点を以下に示す。

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

**表 2.7.3.1-3　SELENA SLEDAI**

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

＜医師による全般的評価（PGA）＞

SELENA SLEDAI に基づいて判定した疾患活動性の改善が患者の全身状態の悪化を伴うものではないことを評価するため、PGA を複合評価項目の一つに加えた。PGA は患者の状態を調べるための感度の高い半定量的検査法である。0 から 3 点までの段階に分けた 10 cm の Visual Analog Scale（VAS）を使用し、医師が自分で評価した箇所に印を付ける（図 2.7.3.1-6）。1 点は軽度、2 点は中等度、3 点は重度の疾患活動性に該当する。PGA スコアの増加は疾患活動性の悪化と相関しており、最終評価で 1 点以上増加かつ 2.5 点以下の場合は軽度～中等度の悪化、2.5 点を超えた場合は重度の悪化と判断される [Petri, 1999; Bombardier, 1992; Petri, 1991] 。関節リウマチの場合は 10 cm の VAS において、臨床的に意義のある改善は 6.2%（0.62 cm）以上のスコア減少、臨床的に問題となる悪化は 16.3%（1.63 cm）以上のスコア増加であった[Wells, 1993]。従って、臨床的に問題となる SLE の悪化は厳しく見積もってベースラインから 0.3 点（3 点の 10 cm VAS の 10%）以上の増加と定義し、SRI レスポンダーの条件の 1 つとして「PGA の悪化なし（スコアの増加が 0.3 点未満）」と規定した。

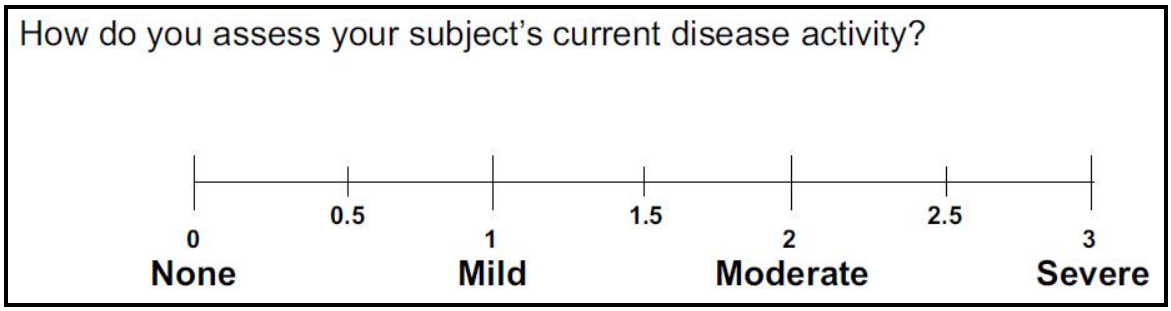



**図 2.7.3.1-6　PGA の Visual Analogue Scale（VAS）**

＜British Isles Lupus Assessment Group Index（BILAG）＞

症状悪化を評価する目的で BILAG を複合評価項目の一つに加え、疾患活動性の亢進に対する感度を高めた（表 2.7.3.1-4）。SRI レスポンダーの条件の 1 つとして、「ベースラインからカテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ない」を BILAG の悪化なしと定義した。BILAG は過去 28 日間の疾患活動性の変化を評価するものであり、臨床症候に基づく患者の治療変更の必要性を確認する目的で特別に開発された。BILAG の特徴は、臓器系（一般的全身症状、粘膜皮膚症状、神経系、筋骨格系、心血管系及び呼吸器系、血管炎、腎症、血液異常の合計 8 臓器系）ごとに、必要とする治療の強さ（カテゴリー）を評価する点である。各カテゴリーの症状を以下に示す。

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

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

**表 2.7.3.1-4　BILAG**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**疾患活動性の評価トレーニング**

国際共同試験において SLE の疾患活動性の評価の一貫性を確保するため、共通のトレーニングを受けて検定に合格した治験責任（分担）医師が疾患活動性を評価すると規定した。実施医療機関は、最初の被験者のスクリーニング開始までに、疾患活動性の評価資格のある治験責任（分担）医師を 1 名以上配置することとした。

#### 2.7.3.1.2.6.1.1. 主要解析

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（SRI に基づき治療効果が得られた被験者の割合）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。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（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。日本人部分集団の解析でも、人種を除き同じ共変量を用いて調整した。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。

なお、皮下投与及び静脈内投与の全ての第 III 相試験において、早期中止例及び欠測データについては、以下に記載する規定に従って管理した。

**早期中止例及び欠測データ**

早期中止例及び欠測データの補完については、皮下投与及び静脈内投与の全ての第 III 相試験で同一の規則を適用した。

主要評価項目である SRI に関する主要な解析、SRI の構成要素に関する解析及びこれらの主要評価項目の解析結果を裏付けるための解析では、以下に該当する被験者を Treatment failure と判定し、ノンレスポンダーとして取り扱った。

- Day 364（52 週時）前に中止し、Day 364±28 日以内の評価がない
- Day 364（52 週時）前に、併用禁止薬の投与又は SLE 標準治療薬を規定を超えて変更した場合

被験者がウインドウ内（Day 364±28 日）に評価されているが SRI レスポンダーを構成する 3 つの評価項目（SELENA SLEDAI、PGA、BILAG）のデータのいずれかが欠測している場合は、欠測項目について Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。

#### 2.7.3.1.2.6.1.2. 感度分析

BEL112341 試験では主要評価項目の感度分析として、共変量で調整しない解析（独立変数を投与群のみとしたロジスティック回帰モデル）、LOCF 法で試験中止例の 52 週時の欠測値を補完した解析、Completers 集団を対象とした解析、Per Protocol（PP）集団を対象とした解析、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）に基づく解析も実施した。前述のとおり、有効

性の主要解析では、早期中止例は、併用禁止薬の投与又は SLE 標準治療薬を規定を超えて変更された被験者と同様に、ノンレスポンダーとして評価した。これらの前提が BEL112341 試験の結論に及ぼす影響を検討するため、Tipping point analysis での感度分析を実施した。

#### 2.7.3.1.2.6.1.3. 主要評価項目の解析結果を裏付けるデータの解析

各試験の SRI レスポンスの経時的変化を評価するため、主要評価項目及び主要評価項目を構成する 3 つの構成要素の基準を達成した被験者割合の推移を提示した。各評価時点のデータにロジスティック回帰モデルを当てはめ、ベリムマブ群及びプラセボ群での被験者割合のオッズ比を推定し比較した。同モデルには、主要評価項目と同じ共変量を用いることとし、PGA についてはベースライン時の PGA スコアも、BILAG についてはベースライン時の BILAG 臓器系カテゴリー（カテゴリーA の臓器系病変が 1 つ以上及び／又はカテゴリーB の臓器系病変が 2 つ以上 vs. カテゴリーB の臓器系病変が 1 つ以下）も共変量に含めた。

また、52 週時の SRI レスポンダー率について、SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上の改善ではなく、5 点以上改善（SRI5）、6 点以上改善（SRI6）、7 点以上改善（SRI7）、8 点以上改善（SRI8）と定義した分析を、同じ共変量を用いたロジスティック回帰モデルにて行った。その他に、持続的 SRI レスポンス（44～52 週時）がみられた被験者の割合、52 週時まで持続する SRI レスポンスの初回発現までの時間、SRI レスポンスが 1 回以上みられた被験者における最長レスポンス期間についても評価した。

Treatment failure 及び欠測データについては、主要解析と同様の規定に従って管理した。

#### 2.7.3.1.2.6.1.4. サブグループ解析

BEL112341 試験では、52 週時の SRI レスポンダーについてサブグループ解析を実施した。解析したサブグループは、年齢、性別、人種、地域、ベースラインの体重、Body mass index（BMI）、ステロイドの使用、標準治療薬、SELENA SLEDAI、抗 ds-DNA 抗体、補体（C3、C4）、免疫原性であった。共変量として投与群、各サブグループ因子及び投与群とサブグループ因子の交互作用を含むロジスティック回帰モデルを用いて、ベリムマブ 200 mg-sc 群及びプラセボ sc 群を比較しオッズ比を求めた。本試験では、各サブグループ内の被験者数は比較的少数であり、また統計解析モデルにおける収束（model convergence）に影響した可能性のある特定の層内の被験者数もさらに少数であったため、主要評価項目のサブグループ解析において多重比較のための調整もベースライン時の層別因子による補正も行わなかった。治療とサブグループとの交互作用についての p 値を求め、有意水準 10%にて有意性を評価した。

#### 2.7.3.1.2.6.2. 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. 初回の重度 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、ベースライン後に発現したもので、SFI で定義した重度 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た。52 週時までの二重盲検期において初回の重度 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ベリムマブ 200 mg-sc 群とプラセボ sc 群を比較した。同モデルの調整因子には、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（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。なお、併用禁止薬の投与又は SLE 標準治療薬の規定を超えた変更をして Treatment failure に該当した場合は、その違反投与開始時を重度 SLE flare 発現時点として発現するまでの時間を解析した。被験者が重度 SLE flare を発現せずに 52 週時前に試験を中止したもしくは 52 週時までに試験を完了した場合は最終観察時点を打ち切りとし、被験者が重度 SLE flare 及び Treatment failure にも該当せずに死亡した場合は死亡時点を打ち切りとした。

40～52 週時を通してステロイド平均投与量がベースラインから 25%以上減量して 7.5 mg/日以下となった被験者割合について、ロジスティック回帰モデルを用いてベリムマブ 200 mg-sc 群とプラセボ sc 群を比較した。同モデルでは、投与群、ベースライン時のステロイド投与量、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（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）を共変量とした。本解析では、Treatment failure に該当した被験者はノンレスポンダーとした。

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 2.7.3.1-5 に示す。

**表 2.7.3.1-5　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<br>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<br>(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については、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（①52 週時の SRI レスポンダー率、②初回の重度 SLE flare が発現するまでの時間、③40～52 週時を通してステロイド 1 日平均量がベースラインから 25%以上減少して 7.5 mg/日以下になった被験者の割合）に従って、統計学的有意差を評価した。その他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。いずれの統計学的検定も両側検定とし、有意水準は 5%とした。

静脈内投与の BEL110751、BEL110752 及び BEL113750 試験でも、ロジスティック回帰モデルを用いて 52 週時の SRI レスポンダー率をプラセボ iv 群と 1 mg/kg-iv 群間又はプラセボ iv 群と 10 mg/kg-iv 群間で比較した。共変量は、投与群及びベースラインの層別因子［SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）に加えて、BEL110751 及び BEL110752 試験ではベースラインの尿蛋白（2 g/24 hr 未満 vs. 2 g/24 hr 以上）及び人種（AIA vs. その他）、BEL113750 試験では補体値（C3 及び／又は C4 低値 vs. C3 と C4 いずれも低値でない）及び国］とした。ただし、小規模な BEL113750 試験の日本人部分集団（60 例）を対象とした解析では、国別に層別割付けを行っているため共変量による調整は行っていない。いずれの静脈内投与の第 III 相試験でも、解析対象集団は Modified Intention-to-Treat（MITT）集団であるが、その定義は無作為割付けされて治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者集団であり、BEL112341 試験の解析対象とした ITT 集団と同義であった。

ベリムマブの 2 用量群を設定した BEL110751 及び BEL110752 試験でも、第 1 種の過誤をコントロールするため有効性の主要評価項目の主要な解析にステップダウン逐次検証法を用いた（BEL110751 及び BEL110752 試験の各 2.7.6.参照）。BEL113750 試験でも BEL112341 試験と同様に、主要及び副次評価項目の解析でベリムマブ 10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群を比較するにあたり、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（BEL113750 試験の 2.7.6.参照）。いずれの統計学的検定も両側検定とし、有意水準は 5%とした。

**併合解析**

BEL110751 及び BEL110752 試験はほぼ同一の試験デザインであるため、両試験の併合解析を行った。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。

#### 2.7.3.1.2.6.3. その他の有効性評価項目

第 III 相試験ではその他にも有効性の評価項目として、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。一部の結果を本概要に含める。

#### 2.7.3.1.2.6.4. 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（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）。

各試験で測定した B 細胞サブセットの名称を表 2.7.3.1-6 に示す。B 細胞サブセットの名称は、試験実施時期の違いにより BEL110751 試験と BEL112341 及び BEL113750 試験とで異なっているが、表記法の違いであり測定された B 細胞サブセットは同一のものである（2 試験の差異は表中の太字・斜体・二重下線箇所を参照）。なお、BEL112341 試験の抗 dsDNA 抗体の測定法を 2.7.2.4.2.に、B 細胞の測定法を 2.7.2.4.4.に示す。

**表 2.7.3.1-6 B 細胞サブセットの名称**

| | BEL110751 | BEL113750 | BEL112341 |
|---|---|---|---|
| CD19+B 細胞 | CD19+ (/mm$^3$) | CD19 (/μL) | CD19 (/μL) |
| CD20+B 細胞 | CD20+ (/mm$^3$) | CD20 (/μL) | CD20 (/μL) |
| ナイーブ B 細胞 | Naïve B cells (CD20+/CD27-) (/mm$^3$) | Naïve ***CD19+***CD20+CD27- (/μL) | Naive ***CD19+***CD20+CD27- (/μL) |
| メモリーB 細胞 | Memory B cells (CD20+/CD27+) (/mm$^3$) | Memory ***CD19+***CD20+CD27+ (/μL) | Memory ***CD19+***CD20+CD27+ (/μL) |
| 活性化 B 細胞 | Activated B cells (CD20+/CD69+) (/mL)* | Activated ***CD19+***CD20+CD69+ Normalised (Count/mL) | Activated ***CD19+***CD20+CD69+ Normalised (Count/mL) |
| 形質細胞 | Plasma B cells (CD20-/CD138+) (/mL)* | Plasma ***CD19+***CD20-CD138+ Normalised (Count/mL) | Plasma ***CD19+***CD20-CD138+ Normalised (Count/mL) |
| 形質細胞様細胞 | Plasmacytoid B cells (CD20+/CD138+) (/mL) * | Plasmacytoid ***CD19+***CD20+CD138+ Normalised (Count/mL) | Plasmacytoid ***CD19+***CD20+CD138+ Normalised (Count/mL) |
| SLE サブセット | SLE Subset (CD19+/CD27***BRIGHT***/CD38$^{BRIGHT}$) (/mL) * | SLE Subset CD19+CD38b+CD27b+***Lymph*** Normalised (Count/mL) | SLE Subset CD19+CD38b+CD27b+***Lymph*** Normalised (Count/mL) |
| Transitional B 細胞 | － | － | Transitional CD19+CD24b+CD38b+CD27- Normalised (Count/mL) |
| 短寿命形質細胞 | Short−lived plasma B cell (CD20-/CD27$^{BRIGHT}$) (/mL) * | Short-lived plasma CD19+CD20-CD27b+ Normalised (Count/mL) | － |

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

測定値の Normalise は、発現頻度の低い B 細胞サブセット（活性化 B 細胞、形質細胞、形質細胞様細胞、SLE サブセット、Transitional B 細胞、短寿命形質細胞）に適用した。

バイオマーカーの解析には Wilcoxon 順位和検定を用いた。ただし、BEL112341 試験及び BEL113750 試験の免疫グロブリン及び補体の解析では、共分散分析（ANCOVA）を用いた。

#### 2.7.3.1.2.6.5. BEL112341 試験オープンラベル期の有効性解析

BEL112341 試験の 24 週間のオープンラベル期の有効性解析では、仮説検定は行わず要約統計量を算出した。オープンラベル期のベースラインは、ベリムマブ投与開始直前の利用可能な値とした。二重盲検期のプラセボ sc 群でベリムマブ投与に切替えた被験者（プラセボ sc－ベリムマブ 200 mg-sc 群）のベースラインは二重盲検期の最終時点（52 週時）とし、二重盲検期のベリムマブ 200 mg-sc 群で引き続きベリムマブを継続投与した被験者（ベリムマブ 200 mg-sc－ベリムマブ 200 mg-sc 群）のベースラインは二重盲検期の Day 0 とした。

### 2.7.3.2. 個々の試験結果の要約

#### 2.7.3.2.1. 皮下投与試験

#### 2.7.3.2.1.1. BEL112341 試験（PFS）

BEL112341 試験（無作為化 839 例、治験薬投与 836 例）はベリムマブ 200 mg 皮下投与時（PFS を用いた自己投与）の有効性の主要な成績が得られた第 III 相試験であり、北米、中南米、欧州、アジアの計 30 ヵ国で実施した。

**＜二重盲検期の結果＞**

**人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性**

人口統計学的特性は、全体的にプラセボ sc 群とベリムマブ 200 mg-sc 群とで均衡していた。被験者のほとんどは女性（94.4%）であった。平均年齢は 38.6 歳で、65 歳以上の割合は 2.3%であった。人種は、白人の割合が 60.0%と多く、アジア人が 21.8%、黒人－アフリカ系アメリカ人が 10.3%であった。なお、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）であった。

ベースラインの疾患活動性は本試験の組入れ基準を表しており、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。不均衡がみられたのは、BILAG でカテゴリーA の臓器系が 1 つ以上及び／又はカテゴリーB の臓器系が 2 つ以上であった被験者、SLE flare（SFI で定義）が 1 回以上みられた被験者、及び尿蛋白（2 g/24 hr 以上）がみられた被験者の割合であり、これらはプラセボ sc 群でわずかに高かった。SELENA SLEDAI でベースライン時にみられた臓器系病変は両群間で同様であり、多かったのは粘膜皮膚系（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）であった臓器系についても、プラセボ sc 群で多くみられた粘膜皮膚症状を除けば両群間で同様であり、多かったのは、筋骨格系、粘膜皮膚症状、血液異常であった。ACR の SLE 分類基準でベースラインに 50%以上の被験者でみられたものは、ANA（98.3%）、関節炎（93.9%）、免疫異常（79.7%）、頬部紅斑（75.2%）、抗 DNA 抗体（72.7%）、光線過敏症（71.3%）及び口腔内潰瘍（55.4%）であった。

**有効性の結果**

本試験の有効性の結果は、欧米でベリムマブ 10 mg/kg 静脈内投与の承認の根拠となった BEL110751 及び BEL110752 試験の結果と一致していた。

本試験の有効性の主要評価項目は達成された。52 週時の SRI レスポンダー率はベリムマブ 200 mg-sc 群（61.4%）がプラセボ sc 群（48.4%）に比べて高く、ベリムマブ 200 mg-sc 群のプラセボ sc 群に対する SRI レスポンダーのオッズは有意に高かった（オッズ比 1.68、95%信頼区間：1.25～2.25、p=0.0006）。重要な副次評価項目として 2 項目、初回の重度 SLE flare が発現するまでの時間、及び 40～52 週時を通してステロイド 1 日平均量がベースラインから 25%以上減量して 7.5 mg/日以下になった被験者の割合を評価した。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 群の重度 SLE flare の発現リスクはプラセボ sc 群に比べて 49%低減された（ハザード比 0.51、95%信頼区間：0.35～0.74、p=0.0004）。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。なお、重度 SLE flare の発現例における初回の重度 SLE flare が発現するまでの日数（中央値）は、ベリムマブ 200 mg-sc 群（171.0 日）がプラセボ sc 群（118.0 日）に比べて長かった。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)。

**バイオマーカーの結果**

52 週時の IgG 値、IgA 値及び IgM 値はプラセボ sc 群と比べてベリムマブ 200 mg-sc 群で減少を示した。ベースラインの抗 dsDNA 抗体が陽性であった被験者のうち 52 週時に陰性に転化していた被験者割合は、プラセボ sc 群と比べてベリムマブ 200 mg-sc 群の方が高かった。補体（C3、C4）はベリムマブ 200 mg-sc 群では上昇及び正常化した。B 細胞については、ベリムマブ 200 mg-sc 群ではプラセボ sc 群に比べて 52 週時までに CD19+、CD20+、ナイーブ B 細胞、形質細胞、SLE サブセット及び Transitional B 細胞が減少し、メモリーB 細胞は増加した。

**安全性の結果**

本試験の安全性の結果は、10 mg/kg 静脈内投与の安全性プロファイルと明らかな相違は認められなかった。死亡例がプラセボ sc 群で 2 例、ベリムマブ 200 mg-sc 群で 3 例報告された。そのうちベリムマブ 200 mg-sc 群の 2 例（中枢神経系結核、尿路性敗血症）については、治験責任医師により治験薬と関連あるかもしれないと判断された。重篤な有害事象はプラセボ sc 群で 15.7%、ベリムマブ 200 mg-sc 群で 10.8%に報告された。重篤な有害事象のうち最もよくみられた器官別大分類（SOC）別有害事象は、「感染症および寄生虫症」であった（プラセボ sc 群 5.4%、ベリムマブ 200 mg-sc 群 4.1%、以下同順）。いずれかの群で 1%超に報告された重篤な有害事象［基本語（PT）］は、プラセボ sc 群でのみ発現した血小板減少症（1.1%）であった。有害事象のうち、ベリムマブ 200 mg 群でより高く認められ発現割合がプラセボ sc 群と比較して 1%以上高かった事象は、頭痛（9.3%、10.3%）、細菌性尿路感染（6.4%、7.6%）、関節痛（3.9%、5.8%）、上腹部痛（2.1%、3.2%）であった。

局所注射部位反応は、プラセボ sc 群で 2.5%、ベリムマブ 200 mg-sc 群で 6.1%にみられた。発現した局所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。

うつ病及び自殺／自傷の発現割合は、プラセボ sc 群で 3.6%、ベリムマブ 200 mg-sc 群で 3.1%と同程度であった。

一時的又は持続的なベリムマブに対する免疫原性応答を示した被験者はなかった。

**患者報告アウトカムの結果**

FACIT-F を指標として疲労について評価した結果、ベリムマブ 200 mg-sc 群ではプラセボ sc 群に比べて FACIT-F を増加させ疲労を改善することが示された。

**まとめ**

ベリムマブ 200 mg 皮下投与の優れた有効性及び忍容性が示され、ベネフィットがリスクを上回ることが確認された。

**＜オープンラベル期の結果＞**

6 ヵ月間のオープンラベル期において、ベリムマブ 200 mg-sc 群及びプラセボ sc 群いずれも SLE 標準治療に加えてベリムマブ 200 mg を皮下投与した結果、ベリムマブ 200 mg の有効性（SRI レスポンス、バイオマーカー等）が持続することが確認された。オープンラベル期 24 週時／終了時の SRI レスポンダー率は、200 mg-sc－200 mg-sc 群で 76.3%、プラセボ sc－200 mg-sc 群で 16.1%であった（両群合わせた全体では 61.4%）。

また、オープンラベル期でも良好な忍容性がみられており、安全性プロファイルで新たにみられたものはなく二重盲検期と違いはなかった。死亡は 2 例（0.3%）報告された。プラセボ sc－200 mg-sc 群の 1 例は代謝性アシドーシスによる死亡で、200 mg-sc－200 mg-sc 群の 1 例は肺炎及び急性呼吸器不全による感染症に関連した死亡であった。自殺／自傷が 1 例（0.2%）みられ、GSK の判定に基づく重篤な自殺行為に該当した。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%）であり、1%超にみられた重篤な有害事象（PT）はなかった。2 例以上みられた重篤な有害事象（PT）は、急性腎不全、深部静脈血栓症、腹部膿瘍、呼吸困難、帯状疱疹、肺炎であった。両群共に 5%以上にみられた有害事象はなかった。比較的よくみられた有害事象（いずれかの群で 3%以上）は、ウイルス性上気道感染、関節痛、細菌性尿路感染、鼻咽頭炎であった。

免疫原性検査では、オープンラベル期又はフォローアップ来院時（最終投与から 8 週後）で陽性を示した被験者が 3 例（0.5%）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。

以上、二重盲検期及びオープンラベル期で得られたベリムマブ 200 mg 皮下投与時の有効性及び安全性の結果は、全体としてベリムマブ 10 mg/kg 静脈内投与時の結果と一貫性がみられた。

#### 2.7.3.2.1.2. 200339 試験（AI）

200339 試験（治験薬投与 95 例）はベリムマブ 200 mg を皮下投与（AI を用いた自己投与）した時の AI の適切性、操作性及び信頼性を評価した第 IIb 相試験であり、米国で実施した。

**人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性**

被験者の大半は女性（93%）であった。全被験者の平均年齢は 44.8 歳であり、年齢の範囲は 24～74 歳であった。被験者の大半は白人（73%）であり、黒人ーアフリカ系アメリカ人が 24%、アジア人が 3%であった。

**AI の適切性**

主要評価項目及び副次評価項目とした自己投与に成功した被験者割合を表 2.7.3.2-1 に示す。1 及び 2 週時に実施医療機関内における観察下で AI によるベリムマブ 200 mg 皮下投与が成功した被験者の割合は高かった（89/90 例、99%）。これには 1 週時に投与の補助を受けた 5 例も含まれたが、これらの被験者は以降の実施医療機関内及び実施医療機関外での投与は補助なしで行うことができた。4 及び 8 週時における実施医療機関内の観察下での自己投与で成功した被験者割合（85/87 例、98%）、及び 3、5、6 及び 7 週時における実施医療機関外での自己投与で成功した被験者割合（81/87 例、93%）も共に高かった。投与が失敗した被験者は少数であった（実施医療機関内 3 例、実施医療機関外 6 例）。

**表 2.7.3.2-1　　自己投与に成功した被験者の割合（ITT 集団）**

| | n[1] | | | 200mgAI 群<br>N=95 |
|---|---|---|---|---|
| 主要有効性評価項目 | | | | |
| 1 及び 2 週時<br>（実施医療機関内） | 90 | 治験薬の投与に成功したか？ | はい<br>いいえ | 89 (99)<br>1 (1) |
| 副次有効性評価項目 | | | | |
| 4 及び 8 週時<br>（実施医療機関内） | 87 | 治験薬の投与に成功したか？ | はい<br>いいえ | 85 (98)<br>2 (2) |
| 3、5、6 及び 7 週時<br>（実施医療機関外） | 87 | 治験薬の投与に成功したか？ | はい<br>いいえ | 81 (93)<br>6 (7) |

Data Source: 200339 CSR Table 2.1

注：Day 0（1 週時）1 例、3 週時 1 例、5 週時 1 例、7 週時 2 例の計 5 例の被験者は 1 度目の投与は失敗したが、その後 2 度目の投与は成功したため 2 度目の投与成功のデータのみを用いた。主要評価項目は 1 及び 2 週時を対象としたため、2 週時に投与を行わなかった 5 例の被験者は、主要評価項目の解析に含めなかった。1 週時に投与の補助を受けた 5 例の被験者は投与成功として主要評価項目の分母及び分子に含めた。

1. n＝投与を行った被験者数

**AI の操作性及び信頼性**

AI の操作性と信頼性は、自己投与の回数に対する成功した回数と定義した。8 週間の治療期において、週 1 回の投与は合計 736 回行われ、720 回（98%）の投与が成功であり、AI の操作性及び信頼性が高いことが確認された。不成功と報告された 16 回のうち 14 回（うち 4 回は同一の被験者）は誤操作に関連しており、そのうち、13 回は投与が終了するまで正しい位置に AI が保たれていなかったことに関連すると判断された。誤操作は 1 例を除き繰り返されておらず、これにより誤操作については被験者自身で誤りを修正出来たこと、及び AI の操作性には慢性的な問題がないことが示唆された。AI の使用（キャップを外す作業、AI の動作及び注入時間）に関して、多くの被験者からの満足度の高いフィードバックに加えて、投与の成功率の高さ（98%）を考慮すると、AI の操作性は高いと判断された。

AI の性能に関して、2 つの AI に故障の可能性があることが明らかとなり、機器開発グループが再調査を行った。1 つについては、返送された AI を技術的に評価した結果、AI の不具合が実証された。AI の性能的遂行の成功率は 99.9%であった。

**安全性の結果**

本試験で死亡例は報告されなかった。重篤な有害事象は 4 例（4%）に報告された。いずれも治験薬との因果関係はなしと判断され、2 例以上に発現した重篤な有害事象はなかった。有害事象で 3 例以上の被験者に発現した事象は、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。

注射部位反応に関連する有害事象が 4 例（4%）に認められた。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。重篤又は治験薬の投与中止に至った注射部位反応に関する有害事象はなかった。

注目すべき有害事象（悪性新生物、注射後全身性反応、感染症、うつ病及び自殺／自傷）の発現割合は低く、いずれも臨床上懸念される傾向はみられなかった。

**まとめ**

AI による患者の皮下への自己投与が成功した被験者の割合は高く、AI の高い適切性、操作性及び信頼性が確認された。

#### 2.7.3.2.2. 静脈内投与試験

##### 2.7.3.2.2.1. BEL110751 試験

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

**人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性**

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

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

**有効性の結果**

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

---

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

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

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

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

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

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

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

24～52 週時の BILAG flare（ベースラインからカテゴリーA に悪化した臓器系が 1 つ以上、及び／又はカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上）の発現リスクは、プラセボ iv 群と比べて 1 mg/kg-iv 群で 33%（24～76 週時では 31%）、10 mg/kg-iv 群で 27%（24～76 週時では 24%）の低下を示した（1 mg/kg-iv 群で $p<0.05$）。

ベースラインのステロイド投与量が 7.5 mg/日超であった被験者のうち、40～52 週時を通してステロイド 1 日平均投与量をベースラインから 25%以上減量して 7.5 mg/日以下にでき

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

**患者報告アウトカムの結果**

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

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

**バイオマーカーの結果**

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

ベースラインに抗 dsDNA 抗体、抗 Sm 抗体、抗リボソーム P 抗体及び aCL 抗体が陽性であった被験者のうち、52 及び 76 週時までに陰性に転じた被験者の割合はプラセボ iv 群と比べてベリムマブの各用量群の方が高かった。

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

**安全性の結果**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**まとめ**

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

### 2.7.3.2.2.2. BEL110752 試験

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

**人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性**

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

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

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

**有効性の結果**

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

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

- 52 週時に SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善した被験者の割合は、プラセボ iv 群と比べてベリムマブの各用量群の方が統計学的に有意に高かった（10 mg/kg-iv 群 p=0.0024、1 mg/kg-iv 群 p=0.0189）

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

52 週間において、最初に SFI flare が発現するまでの期間（中央値）はプラセボ iv 群と比べてベリムマブの各用量群の方が長く、SFI flare のリスクも統計学的に有意に低下した（10 mg/kg-iv 群 p=0.0036、1 mg/kg-iv 群 p=0.0026）。BILAG flare（ベースラインからカテゴリーA に悪化した臓器系が 1 つ以上、及び／又はカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上）のリスクはプラセボ iv 群と比べて低下した（10 mg/kg-iv 群 p=0.0016、1 mg/kg-iv 群 p=0.4804）。

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

**患者報告アウトカムの結果**

重要な副次評価項目である 24 週時の SF-36 の身体的健康サマリースコアのベースラインからの改善のプラセボ iv 群との比較において、ベリムマブの両群共に統計学的に有意な差は示されなかった。しかし 52 週時には、プラセボ iv 群（3.0 点改善）と比べて 1 mg/kg-iv 群（4.2 点改善、p=0.0272）及び 10 mg/kg-iv 群（4.2 点改善、p=0.0247）で統計学的に有意な改善が示された。

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

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

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

**バイオマーカーの結果**

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

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

**安全性の結果**

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

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

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

最も多く発現した重度（Grade 3 又は 4）の臨床検査値異常はリンパ球減少症であり、発現割合は群間で同程度であった。IgG 値が Grade 0 から 2 に変化した被験者の割合は各群で同程度であり、いずれも 2%未満であった。IgG 値が LLN 未満となった被験者のうち、重度の感染症を発現した被験者は認められなかった。IgG 及び IgM 値が、ベースラインに高値／基準値であったが 52 週時までに LLN 未満になった被験者の割合は、プラセボ iv 群と比べてベリムマブの各用量群の方が高かった。その他の臨床検査値異常の発現割合は、ベリムマブの各用量群とプラセボ iv 群で同程度であった。

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

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

悪性新生物の発現は認められなかった。

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

試験期間にベリムマブに対する中和抗体陽性を示した被験者は、プラセボ iv 群 6 例及び 1 mg/kg-iv 群 2 例であった。これらの被験者で重度又は重篤な有害事象は報告されなかった。

1 mg/kg-iv 群の 2 例は、有効性欠如、アレルギー又は過敏症とは関連のない理由により試験を中止した。

**まとめ**

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

### 2.7.3.2.2.3. BEL113750 試験

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

**人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性**

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

ベースラインの疾患活動性は本試験の組入れ基準を表わしており、全体的に両群間で均衡していた。被験者のベースラインの疾患活動性は参加国間で同様であった。SELENA SLEDAI でベースライン時にみられた臓器系病変は両群間で同様であり、多かったのは免疫系（90.4%）、粘膜皮膚症状（81.7%）であった。BILAG でベースライン時に中等度～重度（カテゴリーA 又は B）であった臓器系は両群間で同様であり、多かったのは粘膜皮膚系、筋骨格系及び腎症であった。ACR の SLE 分類基準でベースラインに 50%以上の被験者でみられたものは、ANA 陽性（99.9%）、免疫系障害（94.2%）、抗 DNA 抗体（86.7%）、頬部紅斑（69.9%）、関節炎（66.9%）、腎障害（57.2%）及び持続性蛋白尿（55.8%）であった。

**有効性の結果**

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

本試験の有効性の主要評価項目は達成された。52 週時の SRI レスポンダー率はプラセボ iv 群（40.1%）と比べて 10 mg/kg-iv 群（53.8%）で高く、10 mg/kg-iv 群のオッズはプラセボ iv 群と比べて統計学的に有意に高かった（オッズ比 1.99、95%信頼区間：1.40～2.82、p=0.0001）。52 週時に SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 4 点以上改善した被験者の割合において、10 mg/kg-iv 群のオッズはプラセボ iv 群と比べて統計学的に有意に高かった（オッズ比 2.00、95%信頼区間：1.41～2.83、p=0.0001）。52 週時の SRI7 レスポンダー率において、10 mg/kg-iv 群のオッズはプラセボ iv 群と比べて統計学的に有意に高かった（オッズ比 1.76、95%信頼区間：1.13～2.74、p=0.0116）。ベースラインにステロイド投与

量が 7.5 mg/日を超えていた被験者（合計 536 例、MITT 集団の 79%）のうち、ステロイド 7.5 mg/日以下、及び／又はベースラインから投与量 50%以下に減量した日数の範囲は各群で同様であった。しかし、プラセボ iv 群より 10 mg/kg-iv 群の方が減量した日数の長い被験者が多かった［減量した日数の中央値（25%点、75%点）：プラセボ iv 群 0.0 日（0.0 日、172.0 日）、10 mg/kg-iv 群 0.0 日（0.0 日、213.5 日）］（p=0.0288）。最初に重度の SFI flare が発現するまでの時間の評価においても良好な結果が示された。10 mg/kg-iv 群の重度 SFI flare の発現リスクは、プラセボ iv 群と比べて統計学的に有意な 50%の低下を示した（52 週時のハザード比 0.50、95%信頼区間：0.34～0.73、p=0.0004）。

**バイオマーカーの結果**

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

**安全性の結果**

本試験の安全性の結果は、これまでに得られている 10 mg/kg 静脈内投与の安全性プロファイルと明らかな相違は認められなかった。死亡例がプラセボ iv 群で 1 例報告され、10 mg-iv 群での死亡例はなかった。プラセボ iv 群の 1 例の死亡は、原疾患に関連した呼吸不全によるものであった。重篤な有害事象はプラセボ iv 群 18.3%、10 mg-iv 群 12.3%に報告された。重篤な有害事象のうち比較的よくみられた SOC 別有害事象は、「感染症および寄生虫症」（プラセボ iv 群 5.5%、10 mg-iv 群 5.3%、以下同順）であった。いずれかの群で 1%超に報告された重篤な有害事象（PT）は、ループス腎炎（2.1%、1.1%）、発熱（1.7%、0.4%）及び帯状疱疹（0.9%、1.3%）であった。両群でよくみられた有害事象は、上気道感染（16.6%、13.8%）であった。発現割合が 10 mg/kg-iv 群で高くかつプラセボ iv 群と比較して 1%以上高かった有害事象は、帯状疱疹、細菌性尿路感染、悪心であった。

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

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

**まとめ**

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

### 2.7.3.3. 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、ベリムマブ 200 mg 皮下投与の第 III 相試験（BEL112341 試験）の全体集団及び日本人部分集団の結果を中心に要約する。また、アジアの実施医療機関で組入れられた被験者をアジア地域集団として、参考までに有効性結果を提示した。なお、ベリムマブ静脈内投与の海外第 III 相試験（BEL110751 及び BEL110752 試験）の併合解析結果、及び日本も参加した国際共同第 III 相試験（BEL113750 試験）の全体集団及び日本人部分集団（日本の実施医療機関で組入れられた被験者）の結果も提示し、ベリムマブ 10 mg/kg 静脈内投与時の有効性と比較する。なお、BEL110751 及び BEL110752 試験の個々の試験結果については 2.7.3.6.付録に添付し、必要に応じて本項から参照する。

#### 2.7.3.3.1. 試験対象集団

##### 2.7.3.3.1.1. 被験者の内訳及び曝露状況

**皮下投与試験**

第 III 相試験（BEL112341 試験）では 839 例が無作為化され（プラセボ sc 群 280 例、ベリムマブ 200 mg-sc 群 559 例）、そのうち治験薬の投与を 1 回以上受けた 836 例が ITT 集団とされた（プラセボ sc 群 280 例、ベリムマブ 200 mg-sc 群 556 例）。被験者は 30 ヵ国の 177 医療機関から組み入れられており、各地域のプラセボ sc 群とベリムマブ 200 mg-sc 群の被験者の割合は均衡していた（表 2.7.3.3-1）。

日本からは、日本人 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。本試験では層別因子に国が含まれておらず、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）からみると、日本人集団ではプラセボ sc 群に多く割付けられた。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は含めなかった。また、アジア（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入れられた被験者（アジア地域集団）は 172 例（20.6%）であった。

**表 2.7.3.3-1 地域別の被験者の組入れ状況：BEL112341 試験（ITT 集団）**

| | プラセボ sc 群<br>N=280<br>n (%) | 200 mg-sc 群<br>N=556<br>n (%) | 合計<br>N=836<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| 米国／カナダ | 84 (30.0) | 153 (27.5) | 237 (28.3) |
| 東欧 | 59 (21.1) | 129 (23.2) | 188 (22.5) |
| 米州（米国／カナダ除く） | 57 (20.4) | 115 (20.7) | 172 (20.6) |
| アジア | 61 (21.8) | 111 (20.0) | 172 (20.6) |
| 日本人 | 16[1] | 13 | 29[1] |
| 西欧／オーストラリア／イスラエル | 19 (6.8) | 48 (8.6) | 67 (8.0) |

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 1.8, Table 1001.08, Listing 1.6
注：カナダ、オーストラリア、イスラエルから組入れられた被験者はなかった。
1. プラセボ sc 群に割付けられた 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は含めていない。

**静脈内投与試験**

静脈内投与の海外第 III 相試験（BEL110751、BEL110752 試験）及び日本人を含む北東アジア国際共同第 III 相試験（BEL113750 試験）の地域別の被験者の組入れ状況を、表 2.7.3.3-2 及び表 2.7.3.3-3 に示す。

**表 2.7.3.3-2　地域別の被験者の組入れ状況**
**：BEL110751 及び BEL110752 試験（MITT 集団）**

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

Data Source: IV-ISE T5

**表 2.7.3.3-3　地域別の被験者の組入れ状況：BEL113750 試験（MITT 集団）**

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

Data Source: BEL113750 CSR Table 1.08

**2.7.3.3.1.1.1.　被験者の内訳**

**皮下投与試験**

BEL112341 試験に組入れられた被験者の内訳を表 2.7.3.3-4 に示す。全体集団において、ほとんどの被験者が 52 週間の二重盲検期の治療を終了した（プラセボ sc 群 76.4%、ベリムマブ 200 mg-sc 群 83.3%）。二重盲検期において試験を中止した被験者（プラセボ sc 群 23.6%、ベリムマブ 200 mg-sc 群 16.7%）のうち、中止理由で最も多かったのは「有害事象」であった。日本人集団では、中止例はベリムマブ 200 mg-sc 群の 3 例のみであった。

**表 2.7.3.3-4　被験者の内訳：BEL112341 試験（二重盲検期、ITT 集団）**

| | 日本人 | | | 全体 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 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 (%) |
| 完了（52 週時まで） | 16 (100.0) | 10 (76.9) | 26 (89.7) | 214 (76.4) | 463 (83.3) | 677 (81.0) |
| 中止（52 週時まで） | 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, Table 1001.04, Listing 1.3
1. プラセボ sc 群の 1 例（0.4%）とベリムマブ 200 mg-sc 群の 6 例（1.1%）は、妊娠のため中止した。

**静脈内投与試験**

BEL110751+BEL110752 試験併合データ及び BEL113750 試験における被験者の内訳を表 2.7.3.3-5 に示す（BEL110751 及び BEL110752 各試験の結果は付録 表 2.7.3.6-14 参照）。静脈内投与の第 III 相試験でも、中止例はベリムマブ 10 mg/kg-iv 群よりプラセボ iv 群で多かった。

**表 2.7.3.3-5　被験者の内訳：BEL110751+BEL110752 試験併合、BEL113750 試験（MITT 集団）**

| | BEL113750 | | | | | | BEL110751+BEL110752 併合 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 日本人 | | | 全体（北東アジア人） | | | | |
| | プラセボ iv 群 N=21 n (%) | 10 mg/kg-iv 群 N=39 n (%) | 合計 N=60 n (%) | プラセボ iv 群 N=226 n (%) | 10 mg/kg-iv 群 N=451 n (%) | 合計 N=677 n (%) | プラセボ iv 群 N=562 n (%) | 10 mg/kg-iv 群 N=563 n (%) |
| 完了又は実施中（52 週時まで）[1] | 14 (66.7) | 34 (87.2) | 48 (80.0) | 170 (75.2) | 372 (82.5) | 542 (80.1) | 431 (76.7) | 450 (79.9) |
| 中止（52 週まで） | 7 (33.3) | 5 (12.8) | 12 (20.0) | 56 (24.8) | 79 (17.5) | 135 (19.9) | 131 (23.3) | 113 (20.1) |
| 有害事象 | 2 (9.5) | 2 (5.1) | 4 (6.7) | 22 (9.7) | 27 (6.0) | 49 (7.2) | 35 (6.2) | 34 (6.0) |
| 有効性欠如 | 2 (9.5) | 1 (2.6) | 3 (5.0) | 11 (4.9) | 7 (1.6) | 18 (2.7) | 31 (5.5) | 26 (4.6) |
| 服薬不遵守 | - | - | - | - | - | - | 3 (0.5) | 3 (0.5) |
| 治験実施計画書からの逸脱 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 5 (1.1) | 6 (0.9) | 12 (2.1) | 8 (1.4) |
| その他 | - | - | - | - | - | - | 7 (1.2) | 11 (2.0) |
| 治験実施計画書の中止基準に該当 | 0 | 0 | 0 | 6 (2.7) | 1 (0.2) | 7 (1.0) | - | - |
| 追跡不能 | 0 | 0 | 0 | 3 (1.3) | 8 (1.8) | 11 (1.6) | 7 (1.2) | 9 (1.6) |
| 治験責任医師による判断 | 1 (4.8) | 0 | 1 (1.7) | 4 (1.8) | 12 (2.7) | 16 (2.4) | 5 (0.9) | 6 (1.1) |
| 被験者の希望 | 2 (9.5) | 2 (5.1) | 4 (6.7) | 9 (4.0) | 19 (4.2) | 28 (4.1) | 31 (5.5) | 16 (2.8) |

Data Source: BEL113750 CSR Table 1.04, Table 7.04, IV-ISE TA30.3
1. BEL110751 試験は 52 週間の治療を完了した被験者、BEL110752 試験は試験を完了した被験者を含めた。

#### 2.7.3.3.1.1.2. 治験薬への曝露

**皮下投与試験**

BEL112341 試験の二重盲検期の治験薬への曝露期間及び投与遵守率は、全体集団及び日本人集団ともに両群間で同程度であった（表 2.7.3.3-6）。

**表 2.7.3.3-6 治験薬への曝露状況：BEL112341 試験（二重盲検期、ITT 集団）**

| | 日本人 | | | 全体 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ sc 群 N=16 | 200 mg-sc 群 N=13 | 合計 N=29 | プラセボ sc 群 N=280 | 200 mg-sc 群 N=556 | 合計 N=836 |
| 曝露期間[1]（日） | | | | | | |
| n | 16 | 13 | 29 | 280 | 556 | 836 |
| 平均値（SD） | 364.1 (0.34) | 323.8 (80.26) | 346.1 (56.36) | 318.5 (95.38) | 329.9 (84.57) | 326.1 (88.44) |
| 中央値 | 364.0 | 364.0 | 364.0 | 364.0 | 364.0 | 364.0 |
| （範囲） | (364, 365) | (133, 365) | (133, 365) | (7, 391) | (7, 378) | (7, 391) |
| 投与回数、n (%) | | | | | | |
| 1～12 回 | - | - | - | 15 (5.4) | 28 (5.0) | 43 (5.1) |
| 13～24 回 | 0 | 1 (7.7) | 1 (3.4) | 21 (7.5) | 24 (4.3) | 45 (5.4) |
| 25～36 回 | 0 | 2 (15.4) | 2 (6.9) | 14 (5.0) | 26 (4.7) | 40 (4.8) |
| 37～51 回 | 5 (31.3) | 4 (30.8) | 9 (31.0) | 75 (26.8) | 156 (28.1) | 231 (27.6) |
| 51 回超 | 11 (68.8) | 6 (46.2) | 17 (58.6) | 155 (55.4) | 322 (57.9) | 477 (57.1) |
| 投与遵守率[2] | | | | | | |
| n | 16 | 13 | 29 | 280 | 556 | 836 |
| 平均値（SD） | 99.29 (1.176) | 95.39 (10.463) | 97.54 (7.180) | 96.35 (9.749) | 96.42 (9.368) | 96.39 (9.491) |
| 中央値 | 100.00 | 98.10 | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 100.00 |
| （範囲） | (96.2, 100.0) | (61.3, 100.0) | (61.3, 100.0) | (25.0, 100.0) | (25.0, 100.0) | (25.0, 100.0) |

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 1.29, Table 1001.29
1. 曝露期間＝最終投与日 - 初回投与日 ＋7
2. 服薬遵守率 ＝100× (注射剤処方数 - 未投与注射剤数) / 注射剤処方数.

**静脈内投与試験**

曝露期間の中央値は、静脈内投与の BEL110751、BEL110752 及び BEL113750 試験とも同程度であった（表 2.7.3.3-7、付録 表 2.7.3.6-15）。

**表 2.7.3.3-7 治験薬への曝露状況：BEL110751+BEL110752 試験併合、BEL113750 試験（MITT 集団）**

| | BEL113750 | | | | | | BEL110751+BEL110752 併合 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 日本人 | | | 全体（北東アジア人） | | | | |
| | プラセボ iv 群 N=21 | 10 mg/kg-iv 群 N=39 | 合計 N=60 | プラセボ iv 群 N=226 | 10 mg/kg-iv 群 N=451 | 合計 N =677 | プラセボ iv 群 N=562 | 10 mg/kg-iv 群 N=563 |
| 曝露期間（日）[1, 2] | | | | | | | | |
| n | 21 | 39 | 60 | 226 | 451 | 677 | 562 | 563 |
| 平均値 (SD) | 297.0 (105.47) | 338.1 (72.01) | 323.7 (86.62) | 316.3 (94.58) | 330.1 (85.53) | 325.5 (88.82) | 351.73 (120.14) | 359.85 (115.16) |
| 中央値 (範囲) | 364.0 (90, 371) | 364.0 (112, 371) | 364.0 (90, 371) | 364.0 (28, 371) | 364.0 (28, 372) | 364.0 (28, 372) | 365.0 (28.0, 553.0) | 367.0 (28.0, 541.0) |

Data Source: BEL113750 CSR Table 1.28, Table 7.28, IV-ISE TA6.1
1. BEL113750 試験の曝露期間は、最終投与日から初回投与日を引いた期間に 28 日を加えて算出した。曝露期間の算出には投与を完了できた日のみを使用した。初回投与日及び最終投与日は、注入の断続的な失敗は考慮せずに利用した。
2. BEL110751+BEL110752 併合の曝露期間は、最終投与日から初回投与日を引いた期間に 28 日を加えて算出した。

#### 2.7.3.3.1.2. 人口統計学的特性

皮下投与及び静脈内投与のいずれの第 III 相試験も、安定した SLE 標準治療を受けている、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）の疾患活動性［SELENA SLEDAI スコア：6 点以上（BEL110751、BEL110752 試験）、8 点以上（BEL112341、BEL113750 試験）］を有する SLE 患者を対象とした。皮下投与及び静脈内投与の第 III 相試験における被験者の人口統計学的特性、人種及び民族を表 2.7.3.3-8～表 2.7.3.3-11、付録 表 2.7.3.6-16 に示す。

**皮下投与試験**

BEL112341 試験の全体集団でみられた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（表 2.7.3.3-8、表 2.7.3.3-9）。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、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%、黒人ーアフリカ系アメリカ人が 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。

**静脈内投与試験**

BEL112341 試験の被験者集団でみられた人口統計学的特性は、静脈内投与の BEL110751、BEL110752 及び BEL113750 試験の被験者集団でみられた特性と概して同様であった（表 2.7.3.3-10、表 2.7.3.3-11、付録 表 2.7.3.6-16）。

## 表 2.7.3.3-8　人口統計学的特性：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 | 合計 N=29 | プラセボ sc 群 N=61 | 200 mg-sc 群 N=111 | 合計 N=172 | プラセボ sc 群 N=280 | 200 mg-sc 群 N=556 | 合計 N=836 |
| 性別, n (%) | | | | | | | | | |
| 女性 | 14 (87.5) | 10 (76.9) | 24 (82.8) | 58 (95.1) | 100 (90.1) | 158 (91.9) | 268 (95.7) | 521 (93.7) | 789 (94.4) |
| 男性 | 2 (12.5) | 3 (23.1) | 5 (17.2) | 3 (4.9) | 11 (9.9) | 14 (8.1) | 12 (4.3) | 35 (6.3) | 47 (5.6) |
| 年齢(歳) | | | | | | | | | |
| 平均値(SD) | 37.2 (10.31) | 36.1 (7.25) | 36.7 (8.93) | 36.3 (11.89) | 33.2 (8.84) | 34.3 (10.10) | 39.6 (12.61) | 38.1 (12.10) | 38.6 (12.29) |
| 年齢, n (%) | | | | | | | | | |
| 45 歳以下 | 14 (87.5) | 12 (92.3) | 26 (89.7) | 49 (80.3) | 99 (89.2) | 148 (86.0) | 193 (68.9) | 403 (72.5) | 596 (71.3) |
| 45 歳超～65 歳未満 | 2 (12.5) | 1 (7.7) | 3 (10.3) | 10 (16.4) | 12 (10.8) | 22 (12.8) | 80 (28.6) | 141 (25.4) | 221 (26.4) |
| 65 歳以上 | 0 | 0 | 0 | 2 (3.3) | 0 | 2 (1.2) | 7 (2.5) | 12 (2.2) | 19 (2.3) |
| 65 歳以上～75 歳未満 | 0 | 0 | 0 | 2 (3.3) | 0 | 2 (1.2) | 7 (2.5) | 11 (2.0) | 18 (2.2) |
| 75 歳以上 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 体重(kg) | | | | | | | | | |
| 平均値(SD) | 55.19 (8.075) | 55.05 (6.805) | 55.13 (7.401) | 54.89 (9.936) | 56.81 (11.130) | 56.13 (10.732) | 69.48 (19.760) | 68.64 (18.153) | 68.92 (18.699) |
| 身長(cm) | | | | | | | | | |
| 平均値(SD) | 158.3 (8.62) | 161.2 (4.60) | 159.6 (7.15) | 158.1 (7.23) | 158.9 (6.84) | 158.6 (6.97) | 161.8 (7.29) | 162.4[1] (8.03) | 162.2[2] (7.79) |
| BMI(kg/m$^2$) | | | | | | | | | |
| 平均値(SD) | 22.05 (2.865) | 21.20 (2.658) | 21.67 (2.759) | 21.92 (3.388) | 22.45 (3.799) | 22.26 (3.658) | 26.48 (7.169) | 25.96[1] (6.293) | 26.14[2] (6.600) |

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 1.34, Table 1.8, Table 1001.08

1. n=555
2. n=835

## 表 2.7.3.3-9　被験者の人種及び民族：BEL112341 試験（二重盲検期、ITT 集団）

| | プラセボ sc 群<br>N=280 | 200 mg-sc 群<br>N=556 | 合計<br>N=836 |
|---|---|---|---|
| 人種、n (%) | | | |
| 白人 | 166 (59.3) | 336 (60.4) | 502 (60.0) |
| アジア人 | 63 (22.5) | 119 (21.4) | 182 (21.8) |
| 黒人ーアフリカ系アメリカ人 | 30 (10.7) | 56 (10.1) | 86 (10.3) |
| アラスカ先住民又はアメリカインディアン | 21 (7.5) | 43 (7.7) | 64 (7.7) |
| ハワイ先住民、又はその他の太平洋諸島系 | 0 | 2 (0.4) | 2 (0.2) |
| Mixed race | 3 (1.1) | 6 (1.1) | 9 (1.1) |
| 民族、n (%) | | | |
| ヒスパニック／ラテン民族 | 80 (28.6) | 160 (28.8) | 240 (28.7) |
| 非ヒスパニック／ラテン民族 | 200 (71.4) | 396 (71.2) | 596 (71.3) |

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 1.8, Table 1.9

## 表 2.7.3.3-10　人口統計学的特性：BEL110751+BEL110752 試験併合、BEL113750 試験（MITT 集団）

| | BEL113750 | | | | | | BEL110751+BEL110752 併合 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 日本人 | | | 全体（北東アジア人） | | | | |
| | プラセボ iv 群 N=21 | 10 mg/kg-iv 群 N=39 | 合計 N=60 | プラセボ iv 群 N=226 | 10 mg/kg-iv 群 N=451 | 合計 N=677 | プラセボ iv 群 N=562 | 10 mg/kg-iv 群 N=563 |
| 性別, n (%) | | | | | | | | |
| 女性 | 20 (95.2) | 35 (89.7) | 55 (91.7) | 210 (92.9) | 419 (92.9) | 629 (92.9) | 522 (92.9) | 539 (95.7) |
| 男性 | 1 (4.8) | 4 (10.3) | 5 (8.3) | 16 (7.1) | 32 (7.1) | 48 (7.1) | 40 (7.1) | 24 (4.3) |
| 年齢 (歳) | | | | | | | | |
| 平均値 (SD) | 33.7 (10.61) | 38.1 (10.23) | 36.6 (10.49) | 31.7 (9.18) | 32.3 (9.65) | 32.1 (9.50) | 38.1 (12.0) | 37.9 (11.3) |
| 年齢, n (%) | | | | | | | | |
| 45 歳以下 | 17 (81.0) | 30 (76.9) | 47 (78.3) | 207 (91.6) | 407 (90.2) | 614 (90.7) | 414 (73.7) | 414 (73.5) |
| 45 歳超～65 歳未満 | 4 (19.0) | 9 (23.1) | 13 (21.7) | 19 (8.4) | 43 (9.5) | 62 (9.2) | 134 (23.8) | 144 (25.6) |
| 65 歳以上 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 14 (2.5) | 5 (0.9) |
| 65 歳以上～75 歳未満 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 14 (2.5) | 5 (0.9) |
| 75 歳以上 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 体重 (kg) | | | | | | | | |
| 平均値 (SD) | 55.09 (12.910) | 54.27 (9.768) | 54.56 (10.868) | 57.70 (11.720) | 57.77 (10.433) | 57.75 (10.871) | 66.5 (16.2) | 67.4 (18.4) |
| 身長 (cm) | | | | | | | | |
| 平均値 (SD)[1] | 154.63 (5.604) | 158.52 (6.478) | 157.16 (6.416) | 160.75 (6.373) | 160.88 (6.349) | 160.83 (6.353) | 161.9 (8.2) | 161.8 (7.7) |
| BMI ($kg/m^2$) | | | | | | | | |
| 平均値 (SD)[1] | 23.070 (5.4462) | 21.506 (3.0126) | 22.054 (4.0578) | 22.287 (4.0387) | 22.261 (3.4161) | 22.270 (3.6322) | 25.3 (5.4) | 25.6 (6.2) |

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

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

## 表 2.7.3.3-11　被験者の人種及び民族：BEL110751+BEL110752 試験併合、BEL113750 試験（MITT 集団）

| | BEL113750 | | | | | | BEL110751+BEL110752 併合 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 日本人 | | | 全体（北東アジア人） | | | | |
| | プラセボ iv 群 N=21 | 10 mg/kg-iv 群 N=39 | 合計 N=60 | プラセボ iv 群 N=226 | 10 mg/kg-iv 群 N=451 | 合計 N=677 | プラセボ iv 群 N=562 | 10 mg/kg-iv 群 N=563 |
| 人種[1], n (%) | | | | | | | | |
| 白人 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 270 (48.0) | 260 (46.2) |
| アジア人 | 21 (100.0) | 39 (100.0) | 60 (100.0) | 226 (100.0) | 451 (100.0) | 677 (100.0) | 116 (20.6) | 127 (22.6)[2] |
| 日本人 | 21 (100.0) | 38 (97.4) | 59 (98.3) | 24 (10.6) | 40 (8.9) | 64 (9.5) | 3 (0.5) | 0 |
| 東アジア人 | 0 | 0 | 0 | 195 (86.3) | 403 (89.4) | 598 (88.3) | 64 (11.4) | 64 (11.4) |
| 東南アジア人 | 0 | 0 | 0 | 4 (1.8) | 3 (0.7) | 7 (1.0) | 26 (4.6) | 37 (6.6) |
| 中央アジア人又は南アジア人 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.9) | 4 (0.9) | 6 (0.9) | 23 (4.1) | 27 (4.8) |
| Mixed Race (アジア人) | 0 | 1 (2.6) | 1 (1.7) | 1 (0.4) | 1 (0.2) | 2 (0.3) | 0 | 0 |
| 黒人ーアフリカ系アメリカ人 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 50 (8.9) | 50 (8.9) |
| アラスカ先住民又は アメリカインディアン | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 125 (22.2) | 126 (22.4) |
| ハワイ先住民又は その他の太平洋諸島系 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| Mixed race | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (0.5) | 4 (0.7) |
| 民族, n (%) | | | | | | | | |
| ヒスパニック／ラテン民族 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) | 2 (0.3) | 198 (35.2) | 192 (34.1) |
| 非ヒスパニック／ラテン民族 | 21 (100.0) | 39 (100.0) | 60 (100.0) | 225 (99.6) | 450 (99.8) | 675 (99.7) | 364 (64.8) | 371 (65.9) |

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

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

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

#### 2.7.3.3.1.3. ベースラインの疾患特性

##### 2.7.3.3.1.3.1. 疾患活動性

皮下投与及び静脈内投与の第 III 相試験におけるベースラインの疾患特性を表 2.7.3.3-12、表 2.7.3.3-13 及び付録 表 2.7.3.6-17 に示す。

**皮下投与試験**

BEL112341 試験の被験者でみられたベースライン時の疾患特性は組入れ基準から予測したとおりであり、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（表 2.7.3.3-12）。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、SLE flare が 1 回以上みられた被験者割合、及び尿蛋白（2 g/24 hr 以上）がみられた被験者割合であり、これらはプラセボ sc 群でわずかに高かった。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）がみられた被験者が多い、といった疾患特性の違いが認められた。また、本試験では層別因子に国が含まれず、日本人集団ではベースライン時の疾患特性に両群間で不均衡がみられた。層別因子である SELENA SLEDAI スコアでは 10 点以上の被験者割合がベリムマブ 200 mg-sc 群と比べてプラセボ sc 群で高く、SELENA SLEDAI スコアの平均値もベリムマブ 200 mg-sc 群と比べてプラセボ sc 群で高値を示した。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 群と比べてプラセボ sc 群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差異がみられた項目はなかった。

**静脈内投与試験**

BEL112341 試験の全体集団でみられたベースラインの疾患特性について静脈内投与試験と比べると、対象患者とするスクリーニング時の SELENA SLEDAI スコアの基準は試験間で異なっていたが［SELENA SLEDAI スコア：6 点以上（BEL110751、BEL110752 試験）、8 点以上（BEL112341、BEL113750 試験）］、被験者のベースライン時のスコアの平均値の差異は 1 点未満であり、概して同様であった（表 2.7.3.3-13）。

## 表 2.7.3.3-12　ベースラインの疾患特性：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 | 合計 N=29 | プラセボ sc 群 N=61 | 200 mg-sc 群 N=111 | 合計 N=172 | プラセボ sc 群 N=280 | 200 mg-sc 群 N=556 | 合計 N=836 |
| SLE 罹病期間 [1](年) | | | | | | | | | |
| 平均値(SD) | 10.5 (8.86) | 9.2 (8.48) | 9.9 (8.56) | 6.4 (6.53) | 5.5 (5.09) | 5.8 (5.64) | 6.8 (6.83) | 6.4 (6.60) | 6.5 (6.68) |
| 中央値(範囲) | 9.3 (0-32) | 5.4 (0-24) | 7.5 (0-32) | 4.2 (0-32) | 4.4 (0-24) | 4.3 (0-32) | 4.6 (0-38) | 4.3 (0-35) | 4.4 (0-38) |
| BILAG[2], n (%) | | | | | | | | | |
| 1A 以上及び／又は 2B 以上 [3] | 13 (81.3) | 9 (69.2) | 22 (75.9) | 46 (75.4) | 64 (57.7) | 110 (64.0) | 210 (75.0) | 388 (69.8) | 598 (71.5) |
| 1A 以上 [4] | 3 (18.8) | 1 (7.7) | 4 (13.8) | 14 (23.0) | 19 (17.1) | 33 (19.2) | 51 (18.2) | 87 (15.6) | 138 (16.5) |
| 1B 以上 [5] | 15 (93.8) | 13 (100.0) | 28 (96.6) | 56 (91.8) | 90 (81.1) | 146 (84.9) | 258 (92.1) | 499 (89.7) | 757 (90.6) |
| 0A かつ 0B[6] | 0 | 0 | 0 | 3 (4.9) | 12 (10.8) | 15 (8.7) | 13 (4.6) | 29 (5.2) | 42 (5.0) |
| SELENA SLEDAI スコア, n (%) | | | | | | | | | |
| 9 点以下 | 4 (25.0) | 8 (61.5) | 12 (41.4) | 23 (37.7) | 45 (40.5) | 68 (39.5) | 112 (40.0) | 204 (36.7) | 316 (37.8) |
| 10～11 点 | 4 (25.0) | 1 (7.7) | 5 (17.2) | 13 (21.3) | 22 (19.8) | 35 (20.3) | 74 (26.4) | 161 (29.0) | 235 (28.1) |
| 12 点以上 | 8 (50.0) | 4 (30.8) | 12 (41.4) | 25 (41.0) | 44 (39.6) | 69 (40.1) | 94 (33.6) | 191 (34.4) | 285 (34.1) |
| SELENA SLEDAI スコア(点) | | | | | | | | | |
| 平均値(SD) | 11.0 (2.71) | 9.8 (2.76) | 10.5 (2.75) | 10.8 (3.53) | 10.3 (3.68) | 10.5 (3.63) | 10.3 (3.04) | 10.5 (3.19) | 10.4 ( 3.14) |
| 範囲 | 6-16 | 8-16 | 6-16 | 4-20 | 2-20 | 2-20 | 4-22 | 2-24 | 2-24 |
| SLE flare, n (%) | | | | | | | | | |
| 1 回以上の SLE flare | 2 (12.5) | 2 (15.4) | 4 (13.8) | 11 (18.0) | 20 (18.0) | 31 (18.0) | 57 (20.4) | 92 (16.5) | 149 (17.8) |
| 1 回以上の重度の SLE flare | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.8) | 2 (1.2) | 4 (1.4) | 8 (1.4) | 12 (1.4) |
| PGA スコア, n (%) | | | | | | | | | |
| 0～1 点 | 2 (12.5) | 0 | 2 (6.9) | 3 (4.9) | 2 (1.8) | 5 (2.9) | 19 (6.8) | 40 (7.2) | 59 (7.1) |
| 1 点超～2.5 点 | 13 (81.3) | 13 (100.0) | 26 (89.7) | 56 (91.8) | 106 (95.5) | 162 (94.2) | 255 (91.1) | 507 (91.2) | 762 (91.1) |
| 2.5 点超 | 1 (6.3) | 0 | 1 (3.4) | 2 (3.3) | 2 (1.8) | 4 (2.3) | 5 (1.8) | 7 (1.3) | 12 (1.4) |
| 欠測 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 2 | 3 |
| PGA スコア | | | | | | | | | |
| 平均値(SD) | 1.68 (0.570) | 1.66 (0.376) | 1.67 (0.485) | 1.65 (0.457) | 1.66 (0.376) | 1.65 (0.405) | 1.54 (0.446) | 1.58 (0.429) | 1.57 (0.435) |
| SLICC 障害指数, n (%) | | | | | | | | | |
| 0 点 | 10 (62.5) | 8 (61.5) | 18 (62.1) | 41 (67.2) | 85 (76.6) | 126 (73.3) | 172 (61.4) | 355 (63.8) | 527 (63.0) |
| 1 点 | 6 (37.5) | 4 (30.8) | 10 (34.5) | 14 (23.0) | 18 (16.2) | 32 (18.6) | 69 (24.6) | 123 (22.1) | 192 (23.0) |
| 1 点超 | 0 | 1 (7.7) | 1 (3.4) | 6 (9.8) | 8 (7.2) | 14 (8.1) | 39 (13.9) | 78 (14.0) | 117 (14.0) |

| | 日本人 | | | アジア | | | 全体 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ sc 群 N=16 | 200 mg-sc 群 N=13 | 合計 N=29 | プラセボ sc 群 N=61 | 200 mg-sc 群 N=111 | 合計 N=172 | プラセボ sc 群 N=280 | 200 mg-sc 群 N=556 | 合計 N=836 |
| SLICC 障害指数(点) | | | | | | | | | |
| 平均値(SD) | 0.4 (0.50) | 0.5 (0.66) | 0.4 (0.57) | 0.5 (0.87) | 0.3 (0.66) | 0.4 (0.74) | 0.7 (1.17) | 0.6 (0.99) | 0.6 (1.05) |
| 尿蛋白(g/24 hr) | | | | | | | | | |
| 平均値(SD) | 0.50 (0.668) | 0.60 (0.851) | 0.55 (0.743) | 0.76 (1.148) | 0.68 (0.948) | 0.71 (1.021) | 0.44 (0.838) | 0.39 (0.707) | 0.40 (0.753) |
| 尿蛋白 ≥2 g/24 hr, n (%) | 1 (6.3) | 1 (7.7) | 2 (6.9) | 9 (14.8) | 8 (7.2) | 17 (9.9) | 20 (7.1) | 19 (3.4) | 39 (4.7) |

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 1.14, Table 1.40, Table 1001.14

1. SLE 罹病期間= (スクリーニング日 – SLE 診断日+1) /365.25.
2. 複数のカテゴリーに重複してカウントされた被験者あり。
3. カテゴリーA の臓器系が 1 つ以上、及び／又はカテゴリーB の臓器系が 2 つ以上
4. カテゴリーA の臓器系が 1 つ以上, 5. カテゴリーB の臓器系が 1 つ以上, 6 カテゴリーA の臓器系がない、かつカテゴリーB の臓器系がない

## 表 2.7.3.3-13　ベースラインの疾患特性：BEL110751+BEL110752 試験併合、BEL113750 試験（MITT 集団）

| | BEL113750 | | | | | | BEL110751+BEL110752 併合 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 日本人 | | | 全体（北東アジア人） | | | | |
| | プラセボ iv 群 N=21 | 10 mg/kg-iv 群 N=39 | 合計 N=60 | プラセボ iv 群 N=226 | 10 mg/kg-iv 群 N=451 | 合計 N=677 | プラセボ iv 群 N=562 | 10 mg/kg-iv 群 N=563 |
| SLE 罹病期間（年）[1] | | | | | | | | |
| 平均値(SD) | 10.35 (6.366) | 8.41 (6.338) | 9.09 (6.362) | 5.97 (5.191) | 6.07 (5.038) | 6.04 (5.086) | 6.66 (6.48) | 6.08 (6.42) |
| 中央値(範囲) | 8.82 (0.8-24.8) | 6.75 (0.0-29.5) | 7.88 (0.0-29.5) | 4.67 (0.0-28.5) | 4.97 (0.0-29.5) | 4.82 (0.0-29.5) | 4.66 (<0.01-36.14) | 3.84 (<0.01-33.16) |
| BILAG[2], n (%) | | | | | | | | |
| 1A 以上、及び/又は 2B 以上[3] | 13 (61.9) | 24 (61.5) | 37 (61.7) | 108 (47.8) | 204 (45.2) | 312 (46.1) | 353 (62.8) | 332 (59.0) |
| 1A 以上[4] | 5 (23.8) | 10 (25.6) | 15 (25.0) | 24 (10.6) | 40 (8.9) | 64 (9.5) | 89 (15.8) | 78 (13.9) |
| 1B 以上[5] | 17 (81.0) | 31 (79.5) | 48 (80.0) | 174 (77.0) | 361 (80.0) | 535 (79.0) | 517 (92.0) | 509 (90.4) |
| 0A かつ 0B[6] | 3 (14.3) | 4 (10.3) | 7 (11.7) | 46 (20.4) | 79 (17.5) | 125 (18.5) | 45 (8.0) | 54 (9.6) |
| SELENA SLEDAI スコア, n (%) | | | | | | | | |
| 9 点以下 | 6 (28.6) | 15 (38.5) | 21 (35.0) | 102 (45.1) | 218 (48.3) | 320 (47.3) | 263 (46.8) | 267 (47.4) |
| 10 点以上 | 15 (71.4) | 24 (61.5) | 39 (65.0) | 124 (54.9) | 233 (51.7) | 357 (52.7) | 299 (53.2) | 296 (52.6) |
| SELENA SLEDAI スコア(点) | | | | | | | | |
| 平均値 (SD) | 10.3 (3.16) | 10.1 (2.82) | 10.2 (2.92) | 10.2 (4.11) | 9.8 (3.83) | 9.9 (3.93) | 9.75 (3.79) | 9.75 (3.77) |
| 範囲 | 2-18 | 4-16 | 2-18 | 0-22 | 0-24 | 0-24 | 0.0-26.0 | 0.0-30.0 |
| SFI flare[2], n (%) | | | | | | | | |
| 1 回以上の SFI flare | 2 (9.5) | 6 (15.4) | 8 (13.3) | 28 (12.4) | 53 (11.8) | 81 (12.0) | 139 (24.7) | 115 (20.4) |
| 重度の SFI flare | 1 (4.8) | 0 | 1 (1.7) | 10 (4.4) | 15 (3.3) | 25 (3.7) | 4 (0.7) | 8 (1.4) |
| PGA スコア (点) | | | | | | | | |
| 平均値 (SD)[7] | 1.50 (0.416) | 1.34 (0.304) | 1.40 (0.351) | 1.64 (0.444) | 1.58 (0.456) | 1.60 (0.452) | 1.45 (0.48) | 1.41 (0.49) |
| SLICC 障害指数 (点) | | | | | | | | |
| 平均値 (SD) | 0.4 (0.75) | 0.5 (0.85) | 0.5 (0.81) | 0.3 (0.61) | 0.2 (0.55) | 0.2 (0.57) | 0.77 (1.23) | 0.74 (1.21) |
| 尿蛋白 (g/24 hr)[8] | | | | | | | | |
| 平均値 (SD) | 0.71 (1.341) | 0.57 (0.905) | 0.62 (1.068) | 1.01 (1.388) | 0.95 (1.322) | 0.97 (1.344) | 0.50 (1.00) | 0.48 (0.83) |

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

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

#### 2.7.3.3.1.3.2. 臓器系病変

**ベースラインにみられた SELENA SLEDAI 臓器系病変**

皮下投与及び静脈内投与の第 III 相試験におけるベースラインの SELENA SLEDAI でみられた臓器系病変を表 2.7.3.3-14 及び表 2.7.3.3-15 に示す。

**皮下投与試験**

BEL112341 試験の全体集団において、SELENA SLEDAI でベースラインでみられた臓器系病変は全体的に両群間で均衡しており、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（表 2.7.3.3-14）。両群間でわずかに差異がみられたのは、腎系（プラセボ sc 群 14.6%、ベリムマブ 200 mg-sc 群 10.4%、以下同順）、発疹（74.6%、68.7%）、血管炎（6.4%、8.3%）であった。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病変がみられたが、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。また、日本人集団内では、SELENA SLEDAI の配点が高い臓器系［血管系（8 点）、筋骨格系及び腎系（4 点）］において、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。

**静脈内投与試験**

BEL112341 試験の全体集団でみられたベースラインの SELENA SLEDAI 臓器系病変について静脈内投与試験と比べると、BEL112341 試験では 78.5%にみられた関節炎は、BEL110751 試験では 72.0%、BEL110752 試験では 58.6%、BEL113750 試験では 31.2%であった（表 2.7.3.3-15、付録 表 2.7.3.6-18）。脱毛は、BEL110751 試験（46.8%）及び BEL110752 試験（51.6%）では、BEL113750 試験（60.4%）及び BEL112341 試験（65.1%）より低い割合でみられた。粘膜潰瘍は、BEL110751 試験（25.5%）、BEL110752 試験（20.9%）及び BEL113750 試験（16.7%）では、BEL112341 試験（34.7%）より低い割合でみられた。

## 表 2.7.3.3-14　ベースラインの SELENA SLEDAI 臓器系病変：BEL112341 試験（二重盲検期、ITT 集団）

| 臓器系<br>項目 (スコア配分, 点)[1] | 日本人 | | | 全体 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ sc 群<br>N=16<br>n (%) | 200 mg-sc 群<br>N=13<br>n (%) | 合計<br>N=29<br>n (%) | プラセボ sc 群<br>N=280<br>n (%) | 200 mg-sc 群<br>N=556<br>n (%) | 合計<br>N=836<br>n (%) |
| 中枢神経系 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.7) | 7 (1.3) | 9 (1.1) |
| 視力障害(8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 2 (0.4) | 3 (0.4) |
| ループス頭痛(8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 5 (0.9) | 6 (0.7) |
| 血管系 | 2 (12.5) | 1 (7.7) | 3 (10.3) | 18 (6.4) | 46 (8.3) | 64 (7.7) |
| 血管炎 (8) | 2 (12.5) | 1 (7.7) | 3 (10.3) | 18 (6.4) | 46 (8.3) | 64 (7.7) |
| 筋骨格系 | 10 (62.5) | 6 (46.2) | 16 (55.2) | 218 (77.9) | 438 (78.8) | 656 (78.5) |
| 関節炎 (4) | 10 (62.5) | 6 (46.2) | 16 (55.2) | 218 (77.9) | 438 (78.8) | 656 (78.5) |
| 筋炎 (4) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 3 (0.5) | 4 (0.5) |
| 腎系 | 4 (25.0) | 1 (7.7) | 5 (17.2) | 41 (14.6) | 58 (10.4) | 99 (11.8) |
| 血尿 (4) | 0 | 0 | 0 | 7 (2.5) | 17 (3.1) | 24 (2.9) |
| 尿蛋白 (4) | 4 (25.0) | 1 (7.7) | 5 (17.2) | 37 (13.2) | 43 (7.7) | 80 (9.6) |
| 膿尿 (4) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 13 (2.3) | 14 (1.7) |
| 粘膜皮膚系 | 16 (100.0) | 13 (100.0) | 29 (100.0) | 248 (88.6) | 487 (87.6) | 735 (87.9) |
| 発疹(2) | 14 (87.5) | 12 (92.3) | 26 (89.7) | 209 (74.6) | 382 (68.7) | 591 (70.7) |
| 脱毛 (2) | 14 (87.5) | 11 (84.6) | 25 (86.2) | 187 (66.8) | 357 (64.2) | 544 (65.1) |
| 粘膜潰瘍(2) | 2 (12.5) | 2 (15.4) | 4 (13.8) | 90 (32.1) | 200 (36.0) | 290 (34.7) |
| 心血管系及び呼吸器系 | 1 (6.3) | 1 (7.7) | 2 (6.9) | 18 (6.4) | 29 (5.2) | 47 (5.6) |
| 胸膜炎 (2) | 0 | 0 | 0 | 17 (6.1) | 23 (4.1) | 40 (4.8) |
| 心膜炎 (2) | 1 (6.3) | 1 (7.7) | 2 (6.9) | 3 (1.1) | 6 (1.1) | 9 (1.1) |
| 免疫系 | 12 (75.0) | 11 (84.6) | 23 (79.3) | 210 (75.0) | 423 (76.1) | 633 (75.7) |
| 補体低値 (2) | 10 (62.5) | 10 (76.9) | 20 (69.0) | 126 (45.0) | 268 (48.2) | 394 (47.1) |
| 抗 dsDNA 抗体上昇 (2) | 10 (62.5) | 10 (76.9) | 20 (69.0) | 192 (68.6) | 399 (71.8) | 591 (70.7) |
| 全身症状 | 0 | 0 | 0 | 3 (1.1) | 7 (1.3) | 10 (1.2) |
| 発熱 (1) | 0 | 0 | 0 | 3 (1.1) | 7 (1.3) | 10 (1.2) |
| 血液系 | 2 (12.5) | 0 | 2 (6.9) | 23 (8.2) | 40 (7.2) | 63 (7.5) |
| 血小板減少(1) | 0 | 0 | 0 | 3 (1.1) | 9 (1.6) | 12 (1.4) |
| 白血球減少 (1) | 2 (12.5) | 0 | 2 (6.9) | 21 (7.5) | 32 (5.8) | 53 (6.3) |

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 1.16, Table 1001.16

1. 各項目の病変を有する場合に点数が加算される。それぞれの被験者で点数を合計したものが SELENA SLEDAI スコアである。

**表 2.7.3.3-15　ベースラインの SELENA SLEDAI 臓器別病変：BEL110751+BEL110752 試験併合、BEL113750 試験（MITT 集団）**

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

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

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

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

**ベースラインにみられた BILAG 臓器系病変**

皮下投与及び静脈内投与の第 III 相試験におけるベースラインの BILAG でみられた臓器系病変を表 2.7.3.3-16、表 2.7.3.3-17 及び付録 表 2.7.3.6-19 に示す。

**皮下投与試験**

BEL112341 試験の全体集団において、ベースラインの BILAG が中等度～重度（カテゴリーA 又は B）であった臓器系病変で多かったのは、筋骨格系、粘膜皮膚症状及び血液異常であった（表 2.7.3.3-16）。日本人集団でも、筋骨格系及び粘膜皮膚症状が多くみられた。2.7.3.3.1.3.1.で記載したとおり、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。

**静脈内投与試験**

BEL112341 試験でベースラインの BILAG で多くみられた臓器系病変（筋骨格系、粘膜皮膚症状及び血液異常）は、静脈内投与の BEL110751+BEL110752 試験併合解析、BEL113750 試験でも同様であった（表 2.7.3.3-17）。

## 表 2.7.3.3-16　ベースライン時にみられた BILAG 臓器系病変：BEL112341 試験（二重盲検期、ITT 集団）

| BILAG 臓器系カテゴリー[1] | 日本人 | | | 全体 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ sc 群<br>N=16<br>n (%) | 200 mg-sc 群<br>N=13<br>n (%) | 合計<br>N=29<br>n (%) | プラセボ sc 群<br>N=280<br>n (%) | 200 mg-sc 群<br>N=556<br>n (%) | 合計<br>N=836<br>n (%) |
| 一般的全身症状 | | | | | | |
| A | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| B | 1 (6.3) | 1 (7.7) | 2 (6.9) | 29 (10.4) | 38 (6.8) | 67 (8.0) |
| C | 4 (25.0) | 2 (15.4) | 6 (20.7) | 110 (39.3) | 214 (38.5) | 324 (38.8) |
| D | 0 | 1 (7.7) | 1 (3.4) | 5 (1.8) | 10 (1.8) | 15 (1.8) |
| E | 11 (68.8) | 9 (69.2) | 20 (69.0) | 136 (48.6) | 293 (52.7) | 429 (51.3) |
| 粘膜皮膚症状 | | | | | | |
| A | 2 (12.5) | 1 (7.7) | 3 (10.3) | 19 (6.8) | 30 (5.4) | 49 (5.9) |
| B | 13 (81.3) | 11 (84.6) | 24 (82.8) | 182 (65.0) | 333 (59.9) | 515 (61.6) |
| C | 1 (6.3) | 1 (7.7) | 2 (6.9) | 54 (19.3) | 135 (24.3) | 189 (22.6) |
| D | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 (1.3) | 7 (0.8) |
| E | 0 | 0 | 0 | 25 (8.9) | 51 (9.2) | 76 (9.1) |
| 神経系 | | | | | | |
| A | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| B | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (0.5) | 3 (0.4) |
| C | 1 (6.3) | 2 (15.4) | 3 (10.3) | 16 (5.7) | 38 (6.8) | 54 (6.5) |
| D | 0 | 0 | 0 | 3 (1.1) | 5 (0.9) | 8 (1.0) |
| E | 15 (93.8) | 11 (84.6) | 26 (89.7) | 261 (93.2) | 509 (91.5) | 770 (92.1) |
| 筋骨格系 | | | | | | |
| A | 1 (6.3) | 0 | 1 (3.4) | 29 (10.4) | 54 (9.7) | 83 (9.9) |
| B | 9 (56.3) | 6 (46.2) | 15 (51.7) | 180 (64.3) | 359 (64.6) | 539 (64.5) |
| C | 2 (12.5) | 0 | 2 (6.9) | 45 (16.1) | 73 (13.1) | 118 (14.1) |
| D | 0 | 0 | 0 | 3 (1.1) | 6 (1.1) | 9 (1.1) |
| E | 4 (25.0) | 7 (53.8) | 11 (37.9) | 23 (8.2) | 64 (11.5) | 87 (10.4) |
| 心血管系及び呼吸器系 | | | | | | |
| A | 0 | 0 | 0 | 2 (0.7) | 0 | 2 (0.2) |
| B | 0 | 1 (7.7) | 1 (3.4) | 5 (1.8) | 13 (2.3) | 18 (2.2) |
| C | 2 (12.5) | 0 | 2 (6.9) | 22 (7.9) | 42 (7.6) | 64 (7.7) |
| D | 0 | 0 | 0 | 4 (1.4) | 10 (1.8) | 14 (1.7) |
| E | 14 (87.5) | 12 (92.3) | 26 (89.7) | 247 (88.2) | 491 (88.3) | 738 (88.3) |

| BILAG 臓器系カテゴリー[1] | 日本人 | | | 全体 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ sc 群<br>N=16<br>n (%) | 200 mg-sc 群<br>N=13<br>n (%) | 合計<br>N=29<br>n (%) | プラセボ sc 群<br>N=280<br>n (%) | 200 mg-sc 群<br>N=556<br>n (%) | 合計<br>N=836<br>n (%) |
| 血管炎 | | | | | | |
| A | 0 | 0 | 0 | 4 (1.4) | 9 (1.6) | 13 (1.6) |
| B | 3 (18.8) | 1 (7.7) | 4 (13.8) | 20 (7.1) | 38 (6.8) | 58 (6.9) |
| C | 4 (25.0) | 3 (23.1) | 7 (24.1) | 80 (28.6) | 158 (28.4) | 238 (28.5) |
| D | 0 | 1 (7.7) | 1 (3.4) | 8 (2.9) | 16 (2.9) | 24 (2.9) |
| E | 9 (56.3) | 8 (61.5) | 17 (58.6) | 168 (60.0) | 335 (60.3) | 503 (60.2) |
| 腎症 | | | | | | |
| A | 0 | 0 | 0 | 3 (1.1) | 4 (0.7) | 7 (0.8) |
| B | 1 (6.3) | 2 (15.4) | 3 (10.3) | 27 (9.6) | 49 (8.8) | 76 (9.1) |
| C | 7 (43.8) | 6 (46.2) | 13 (44.8) | 59 (21.1) | 128 (23.0) | 187 (22.4) |
| D | 1 (6.3) | 0 | 1 (3.4) | 20 (7.1) | 27 (4.9) | 47 (5.6) |
| E | 7 (43.8) | 5 (38.5) | 12 (41.4) | 171 (61.1) | 348 (62.6) | 519 (62.1) |
| 血液異常 | | | | | | |
| A | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| B | 1 (6.3) | 0 | 1 (3.4) | 48 (17.1) | 90 (16.2) | 138 (16.5) |
| C | 10 (62.5) | 9 (69.2) | 19 (65.5) | 123 (43.9) | 259 (46.6) | 382 (45.7) |
| D | 0 | 1 (7.7) | 1 (3.4) | 9 (3.2) | 29 (5.2) | 38 (4.5) |
| E | 5 (31.3) | 3 (23.1) | 8 (27.6) | 100 (35.7) | 177 (31.8) | 277 (33.1) |

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 1.17, Table 1001.17

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

**表 2.7.3.3-17　ベースライン時にみられた BILAG 臓器系病変：BEL110751+BEL110752 試験併合、BEL113750 試験（MITT 集団）**

| 臓器系<br>BILAG<br>カテゴリー[1] | BEL113750 | | | | | | BEL110751+BEL110752 併合 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 日本人 | | | 全体（北東アジア人） | | | | |
| | プラセボ iv 群<br>N=21<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=39<br>n (%) | 合計<br>N=60<br>n (%) | プラセボ iv 群<br>N=226<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=451<br>n (%) | 合計<br>N=677<br>n (%) | プラセボ iv 群<br>N=562<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=563<br>n (%) |
| 一般的全身症状 | | | | | | | | |
| A | 0 | 0 | 0 | 2 (0.9) | 2 (0.4) | 4 (0.6) | 5 (0.9) | 3 (0.5) |
| B | 1 (4.8) | 4 (10.3) | 5 (8.3) | 10 (4.4) | 22 (4.9) | 32 (4.7) | 61 (10.9) | 61 (10.8) |
| C | 5 (23.8) | 9 (23.1) | 14 (23.3) | 78 (34.5) | 134 (29.7) | 212 (31.3) | 270 (48.0) | 256 (45.5) |
| D | 0 | 0 | 0 | 7 (3.1) | 10 (2.2) | 17 (2.5) | 22 (3.9) | 17 (3.0) |
| E | 15 (71.4) | 26 (66.7) | 41 (68.3) | 129 (57.1) | 283 (62.7) | 412 (60.9) | 204 (36.3) | 226 (40.1) |
| 粘膜皮膚症状 | | | | | | | | |
| A | 2 (9.5) | 4 (10.3) | 6 (10.0) | 5 (2.2) | 7 (1.6) | 12 (1.8) | 24 (4.3) | 22 (3.9) |
| B | 9 (42.9) | 22 (56.4) | 31 (51.7) | 101 (44.7) | 218 (48.3) | 319 (47.1) | 326 (58.0) | 293 (52.0) |
| C | 9 (42.9) | 9 (23.1) | 18 (30.0) | 87 (38.5) | 162 (35.9) | 249 (36.8) | 151 (26.9) | 166 (29.5) |
| D | 0 | 0 | 0 | 3 (1.3) | 6 (1.3) | 9 (1.3) | 9 (1.6) | 12 (2.1) |
| E | 1 (4.8) | 4 (10.3) | 5 (8.3) | 30 (13.3) | 58 (12.9) | 88 (13.0) | 52 (9.3) | 70 (12.4) |
| 神経系 | | | | | | | | |
| A | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.2) |
| B | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 (1.1) | 6 (1.1) |
| C | 2 (9.5) | 4 (10.3) | 6 (10.0) | 8 (3.5) | 11 (2.4) | 19 (2.8) | 56 (10.0) | 77 (13.7) |
| D | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.4) | 2 (0.3) | 12 (2.1) | 5 (0.9) |
| E | 19 (90.5) | 35 (89.7) | 54 (90.0) | 217 (96.0) | 438 (97.1) | 655 (96.8) | 488 (86.8) | 474 (84.2) |
| 筋骨格系 | | | | | | | | |
| A | 2 (9.5) | 2 (5.1) | 4 (6.7) | 4 (1.8) | 2 (0.4) | 6 (0.9) | 47 (8.4) | 35 (6.2) |
| B | 10 (47.6) | 20 (51.3) | 30 (50.0) | 60 (26.5) | 117 (25.9) | 177 (26.1) | 295 (52.5) | 304 (54.0) |
| C | 4 (19.0) | 3 (7.7) | 7 (11.7) | 48 (21.2) | 85 (18.8) | 133 (19.6) | 118 (21.0) | 128 (22.7) |
| D | 1 (4.8) | 0 | 1 (1.7) | 10 (4.4) | 20 (4.4) | 30 (4.4) | 8 (1.4) | 12 (2.1) |
| E | 4 (19.0) | 14 (35.9) | 18 (30.0) | 104 (46.0) | 227 (50.3) | 331 (48.9) | 94 (16.7) | 84 (14.9) |
| 心血管系及び呼吸器系 | | | | | | | | |
| A | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (0.7) | 2 (0.4) |
| B | 0 | 0 | 0 | 2 (0.9) | 2 (0.4) | 4 (0.6) | 17 (3.0) | 19 (3.4) |
| C | 0 | 0 | 0 | 11 (4.9) | 14 (3.1) | 25 (3.7) | 74 (13.2) | 72 (12.8) |
| D | 0 | 0 | 0 | 9 (4.0) | 19 (4.2) | 28 (4.1) | 13 (2.3) | 13 (2.3) |
| E | 21 (100.0) | 39 (100.0) | 60 (100.0) | 204 (90.3) | 416 (92.2) | 620 (91.6) | 454 (80.8) | 457 (81.2) |

| 臓器系<br>BILAG<br>カテゴリー[1] | BEL113750 | | | | | | BEL110751+BEL110752 併合 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 日本人 | | | 全体（北東アジア人） | | | | |
| | プラセボ iv 群<br>N=21<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=39<br>n (%) | 合計<br>N=60<br>n (%) | プラセボ iv 群<br>N=226<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=451<br>n (%) | 合計<br>N=677<br>n (%) | プラセボ iv 群<br>N=562<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=563<br>n (%) |
| 血管炎 | | | | | | | | |
| A | 1 (4.8) | 5 (12.8) | 6 (10.0) | 7 (3.1) | 14 (3.1) | 21 (3.1) | 14 (2.5) | 19 (3.4) |
| B | 1 (4.8) | 3 (7.7) | 4 (6.7) | 22 (9.7) | 45 (10.0) | 67 (9.9) | 38 (6.8) | 32(5.7) |
| C | 4 (19.0) | 5 (12.8) | 9 (15.0) | 55 (24.3) | 82 (18.2) | 137 (20.2) | 208 (37.0) | 196 (34.8) |
| D | 0 | 2 (5.1) | 2 (3.3) | 2 (0.9) | 11 (2.4) | 13 (1.9) | 10 (1.8) | 15 (2.7) |
| E | 15 (71.4) | 24 (61.5) | 39 (65.0) | 140 (61.9) | 299 (66.3) | 439 (64.8) | 292 (52.0) | 301 (53.5) |
| 腎症 | | | | | | | | |
| A | 1 (4.8) | 0 | 1 (1.7) | 6 (2.7) | 12 (2.7) | 18 (2.7) | 1 (0.2) | 3 (0.5) |
| B | 4 (19.0) | 5 (12.8) | 9 (15.0) | 54 (23.9) | 97 (21.5) | 151 (22.3) | 58 (10.3) | 55 (9.8) |
| C | 3 (14.3) | 9 (23.1) | 12 (20.0) | 92 (40.7) | 189 (41.9) | 281 (41.5) | 158 (28.1) | 144 (25.6) |
| D | 2 (9.5) | 4 (10.3) | 6 (10.0) | 13 (5.8) | 24 (5.3) | 37 (5.5) | 36 (6.4) | 32 (5.7) |
| E | 11 (52.4) | 21 (53.8) | 32 (53.3) | 61 (27.0) | 129 (28.6) | 190 (28.1) | 309 (55.0) | 329 (58.4) |
| 血液異常 | | | | | | | | |
| A | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 6 (1.3) | 7 (1.0) | 1 (0.2) | 4 (0.7) |
| B | 4 (19.0) | 2 (5.1) | 6 (10.0) | 49 (21.7) | 88 (19.5) | 137 (20.2) | 87 (15.5) | 84 (14.9) |
| C | 11 (52.4) | 19 (48.7) | 30 (50.0) | 55 (24.3) | 123 (27.3) | 178 (26.3) | 142 (25.3) | 161 (28.6) |
| D | 2 (9.5) | 5 (12.8) | 7 (11.7) | 33 (14.6) | 51 (11.3) | 84 (12.4) | 33 (5.9) | 41 (7.3) |
| E | 4 (19.0) | 13 (33.3) | 17 (28.3) | 88 (38.9) | 183 (40.6) | 271 (40.0) | 299 (53.2) | 273 (48.5) |

Data Source: BEL113750 CSR Table 1.17, Table 7.17, IV-ISE T20

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

#### 2.7.3.3.1.4. バイオマーカー

##### 2.7.3.3.1.4.1. 免疫グロブリン

皮下投与及び静脈内投与の第 III 相試験におけるベースライン時の免疫グロブリン（IgG、IgM、IgA）を表 2.7.3.3-18、表 2.7.3.3-19 及び付録 表 2.7.3.6-20 に示す。

**皮下投与試験**

BEL112341 試験の全体集団において、ベースライン時の IgG、IgM 及び IgA 抗体はプラセボ sc 群とベリムマブ 200 mg-sc 群で同様であった（表 2.7.3.3-18）。日本人集団では、全体集団と比べて IgM が低い傾向がみられた。

**静脈内投与試験**

BEL112341 試験でみられたベースラインの IgG、IgM 及び IgA 抗体は、静脈内投与試験の BEL110751 試験、BEL110752 試験及び BEL113750 試験（全体集団、日本人集団）と顕著な差は認められなかった（表 2.7.3.3-19、付録 表 2.7.3.6-20）。

## 表 2.7.3.3-18　ベースラインの免疫グロブリン：BEL112341 試験（二重盲検期、ITT 集団）

| | 日本人 | | | 全体 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ sc 群<br>N=16 | 200 mg-sc 群<br>N=13 | 合計<br>N=29 | プラセボ sc 群<br>N=280 | 200 mg-sc 群<br>N=556 | 合計<br>N=836 |
| IgG 抗体（g/L） | | | | | | |
| 平均値（SD） | 13.773 (3.0834) | 15.793 (3.6558) | 14.679 (3.4447) | 15.279 (5.2805) | 15.622 (5.6962) | 15.507 (5.5596) |
| <LLN (6.94 g/L) ,n (%) | 1 (6.3) | 0 | 1 (3.4) | 3 (1.1) | 10 (1.8) | 13 (1.6) |
| >ULN (16.18 g/L) ,n (%) | 3 (18.8) | 7 (53.8) | 10 (34.5) | 97 (34.6) | 223 (40.1) | 320 (38.3) |
| IgM 抗体（g/L） | | | | | | |
| 平均値（SD） | 0.734 (0.4398) | 0.621 (0.4213) | 0.683 (0.4277) | 1.173 (0.7920) | 1.126 (0.7716) | 1.142 (0.7783) |
| <LLN (0.48 g/L) ,n (%) | 7 (43.8) | 7 (53.8) | 14 (48.3) | 39 (13.9) | 74 (13.3) | 113 (13.5) |
| >ULN (2.71 g/L) ,n (%) | 0 | 0 | 0 | 12 (4.3) | 21 (3.8) | 33 (3.9) |
| IgA 抗体（g/L） | | | | | | |
| 平均値（SD） | 2.884 (1.4181) | 3.335 (1.1091) | 3.087 (1.2871) | 3.238 (1.4546) | 3.276 (1.6591) | 3.263 (1.5928) |
| <LLN (0.81 g/L) ,n (%) | 1 (6.3) | 0 | 1 (3.4) | 4 (1.4) | 7 (1.3) | 11 (1.3) |
| >ULN (4.63 g/L) ,n (%) | 1 (6.3) | 1 (7.7) | 2 (6.9) | 34 (12.1) | 91 (16.4) | 125 (15.0) |

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 1.18, Table 1001.18

## 表 2.7.3.3-19　ベースラインの免疫グロブリン：BEL110751+BEL110752 試験併合、BEL113750 試験（MITT 集団）

| | BEL113750 | | | | | | BEL110751+BEL110752 併合 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 日本人 | | | 全体（北東アジア人） | | | | |
| | プラセボ iv 群<br>N=21 | 10 mg/kg-iv 群<br>N=39 | 合計<br>N=60 | プラセボ iv 群<br>N=235 | 10 mg/kg-iv 群<br>N=470 | 合計<br>N=705 | プラセボ iv 群<br>N=562 | 10 mg/kg-iv 群<br>N=563 |
| IgG 抗体 (g/L) | | | | | | | | |
| 平均値 (SD) | 15.770 (4.7655) | 14.304 (4.2663) | 14.817 (4.4630) | 14.227 (4.6988) | 14.295 (5.2232) | 14.273 (5.0512) | 16.56 (6.05) | 16.29 (5.84) |
| IgM 抗体 (g/L) | | | | | | | | |
| 平均値 (SD) | 0.882 (0.4748) | 0.888 (0.5771) | 0.886 (0.5393) | 0.968 (0.6088) | 0.911 (0.5715) | 0.930 (0.5844) | 1.13 (0.76) | 1.18 (0.81) |
| IgA 抗体 (g/L) | | | | | | | | |
| 平均値 (SD) | 3.378 (1.1980) | 3.042 (1.4604) | 3.160 (1.3734) | 2.944 (1.3301) | 2.788 (1.1854) | 2.840 (1.2368) | 3.08 (1.41) | 3.06 (1.43) |

Data Source: BEL113750 CSR Table 1.19, Table 7.19, IV-ISE T12

#### 2.7.3.3.1.4.2. 自己抗体、補体

皮下投与及び静脈内投与の第 III 相試験におけるベースラインの自己抗体（ANA、抗 dsDNA 抗体）補体（C3、C4）及び他のバイオマーカーを表 2.7.3.3-20、表 2.7.3.3-21 及び付録 表 2.7.3.6-20 に示す。

**皮下投与試験**

BEL112341 試験の全体集団において、ベースラインのこれら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（表 2.7.3.3-20）。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。一方、日本人集団では、抗 dsDNA 抗体の平均値が全体集団と比べて低値であった。抗 dsDNA 抗体陽性の被験者割合は全体集団（71.4%）と日本人集団（69.0%）で同程度であった。また、補体については C3 低値及び C4 低値の被験者割合が全体集団（C3：42.6%、C4：26.0%）と比べ日本人集団（C3：62.1%、C4：37.9%）で高い傾向がみられた。なお、C4 低値の被験者割合はプラセボ 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はプラセボ sc 群（62.5%）と比べてベリムマブ 200 mg-sc 群（76.9%）で若干高かった。

**静脈内投与試験**

静脈内投与の第 III 相試験においても、ほとんどの被験者（95%以上）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（表 2.7.3.3-21）。抗 dsDNA 抗体陽性の被験者割合が、BEL110751 試験（64.0%）では BEL112341 試験（71.4%）、BEL110752 試験（74.5%）に比べ低かった（付録 表 2.7.3.6-20）。また、C3 低値の被験者割合が、BEL110752 試験（49.4%）では BEL112341 試験（42.6%）、BEL110751 試験（40.4%）に比べ高かった。C4 低値の被験者割合が、BEL112341 試験では BEL110751 及び BEL110752 試験に比べ低かったが、これは基準値下限を 16 mg/dL から 10 mg/dL に下げた影響であると考えられる。C4 平均値は試験間で同程度であった。

## 表 2.7.3.3-20　ベースラインの自己抗体、補体、その他のバイオマーカー：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 | 合計 N=29 | プラセボ sc 群 N=61 | 200 mg sc 群 N=111 | 合計 N=172 | プラセボ sc 群 N=280 | 200 mg sc 群 N=556 | 合計 N=836 |
| 抗 dsDNA 抗体（IU/mL）, n | 16 | 13 | 29 | 61 | 111 | 172 | 280 | 556 | 836 |
| 陰性 | 6 (37.5) | 3 (23.1) | 9 (31.0) | 16 (26.2) | 21 (18.9) | 37 (21.5) | 87 (31.1) | 152 (27.3) | 239 (28.6) |
| 陽性（30 IU/mL 以上） | 10 (62.5) | 10 (76.9) | 20 (69.0) | 45 (73.8) | 90 (81.1) | 135 (78.5) | 193 (68.9) | 404 (72.7) | 597 (71.4) |
| 平均値（SD） | 208.1 (246.10) | 228.8 (241.44) | 218.5 (237.52) | 494.4 (903.52) | 685.1 (1880.08) | 621.5 (1619.83) | 515.7 (977.24) | 629.4 (1588.16) | 592.6 (1419.85) |
| ANA[1], n | 16 | 13 | 29 | 61 | 111 | 172 | 280 | 555 | 835 |
| 陰性 | 1 (6.3) | 1 (7.7) | 2 (6.9) | 2 (3.3) | 15 (13.5) | 17 (9.9) | 26 (9.3) | 63 (11.4) | 89 (10.7) |
| 陽性（80 倍以上） | 15 (93.8) | 12 (92.3) | 27 (93.1) | 59 (96.7) | 96 (86.5) | 155 (90.1) | 254 (90.7) | 492 (88.6) | 746 (89.3) |
| 平均値（SD） | 656.0 (478.28) | 880.0 (508.26) | 755.6 (495.31) | 646.8 (511.45) | 716.7 (514.93) | 690.1 (513.07) | 621.7 (506.83) | 643.6 (500.51) | 636.1 (502.44) |
| aCL[2], n | 16 | 13 | 29 | 61 | 111 | 172 | 279 | 553 | 832 |
| 陰性 | 16 (100.0) | 13 (100.0) | 29 (100.0) | 57 (93.4) | 101 (91.0) | 158 (91.9) | 241 (86.4) | 459 (83.0) | 700 (84.1) |
| 陽性 | 0 | 0 | 0 | 4 (6.6) | 10 (9.0) | 14 (8.1) | 38 (13.6) | 94 (17.0) | 132 (15.9) |
| 抗 dsDNA 抗体及び/又は ANA 陽性 [3], n | 16 | 13 | 29 | 61 | 111 | 172 | 280 | 556 | 836 |
| No | 0 | 1 (7.7) | 1 (3.4) | 1 (1.6) | 5 (4.5) | 6 (3.5) | 10 (3.6) | 25 (4.5) | 35 (4.2) |
| Yes | 16 (100.0) | 12 (92.3) | 28 (96.6) | 60 (98.4) | 106 (95.5) | 166 (96.5) | 270 (96.4) | 531 (95.5) | 801 (95.8) |
| 補体（C3）(mg/dL), n | 16 | 13 | 29 | - | - | - | 280 | 556 | 836 |
| 平均値（SD） | 88.000 (29.8329) | 78.000 (27.6436) | 83.517 (28.8080) | - (-) | - (-) | - (-) | 98.886 (33.2761) | 97.820 (31.1538) | 98.177 (31.8644) |
| 低値 (90 mg/dL 未満) | 10 (62.5) | 8 (61.5) | 18 (62.1) | - (-) | - (-) | - (-) | 111 (39.6) | 245 (44.1) | 356 (42.6) |
| 補体（C4）(mg/dL), n | 16 | 13 | 29 | - | - | - | 280 | 556 | 836 |
| 平均値（SD） | 15.688 (8.3484) | 9.846 (4.8278) | 13.069 (7.4878) | - (-) | - (-) | - (-) | 16.164 (8.6174) | 16.225 (9.2328) | 16.205 (9.0262) |
| 低値 (10 mg/dL 未満) | 4 (25.0) | 7 (53.8) | 11 (37.9) | - (-) | - (-) | - (-) | 71 (25.4) | 146 (26.3) | 217 (26.0) |
| BLyS (ng/mL)[4], n | 15 | 13 | 28 | - | - | - | 259 | 504 | 763 |
| 平均値（SD） | 1.711 (0.7792) | 1.524 (0.6021) | 1.624 (0.6964) | - (-) | - (-) | - (-) | 1.797 (1.3130) | 1.775 (1.4522) | 1.782 (1.4057) |

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 1.19, Table 1.20, Table 1.1905, Table 1001.19, Table 1001.20

1. ANA 力価は個々の被験者の最大値
2. aCL-IgG、aCL-IgA 又は aCL-IgM のいずれかが陽性であれば、aCL 陽性とした。
3. ANA 力価 80 倍以上及び／又は抗 dsDNA 抗体 30 IU/mL 以上
4. BLyS 濃度の要約統計量の算出において検出限界以下の患者は除いた。

## 表 2.7.3.3-21　ベースラインの自己抗体、補体、その他のバイオマーカー：BEL110751+BEL110752 試験併合、BEL113750 試験（MITT 集団）

| | BEL113750 | | | | | | BEL110751+BEL110752 併合 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 日本人 | | | 全体（北東アジア人） | | | | |
| | プラセボ iv 群 N=21 | 10 mg/kg-iv 群 N=39 | 合計 N=60 | プラセボ iv 群 N=235 | 10 mg/kg-iv 群 N=470 | 合計 N=705 | プラセボ iv 群 N=562 | 10 mg/kg-iv 群 N=563 |
| 抗 dsDNA 抗体 [1], n | 21 | 39 | 60 | 235 | 470 | 705 | 562 | 563 |
| 陰性, n (%) | 2 (9.5) | 7 (17.9) | 9 (15.0) | 49 (20.9) | 85 (18.1) | 134 (19.0) | 183 (32.6) | 166 (29.5) |
| 陽性, n (%) | 19 (90.5) | 32 (82.1) | 51 (85.0) | 186 (79.1) | 385 (81.9) | 571 (81.0) | 379 (67.4) | 397 (70.5) |
| 中央値 (範囲)[2] (IU/mL) | 119.0 (32, 1975) | 101.5 (41, 665) | 112.0 (32, 1975) | 148.5 (31, 3648) | 140.0 (31, 15001) | 142.0 (31, 15001) | 192.00 (31.00, 201.00) | 165.00 (32.00, 201.00) |
| ANA[1], n | 21 | 39 | 60 | 235 | 470 | 705 | 562 | 563 |
| 陰性, n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.1) | 45 (8.0) | 42 (7.5) |
| 陽性, n (%) | 21 (100.0) | 39 (100.0) | 60 (100.0) | 234 (99.6) | 470 (100.0) | 704 (99.9) | 517 (92.0)[3] | 521 (92.5)[3] |
| 平均値 (SD)[4] | 10.827 (3.9462) | 9.694 (4.0918) | 10.090 (4.0447) | 14.112 (5.9339) | 13.936 (6.0446) | 13.994 (6.0044) | 858.72 (479.47) | 852.44 (483.98) |
| 抗 dsDNA 抗体及び／又は ANA 陽性 [1], n | 21 | 39 | 60 | 235 | 470 | 705 | 562 | 563 |
| No, n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.1) | 17 (3.0) | 18 (3.2) |
| Yes, n (%) | 21 (100.0) | 39 (100.0) | 60 (100.0) | 234 (99.6) | 470 (100.0) | 704 (99.9) | 545 (97.0) | 545 (96.8) |
| 補体 (C3), n | 21 | 39 | 60 | 235 | 470 | 705 | 562 | 563 |
| 平均値 (SD) (mg/dL) | 71.3 (24.84) | 66.6 (20.46) | 68.2 (22.00) | 78.5 (25.49) | 77.8 (23.92) | 78.0 (24.44) | 94.747 (30.823)[5] | 94.440 (32.420)[5] |
| 補体 (C4), n | 21 | 39 | 60 | 235 | 470 | 705 | 562 | 563 |
| 平均値 (SD) (mg/dL) | 10.4 (4.59) | 11.4 (6.50) | 11.1 (5.88) | 14.7 (9.94) | 14.5 (8.05) | 14.6 (8.72) | 16.12 (9.46) | 15.87 (9.84) |
| BLyS, n | 21 | 39 | 60 | 232 | 469 | 701 | 554 | 553 |
| 定量下限超, n (%) | 21 (100.0) | 39 (100.0) | 60 (100.0) | 232 (100.0) | 469 (100.0) | 701 (100.0) | 541 (97.7) | 544 (98.4) |
| 平均値 (SD) (ng/mL) | 1.919 (1.1775) | 2.175 (1.4792) | 2.085 (1.3763) | 1.076 (0.8388) | 1.157 (1.1843) | 1.130 (1.0823) | 1.77 (1.51) | 1.79 (2.27) |

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

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

#### 2.7.3.3.1.4.3. B 細胞サブセット

皮下投与及び静脈内投与の第 III 相試験（BEL110751、BEL113750 試験）におけるベースラインの B 細胞サブセットを表 2.7.3.3-22 及び表 2.7.3.3-23 に示す。なお、静脈内投与の BEL113750 試験では、B 細胞サブセットを測定したのは日本の被験者のみであった。

**皮下投与試験**

BEL112341 試験の全体集団において、ベースラインの 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）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（表 2.7.3.3-22）。一方、日本人集団では全体集団と比べて全般的に B 細胞数が少なかった。

**静脈内投与試験**

静脈内投与試験でも、ベースラインのほとんどの B 細胞数（CD19+、CD20+、ナイーブ及びメモリー）は、BEL110751 試験と比べて BEL113750 試験の日本人集団の方が少なかった（表 2.7.3.3-23）。

## 表 2.7.3.3-22　ベースラインの B 細胞サブセット：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 | 合計 N=29 | プラセボ sc 群 N=61 | 200 mg-sc 群 N=111 | 合計 | プラセボ sc 群 N=280 | 200 mg-sc 群 N=556 | 合計 N=836 |
| CD19 (/μL), n | 16 | 13 | 29 | 60 | 110 | - | 274 | 547 | 821 |
| 平均値（SD） | 106.5 (117.07) | 118.3 (93.47) | 111.8 (105.46) | 131.5 (121.68) | 136.3 (137.95) | - (-) | 170.9 (203.49) | 158.6 (151.64) | 162.7 (170.68) |
| 中央値 | 70.5 | 87.0 | 76.0 | 81.0 | 91.5 | - | 105.0 | 113.0 | 110.0 |
| 25%点, 75%点 | 33.0, 105.0 | 50.0, 172.0 | 36.0, 149.0 | 42.5, 188.5 | 46.0, 185.0 | -, - | 56.0, 209.0 | 62.0, 200.0 | 62.0, 201.0 |
| 範囲 | 13, 417 | 20, 327 | 13, 417 | 12, 447 | 4, 821 | -, - | 4, 1532 | 4, 1189 | 4, 1532 |
| CD20 (/μL), n | 16 | 13 | 29 | 60 | 108 | - | 272 | 539 | 811 |
| 平均値（SD） | 103.9 (116.54) | 112.3 (93.40) | 107.7 (105.04) | 124.6 (119.13) | 130.3 (134.93) | - (-) | 165.0 (201.97) | 153.8 (150.88) | 157.6 (169.70) |
| 中央値 | 68.5 | 72.0 | 72.0 | 74.5 | 84.0 | - | 99 | 109 | 106 |
| 25%点, 75%点 | 31.5, 102.0 | 48.0, 169.0 | 33.0, 142.0 | 39.5, 179.5 | 45.0, 178.0 | -, - | 53.0, 204.0 | 58.0, 194.0 | 56.0, 196.0 |
| 範囲 | 12, 413 | 13, 324 | 12, 413 | 11, 443 | 9, 813 | -, - | 7, 1517 | 4, 1177 | 4, 1517 |
| ナイーブ CD19+CD20+CD27- (/μL), n | 16 | 13 | 29 | 60 | 108 | - | 272 | 539 | 811 |
| 平均値（SD） | 91.7 (106.06) | 97.5 (89.48) | 94.3 (97.29) | 105.8 (104.55) | 111.1 (123.47) | - (-) | 137.9 (166.13) | 132.0 (138.04) | 134.0 (147.98) |
| 中央値 | 61.0 | 62.0 | 62.0 | 64.5 | 70.5 | - | 81 | 93 | 89 |
| 25%点, 75%点 | 28.5, 90.0 | 44.0, 129.0 | 30.0, 122.0 | 33.0, 144.5 | 34.5, 152.0 | -, - | 40.0, 174.0 | 47.0, 165.0 | 43.0, 167.0 |
| 範囲 | 7, 400 | 6, 317 | 6, 400 | 7, 400 | 4, 772 | -, - | 5, 1379 | 3, 1130 | 3, 1379 |
| 活性化 CD19+CD20+CD69+ Normalised (COUNT/mL), n | 16 | 13 | 29 | 60 | 108 | - | 272 | 539 | 811 |
| 平均値（SD） | 71.6 (129.51) | 94.5 (87.95) | 81.8 (111.51) | 94.1 (126.10) | 93.0 (227.41) | - (-) | 222.8 (627.41) | 201.7 (492.59) | 208.8 (541.26) |
| 中央値 | 37.5 | 76.0 | 52.0 | 53.0 | 42.5 | - | 78.5 | 81.0 | 79.0 |
| 25%点, 75%点 | 20.5, 59.0 | 38.0, 120.0 | 22.0, 76.0 | 25.5, 111.5 | 18.5, 94.5 | -, - | 30.5, 200.0 | 35.0, 199.0 | 33.0, 199.0 |
| 範囲 | 0, 545 | 0, 321 | 0, 545 | 0, 569 | 0, 2256 | -, - | 0, 7775 | 0, 7916 | 0, 7916 |
| メモリーCD19+CD20+CD27+ (/μL), n | 16 | 13 | 29 | 60 | 108 | - | 272 | 539 | 811 |
| 平均値（SD） | 12.1 (16.48) | 14.8 (12.67) | 13.3 (14.70) | 18.9 (21.50) | 19.3 (18.53) | - (-) | 27.3 (57.20) | 22.0 (24.31) | 23.8 (38.64) |
| 中央値 | 7.5 | 7.0 | 7.0 | 11.5 | 14.0 | - | 14.0 | 14.0 | 14.0 |
| 25%点, 75%点 | 3.5, 13.0 | 6.0, 19.0 | 5.0, 14.0 | 5.5, 24.5 | 7.0, 26.0 | -, - | 7.0, 29.5 | 7.0, 28.0 | 7.0, 29.0 |
| 範囲 | 2, 70 | 4, 40 | 2, 70 | 2, 130 | 1, 113 | -, - | 1, 721 | 1, 192 | 1, 721 |

| | 日本人 | | | アジア | | | 全体 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ sc 群 N=16 | 200 mg-sc 群 N=13 | 合計 N=29 | プラセボ sc 群 N=61 | 200 mg-sc 群 N=111 | 合計 | プラセボ sc 群 N=280 | 200 mg-sc 群 N=556 | 合計 N=836 |
| 形質細胞様細胞 CD19+CD20+CD138+ Normalised (COUNT/mL), n | 16 | 13 | 29 | 60 | 108 | - | 272 | 539 | 811 |
| 平均値（SD） | 183.4 (435.37) | 54.1 (58.66) | 125.4 (327.57) | 134.0 (272.58) | 114.9 (244.66) | - (-) | 126.1 (217.58) | 123.6 (214.69) | 124.4 (215.54) |
| 中央値 | 22.0 | 32.0 | 24.0 | 45.0 | 35.5 | - | 53.5 | 53.0 | 53.0 |
| 25%点, 75%点 | 15.0, 71.0 | 13.0, 76.0 | 14.0, 76.0 | 18.0, 136.5 | 10.0, 109.5 | -, - | 20.5, 131.5 | 19.0, 126.0 | 20.0, 127.0 |
| 範囲 | 0, 1698 | 0, 199 | 0, 1698 | 0, 1698 | 0, 1585 | -, - | 0, 1698 | 0, 1830 | 0, 1830 |
| 形質細胞 CD19+CD20-CD138+ Normalised (COUNT/mL), n | 16 | 13 | 29 | 60 | 108 | - | 272 | 539 | 811 |
| 平均値（SD） | 176.7 (138.12) | 385.2 (526.12) | 270.2 (374.15) | 393.4 (415.98) | 442.7 (613.17) | - (-) | 391.0 (562.96) | 435.8 (750.22) | 420.8 (693.05) |
| 中央値 | 126.0 | 197.0 | 138.0 | 257.0 | 218.0 | - | 200.5 | 206.0 | 203.0 |
| 25%点, 75%点 | 62.5, 295.5 | 72.0, 299.0 | 69.0, 299.0 | 121.0, 545.5 | 94.0, 522.5 | -, - | 67.5, 508.5 | 67.0, 502.0 | 67.0, 505.0 |
| 範囲 | 0, 430 | 0, 1780 | 0, 1780 | 0, 2213 | 0, 3881 | -, - | 0, 4604 | 0, 10899 | 0, 10899 |
| SLE サブセット CD19+CD38b+CD27b+ Lymph Normalised (COUNT/mL), n | 16 | 13 | 29 | 60 | 108 | - | 272 | 539 | 811 |
| 平均値（SD） | 1411.6 (1005.44) | 3625.9 (3549.91) | 2404.2 (2682.98) | 4150.2 (4889.28) | 4111.2 (4856.65) | - (-) | 3359.9 (4421.64) | 3241.0 (4717.10) | 3280.8 (4617.72) |
| 中央値 | 1202.0 | 1749.0 | 1230.0 | 2086.0 | 2314.0 | - | 1747.5 | 1697.0 | 1732.0 |
| 25%点, 75%点 | 744.5, 1779.5 | 957.0, 4401.0 | 918.0, 2729.0 | 1061.0, 4883.0 | 970.0, 4753.0 | -, - | 689.5, 4086.5 | 740.0, 3842.0 | 738.0, 3926.0 |
| 範囲 | 275, 4260 | 882, 11171 | 275, 11171 | 123, 23272 | 99, 27014 | -, - | 12, 26718 | 0, 46972 | 0, 46972 |
| Transitional B 細胞 CD19+CD24b+CD38b+CD27- Normalised (COUNT/mL), n | 15 | 13 | 28 | 59 | 108 | - | 267 | 532 | 799 |
| 平均値（SD） | 4945.5 (8497.33) | 4472.1 (3014.12) | 4725.7 (6444.76) | 5303.9 (9404.81) | 4484.8 (8866.84) | - (-) | 7071.9 (13897.38) | 7722.7 (14474.71) | 7505.2 (14278.97) |
| 中央値 | 1313.0 | 4046.0 | 3078.0 | 1416.0 | 1762.0 | - | 2205.0 | 2817.5 | 2558.0 |
| 25%点, 75%点 | 653.0, 5291.0 | 2617.0, 7042.0 | 754.0, 6166.5 | 402.0, 6017.0 | 622.0, 5018.0 | -, - | 614.0, 7239.0 | 756.5, 8262.0 | 681.0, 7936.0 |
| 範囲 | 222, 31390 | 25, 9986 | 25, 31390 | 17, 53193 | 12, 81051 | -, - | 0, 124604 | 0, 182776 | 0, 182776 |

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 1.21, Table 104.1505, Table 1001.21

注： Normalised (COUNT/mL) = (cell event count)/(CD19+ event count)*(CD19+ count/μL)*1000.

## 表 2.7.3.3-23　ベースラインの B 細胞サブセット：BEL110751、BEL113750 試験（MITT 集団）

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

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

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

#### 2.7.3.3.1.5. スクリーニング時の層別因子

皮下投与及び静脈内投与試験のスクリーニング時の層別因子による内訳を、表 2.7.3.3-24 及び表 2.7.3.3-25 に示す。

**皮下投与試験**

BEL112341 試験では、無作為化時の層別因子として 3 つ、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 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）を用いて割付けたが、これらの層別化は国毎に行われなかった。これらの層別因子について、全体集団では両群間で均衡していたが、日本人集団では補体と SELENA SLEDAI スコアに偏りがみられ、特に SELENA SLEDAI スコアでは顕著であった（表 2.7.3.3-24）。

**静脈内投与試験**

BEL110752 及び BEL110751 試験では、スクリーニング時の SELENA SLEDAI スコア（6～9 点 vs. 10 点以上）を層別因子としたが、補体及び国は層別因子としなかった。BEL113750 試験では、スクリーニング時に 3 つの層別因子［SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs 10 点以上）、補体（C3 及び／又は C4 低値 vs C3 と C4 いずれも低値でない）、及び国（日本、中国又は韓国）］で被験者を割り付けた。各試験の組入れ基準（SELENA SLEDAI スコアの基準点が BEL110752 及び BEL110751 試験では 6 点以上、BEL113750 試験では 8 点以上）を反映して、SELENA SLEDAI スコア 9 点以下の被験者の割合は BEL113750 試験（日本人集団 35.0%、全体集団 41.1%）と比べて BEL110751+BEL110752 試験併合集団（47.8%）の方がやや高かった。

## 表 2.7.3.3-24　スクリーニング時の層別因子による内訳：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<br>N=16<br>n (%) | 200 mg-sc 群<br>N=13<br>n (%) | 合計<br>N=29<br>n (%) | プラセボ sc 群<br>N=61<br>n (%) | 200 mg-sc 群<br>N=111<br>n (%) | 合計<br>N=172<br>n (%) | プラセボ sc 群<br>N=280<br>n (%) | 200 mg-sc 群<br>N=556<br>n (%) | 合計<br>N=836<br>n (%) |
| SELENA SLEDAI スコア | | | | | | | | | |
| 9 点以下 | 4 (25.0) | 8 (61.5) | 12 (41.4) | 23 (37.7) | 45 (40.5) | 68 (39.5) | 112 (40.0) | 204 (36.7) | 316 (37.8) |
| 10 点以上 | 12 (75.0) | 5 (38.5) | 17 (58.6) | 38 (62.3) | 66 (59.5) | 104 (60.5) | 168 (60.0) | 352 (63.3) | 520 (62.2) |
| 補体 | | | | | | | | | |
| C3 及び／又は C4 低値 [1] | 10 (62.5) | 10 (76.9) | 20 (69.0) | 39 (63.9) | 64 (57.7) | 103 (59.9) | 126 (45.0) | 271 (48.7) | 397 (47.5) |
| C3 と C4 いずれも低値でない | 6 (37.5) | 3 (23.1) | 9 (31.0) | 22 (36.1) | 47 (42.3) | 69 (40.1) | 154 (55.0) | 285 (51.3) | 439 (52.5) |
| 人種 | | | | | | | | | |
| 黒人 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 33 (11.8) | 59 (10.6) | 92 (11.0) |
| その他 | 16 (100.0) | 13 (100.0) | 29 (100.0) | 61 (100.0) | 111 (100.0) | 172 (100.0) | 247 (88.2) | 497 (89.4) | 744 (89.0) |

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 1.13, Table 1.1305, Table 1001.13

1. C3 低値：90 mg/dL 未満、C4 低値：10 mg/dL 未満

## 表 2.7.3.3-25　スクリーニング時の層別因子による内訳：BEL110751+BEL110752 併合、BEL113750 試験（MITT 集団）

| | BEL113750 | | | | | | BEL110751+BEL110752 併合 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 日本人 | | | 全体（北東アジア人） | | | | |
| | プラセボ iv 群<br>N=21<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=39<br>n (%) | 合計<br>N=60<br>n (%) | プラセボ iv 群<br>N=226<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=451<br>n (%) | 合計<br>N=677<br>n (%) | プラセボ iv 群<br>N=562<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=563<br>n (%) |
| SELENA SLEDAI スコア | | | | | | | | |
| 9 点以下 | 7 (33.3) | 14 (35.9) | 21 (35.0) | 85 (37.6) | 193 (42.8) | 278 (41.1) | 264 (47.0) | 271 (48.1) |
| 10 点以上 | 14 (66.7) | 25 (64.1) | 39 (65.0) | 141 (62.4) | 258 (57.2) | 399 (58.9) | 298 (53.0) | 292 (51.9) |
| 尿蛋白 | | | | | | | | |
| 2 g/24 hr 未満 | - | - | - | - | - | - | 528 (94.0) | 527 (93.6) |
| 2 g/24 hr 以上 | - | - | - | - | - | - | 34 (6.0) | 36 (6.4) |
| 人種 | | | | | | | | |
| AIA | - | - | - | - | - | - | 174 (31.0) | 175 (31.1) |
| その他 | - | - | - | - | - | - | 388 (69.0) | 388 (68.9) |
| 補体値 | | | | | | | | |
| C3 低値及び/又は C4 低値 [1, 2] | 17 (81.0) | 34 (87.2) | 51 (85.0) | 169 (74.8) | 320 (71.0) | 489 (72.2) | - | - |
| C3 低値又は C4 低値なし | 4 (19.0) | 5 (12.8) | 9 (15.0) | 57 (25.2) | 131 (29.0) | 188 (27.8) | - | - |
| 国 | | | | | | | | |
| 中国 | 0 | 0 | 0 | 171 (75.7) | 346 (76.7) | 517 (76.4) | - | - |
| 日本 | 21 (100.0) | 39 (100.0) | 60 (100.0) | 21 (9.3) | 39 (8.6) | 60 (8.9) | - | - |
| 韓国 | 0 | 0 | 0 | 34 (15.0) | 66 (14.6) | 100 (14.8) | - | - |

Data Source: BEL113750 CSR Table 1.13, Table 7.13, IV-ISE T8

1. C3 低値：BEL113750 (<90 mg/dL)
2. C4 低値：BEL113750 (<10 mg/dL)

#### 2.7.3.3.1.6. SLE 標準治療薬

皮下投与及び静脈内投与の第 III 相試験におけるベースライン時に使用していた SLE 標準治療薬を表 2.7.3.3-26、表 2.7.3.3-27 及び付録 表 2.7.3.6-21 に示す。

**皮下投与試験**

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（表 2.7.3.3-26）。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。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。

**静脈内投与試験**

静脈内投与の BEL110751 試験、BEL110752 試験及び BEL113750 試験でも、最も多い割合で使用されていた標準治療薬はステロイドであった（表 2.7.3.3-27）。

## 表 2.7.3.3-26　ベースラインで使用していた SLE 標準治療薬：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 | 合計 N=29 | プラセボ sc 群 N=63 | 200 mg-sc 群 N=121 | 合計 N=184 | プラセボ sc 群 N=280 | 200 mg-sc 群 N=556 | 合計 N=836 |
| ステロイド平均投与量の内訳 [1], n (%) | | | | | | | | | |
| 0 mg/日 | 1 (6.3) | 0 | 1 (3.4) | 7 (11.1) | 10 (8.3) | 17 (9.2) | 39 (13.9) | 75 (13.5) | 114 (13.6) |
| 0 mg/日超～7.5 mg/日以下 | 4 (25.0) | 5 (38.5) | 9 (31.0) | 17 (27.0) | 25 (20.7) | 42 (22.8) | 73 (26.1) | 146 (26.3) | 219 (26.2) |
| 7.5 mg/日超 | 11 (68.8) | 8 (61.5) | 19 (65.5) | 39 (61.9) | 86 (71.1) | 125 (67.9) | 168 (60.0) | 335 (60.3) | 503 (60.2) |
| ステロイド平均投与量(mg/日)[1] | | | | | | | | | |
| n | 16 | 13 | 29 | 63 | 121 | 184 | 280 | 556 | 836 |
| 平均値（SD） | 9.8 (4.42) | 7.9 (2.29) | 8.9 (3.69) | 10.6 (7.83) | 12.1 (7.28) | 11.6 (7.49) | 11.2 (9.09) | 10.8 (8.21) | 10.9 (8.51) |
| 中央値 (範囲) | 9.5 (0, 20) | 8.0 (3, 10) | 9.0 (0, 20) | 10.0 (0, 40) | 10.0 (0, 30) | 10.0 (0, 40) | 10.0 (0, 40) | 10.0 (0, 40) | 10.0 (0, 40) |
| SLE 標準治療薬の使用割合, n (%) | | | | | | | | | |
| ステロイド | 15 (93.8) | 13 (100.0) | 28 (96.6) | 56 (88.9) | 111 (91.7) | 167 (90.8) | 241 (86.1) | 481 (86.5) | 722 (86.4) |
| 抗マラリア薬 | 1 (6.3) | 0 | 1 (3.4) | 35 (55.6) | 78 (64.5) | 113 (61.4) | 189 (67.5) | 391 (70.3) | 580 (69.4) |
| 免疫抑制剤 | 13 (81.3) | 11 (84.6) | 24 (82.8) | 29 (46.0) | 49 (40.5) | 78 (42.4) | 137 (48.9) | 244 (43.9) | 381 (45.6) |
| アスピリン | 0 | 1 (7.7) | 1 (3.4) | 8 (12.7) | 12 (9.9) | 20 (10.9) | 45 (16.1) | 94 (16.9) | 139 (16.6) |
| 非ステロイド性抗炎症薬（NSAID） | 5 (31.3) | 5 (38.5) | 10 (34.5) | 16 (25.4) | 24 (19.8) | 40 (21.7) | 72 (25.7) | 124 (22.3) | 196 (23.4) |

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 1.24, Table 1.44, Table 1001.24

1. ステロイドの 1 日投与量は Prednisone 換算した。

**表 2.7.3.3-27　ベースラインで使用していた SLE 標準治療薬：BEL110751+BEL110752 試験併合、BEL113750 試験（MITT 集団）**

| | BEL113750 | | | | | | BEL110751+BEL110752 併合 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 日本人 | | | 北東アジア人（全体集団） | | | | |
| | プラセボ iv 群 N=21 | 10 mg/kg-iv 群 N=39 | 合計 N=60 | プラセボ iv 群 N=226 | 10 mg/kg-iv 群 N=451 | 合計 N=677 | プラセボ iv 群 N=562 | 10 mg/kg-iv 群 N=563 |
| ステロイドの平均投与量の内訳 [1], n (%) | | | | | | | | |
| 0 mg/日 | 0 | 0 | 0 | 3 (1.3) | 8 (1.8) | 11 (1.6) | 74 (13.2) | 85 (15.1) |
| 0 mg/日超～7.5 mg/日以下 | 7 (33.3) | 16 (41.0) | 23 (38.3) | 39 (17.3) | 91 (20.2) | 130 (19.2) | 170 (30.2) | 154 (27.4) |
| 7.5 mg/日超 | 14 (66.7) | 23 (59.0) | 37 (61.7) | 184 (81.4) | 352 (78.0) | 536 (79.2) | 318 (56.6) | 324 (57.5) |
| ステロイドの平均投与量(mg/日)[1], n | | | | | | | | |
| 平均値(SD) | 11.49 (6.577) | 9.83 (5.229) | 10.41 (5.737) | 17.15 (10.816) | 16.03 (10.656) | 16.41 (10.715) | 10.7 (8.5) | 10.9 (9.1) |
| SLE 標準治療薬の使用割合, n (%) | | | | | | | | |
| ステロイド | 21 (100.0) | 39 (100.0) | 60 (100.0) | 223 (98.7) | 443 (98.2) | 666 (98.4) | 488 (86.8) | 478 (84.9) |
| 抗マラリア薬 | 0 | 0 | 0 | 157 (69.5) | 320 (71.0) | 477 (70.5) | 381 (67.8) | 353 (62.7) |
| 免疫抑制剤 | 19 (90.5) | 27 (69.2) | 46 (76.7) | 146 (64.6) | 292 (64.7) | 438 (64.7) | 276 (49.1) | 271 (48.1) |

Data Source: BEL113750 CSR Table 1.23, Table 7.23, IV-ISE T22
1. ステロイドの 1 日投与量は Prednisone 換算した。

#### 2.7.3.3.2. 全有効性試験の結果の比較検討

##### 2.7.3.3.2.1. 第 III 相試験（52 週時まで）

本項では、皮下投与の第 III 相試験（BEL112341 試験）の 52 週間二重盲検期にみられたベリムマブ 200 mg 皮下投与時の有効性成績について、静脈内投与の海外第 III 相試験（BEL110751、BEL110752 試験）及び日本人を含む北東アジア国際共同第 III 相試験（BEL113750 試験）の 52 週時までのベリムマブ 10 mg/kg の有効性成績と比較する。

###### 2.7.3.3.2.1.1. 52 週時の SRI レスポンダー率

皮下投与及び静脈内投与の全ての第 III 相試験で主要評価項目とした 52 週時の SRI レスポンダー率について、主要解析の結果、感度分析の結果、その他 SRI に関連する解析（Post-hoc 解析含む）の結果を述べる。

###### 2.7.3.3.2.1.1.1. 主要解析

**皮下投与試験**

BEL112341 試験で主要評価項目とした 52 週時の SRI レスポンダーに関する主要な解析結果を表 2.7.3.3-28 に示す。

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%）ではプラセボ sc 群（48.4%）に比べて有意に高く（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。

一方、日本人集団では、52 週時の SRI レスポンダー率はベリムマブ 200 mg-sc 群（53.8%）よりプラセボ sc 群（75.0%）で高い割合を示した。しかし、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。

**表 2.7.3.3-28 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
1. 全体集団（ITT 集団）のうち 3 例（プラセボ sc 群 1 例、ベリムマブ 200 mg-sc 群 2 例）がベースラインの PGA 評価がなかったため、SRI レスポンダーの評価に含めなかった。

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）。

**静脈内投与試験**

前述の BEL112341 試験の 52 週時 SRI レスポンダー率におけるベリムマブ 200 mg-sc 群のプラセボ sc 群に対するオッズ比は、静脈内投与の BEL110751 及び BEL110752 試験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と同程度であった（表 2.7.3.3-29）。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 群のプラセボ iv 群に対する優越性が検証されている（オッズ比 1.99、p=0.0001）（表 2.7.3.3-30）。BEL112341 試験の日本人集団ではプラセボ sc 群の SRI レスポンダー率がベリムマブ 200 mg-sc 群よりも数値的に高かったが、国毎に層別化した BEL113570 試験の日本人集団では、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 群に比べて高く（未調整オッズ比 2.57、95%信頼区間：0.78～8.47）であり、全体集団と一致した結果が得られた。

**表 2.7.3.3-29　52 週時の SRI レスポンダー率：BEL110751 及び BEL110752 試験（MITT 集団）**

| | BEL110751 | | BEL110752 | | 併合 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ iv 群 N=275 | 10 mg/kg-iv 群 N=273 | プラセボ iv 群 N=287 | 10 mg/kg-iv 群 N=290 | プラセボ iv 群 N=562 | 10 mg/kg-iv 群 N=563 |
| SRI レスポンダー, n (%) | 92 (33.5) | 118 (43.2) | 125 (43.6) | 167 (57.6) | 218 (38.8) | 285 (50.6) |
| プラセボ iv 群との差, % | - | 9.77 | - | 14.03 | - | 11.83 |
| プラセボ iv 群とのオッズ比(95%CI)[1] | - | 1.54 (1.08, 2.19) | - | 1.83 (1.30, 2.59) | - | 1.68 (1.32, 2.15) |
| p 値 [1] | - | 0.0167 | - | 0.0006 | - | <0.0001 |
| 試験間相互作用の p 値 [2] | - | - | - | - | - | 0.5579 |

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

注: Dropout = failure 解析

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

1. ベリムマブの各用量群とプラセボ iv 群を比較したロジスティック回帰分析。個々の試験の共変量は、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、ベースラインの尿蛋白（2 g/24 hr 未満 vs. 2 g/24 hr 以上）及び人種（AIA vs. その他）を含めた。併合解析の共変量には、試験も加えた。

2. 脚注 1 のモデルに治療と試験との交互作用を加えた回帰分析。

**表 2.7.3.3-30　　52 週時の SRI レスポンダー率：BEL113750 試験（MITT 集団）**

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

Data Source: BEL113750 CSR Table 2.01, Table 8.03

1. SELENA SLEDAI スコアがベースラインに 4 点未満の被験者は SRI レスポンダーとなる可能性がないため解析から除外した。また、ベースライン時に PGA スコアがなかった 2 例（各群 1 例）も除外した。

2. 投与群、国、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、ベースラインの補体値（C3 及び/又は C4 低値 vs. C3 及び/又は C4 低値なし）を共変量として、ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群を比較したロジスティック回帰分析。日本人集団では、投与群のみを独立変数とした。

### 2.7.3.3.2.1.1.2.　　感度分析

**皮下投与試験**

BEL112341 試験の主要評価項目について、事前に規定した種々の感度分析を実施した。52 週時の SRI レスポンダー率は、共変量で未調整の解析、LOCF 法での解析、Completers 集団を対象とした解析、PP 集団を対象とした解析、SLEDAI 2K に基づく解析（SELENA SLEDAI の蛋白尿に関する規則のかわりに SLEDAI 2K の蛋白尿規則に基づく）のいずれにおいても、ベリムマブ 200 mg-sc 群ではプラセボ sc 群と比較して統計学的に有意に高かった（p=0.0004、p=0.0039、p=0.0185、p=0.0003、p<0.0001）。

**表 2.7.3.3-31　　52 週時の SRI レスポンダー率の感度分析**
**：BEL112341 試験（二重盲検期、ITT 集団）**

| | プラセボ sc 群 N=280 | 200 mg-sc 群 N=556 |
|---|---|---|
| SRI レスポンダー（共変量で未調整）（ITT 集団）[1], n/n (%) | 135/279 (48.4) | 340/554 (61.4) |
| プラセボ sc 群との差, % | - | 12.98 |
| プラセボ sc 群とのオッズ比（95%CI）[2] | - | 1.69 (1.27, 2.27) |
| p 値 [2] | - | 0.0004 |
| SRI レスポンダー（LOCF 解析、共変量で調整）（ITT 集団）[1], n/n (%) | 152/279 (54.5) | 362/554 (65.3) |
| プラセボ sc 群との差, % | - | 10.86 |
| プラセボ sc 群とのオッズ比（95%CI）[3] | - | 1.56 (1.15, 2.10) |
| p 値 [3] | - | 0.0039 |
| SRI レスポンダー（完了例を対象とした解析、共変量で調整）（Completers 集団）[4], n/n (%) | 135/214 (63.1) | 337/462 (72.9) |
| プラセボ sc 群との差, % | - | 9.86 |
| プラセボ sc 群とのオッズ比（95%CI）[3] | - | 1.54 (1.07, 2.20) |
| p 値 [3] | - | 0.0185 |
| SRI レスポンダー（Per-protocol 解析、共変量で調整）（PP 集団）[5], n/n (%) | 129/267 (48.3) | 322/520 (61.9) |
| プラセボ sc 群との差, % | - | 13.61 |
| プラセボ sc 群とのオッズ比（95%CI）[3] | - | 1.75 (1.29, 2.37) |
| p 値 [3] | - | 0.0003 |

| | プラセボ sc 群<br>N=280 | 200 mg-sc 群<br>N=556 |
|---|---|---|
| SLEDAI 2K（ITT 集団）, n/n (%) | 130/279 (46.6) | 342/554 (61.7) |
| プラセボ sc 群との差, % | - | 15.14 |
| プラセボ sc 群とのオッズ比（95%CI）[3] | - | 1.83 (1.36, 2.46) |
| p 値 [3] | - | <0.0001 |

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 2.5, Table 2.6, Table 2.7, Table 2.8, Table 2.9
1. 全体集団（ITT 集団）のうち 3 例（プラセボ sc 群 1 例、ベリムマブ 200 mg-sc 群 2 例）がベースラインの PGA 評価がなかったため、SRI レスポンダーの評価に含めなかった。
2. オッズ比（95%CI）及び p 値は、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（共変量で調整せず）。
3. 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。
4. プラセボ sc 群の 1 例がベースラインの PGA 評価がなかったため、SRI レスポンダーの評価に含めなかった。
5. ベリムマブ 200 mg-sc 群の 1 例がベースラインの PGA 評価がなかったため、SRI レスポンダーの評価に含めなかった。

また、52 週時の SRI レスポンダー率について、主要解析でロジスティック回帰モデルの共変量の 1 つとして用いたベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）を、連続変数及びより細かいカテゴリカル変数（9 点以下 vs. 10～12 点 vs. 13～15 点 vs. 16 点以上）に変えて、Post-hoc 解析を行った。その結果、いずれの解析においても、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 1.70 で主要解析と同程度であり、統計学的な有意差が示された（表 2.7.3.3-32）。

**表 2.7.3.3-32　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の共変量の SELENA SLEDAI スコアの変数を変えて実施した Post-hoc 解析：BEL112341 試験（二重盲検期、ITT 集団）**

| | プラセボ sc 群<br>N=280 | 200 mg-sc 群<br>N=556 |
|---|---|---|
| SRI レスポンダー（共変量の SELENA SLEDAI スコアを連続変数とした解析）（ITT 集団）[1], n/n (%) | 135/279 (48.4) | 340/554 (61.4) |
| プラセボ sc 群との差, % | - | 12.98 |
| プラセボ sc 群とのオッズ比（95%CI）[2] | - | 1.70 (1.26, 2.29) |
| p 値 [2] | - | 0.0005 |
| SRI レスポンダー［共変量の SELENA SLEDAI スコアをより細かいカテゴリカル変数（9 点以下 vs. 10-12 点 vs. 13-15 点 vs. 16 点以上）とした解析］（ITT 集団）[1], n/n (%) | 135/279 (48.4) | 340/554 (61.4) |
| プラセボ sc 群との差, % | - | 12.98 |
| プラセボ sc 群とのオッズ比（95%CI）[3] | - | 1.70 (1.26, 2.30) |
| p 値 [3] | - | 0.0005 |

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 10002.01, Table 10002.02
1. 全体集団（ITT 集団）のうち 3 例（プラセボ sc 群 1 例、ベリムマブ 200 mg-sc 群 2 例）がベースラインの PGA 評価がなかったため、SRI レスポンダーの評価に含めなかった。
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（連続変数）、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。
3. 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. 10-12 点 vs. 13-15 点 vs. 16 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。

#### 2.7.3.3.2.1.1.3. Tipping point analysis による感度分析

**皮下投与試験**

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。

全体集団における Tipping point analysis による感度分析の結果（Observed、LOCF 法）を図 2.7.3.3-1 に示す。中止例においても 52 週時点にはプラセボ sc 群におけるレスポンダー率（63.3%）の範囲内で SRI レスポンダーとなっていたと仮定すると、レスポンダー率の群間差は 8.4%となり、群間差の検定結果は p=0.0134 で有意となる。このシナリオは図 2.7.3.3-1 の黒い直線が交わる点によって表される。Tipping point analysis に合致していたとすると、ベリムマブ 200 mg-sc 群の中止例ではプラセボ sc 群の中止例よりも 52 週時の SRI レスポンダー率が低くなっているはずである。ベリムマブ 200 mg-sc 群の中止例で妥当と思われるレスポンダー率がプラセボ sc 群の中止例でのレスポンダー率よりも著しく低いはずはなく、同様にプラセボ sc 群の中止例で妥当と思われるレスポンダー率がベリムマブ 200 mg-sc 群の中止例でのレスポンダー率より著しく高いはずもない。従って、中止例を含む Treatment failure をノンレスポンダーとする欠測値の取り扱いにより得られた主要評価項目における全般的に良好な結論について、頑健性が高いことが示された。

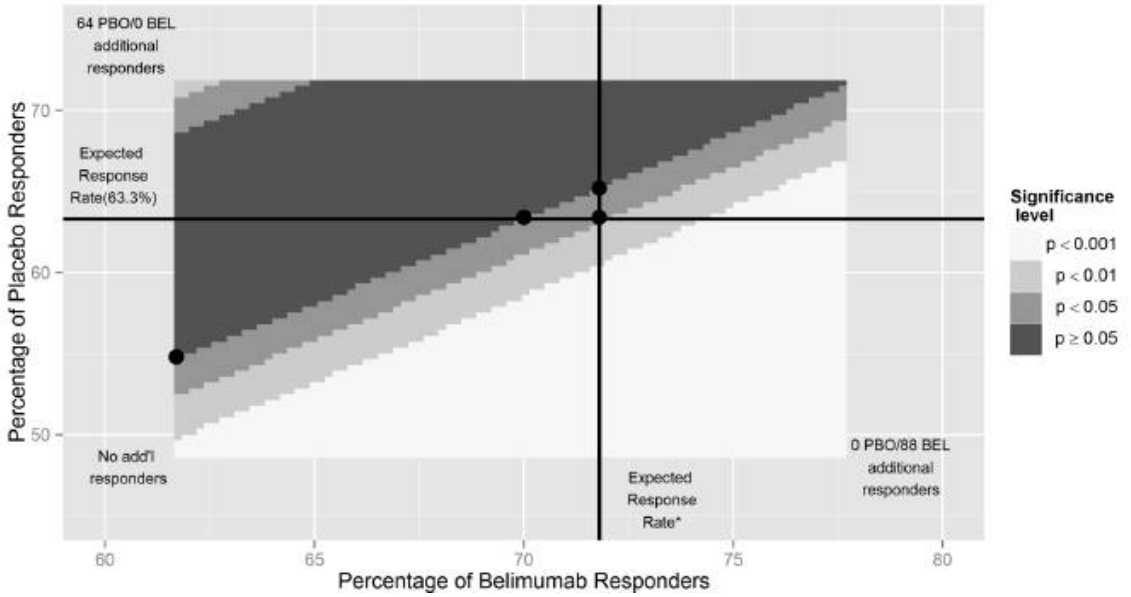



**図 2.7.3.3-1 52 週時の SRI レスポンダー率の Tipping point analysis による感度分析：BEL112341 試験（二重盲検期、Observed、LOCF、ITT 集団）**

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Figure 102.81
*Belimumab response rate: 342/466 (73.4%) observed+ 63.3% for dropouts based on placebo response rate = 71.8% overall.
BEL=ベリムマブ 200 mg-sc 群、PBO=プラセボ sc 群

#### 2.7.3.3.2.1.1.4. SELENA SLEDAI スコアの改善幅を 5～8 点として評価する SRI レスポンダー感度分析（SRI5、SRI6、SRI7、SRI8）

**皮下投与試験**

BEL112341 試験において、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）を表 2.7.3.3-33 に示す。

全体集団において、52 週時の SRI5、SRI6、SRI7、SRI8 レスポンダー率は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。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する傾向がみられた。

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）に比べて小さくなった。SRI7 及び SRI8 レスポンスではベリムマブ 200 mg-sc 群の方がプラセボ sc 群に比べレスポンダー率は高く、全体集団と一致した結果が得られた。

**表 2.7.3.3-33　52 週時の SRI 5～8 レスポンダー**
**：BEL112341 試験（二重盲検期、ITT 集団）**

| | 日本人 | | 全体 | |
|---|---|---|---|---|
| | プラセボ sc 群<br>N=16 | 200 mg-sc 群<br>N=13 | プラセボ sc 群<br>N=280 | 200 mg-sc 群<br>N=556 |
| SRI5[1] レスポンダー, n/n (%)<br>プラセボ sc 群との差, %<br>プラセボ sc 群とのオッズ比（95% CI）[2]<br>p 値 [2] | - | - | 95/279[3] (34.1) | 283/554[3] (51.1)<br>17.03<br>2.04<br>(1.50, 2.78)<br><0.0001 |
| SRI6[1] レスポンダー, n/n (%)<br>プラセボ sc 群との差, %<br>プラセボ sc 群とのオッズ比（95% CI）[2]<br>p 値 [2] | 7/16 (43.8) | 5/13 (38.5)<br>-5.29<br>1.60<br>(0.27, 9.36)<br>0.6034 | 94/279[3] (33.7) | 274/554[3] (49.5)<br>15.77<br>1.94<br>(1.43, 2.65)<br><0.0001 |
| SRI7[1] レスポンダー, n/n (%)<br>プラセボ sc 群との差, %<br>プラセボ sc 群とのオッズ比（95% CI）[2]<br>p 値 [2] | 4/16 (25.0) | 4/13 (30.8)<br>5.77<br>5.84<br>(0.59, 57.73)<br>0.1314 | 53/279[3] (19.0) | 178/554[3] (32.1)<br>13.13<br>2.06<br>(1.43, 2.96)<br>0.0001 |
| SRI8[1] レスポンダー, n/n (%)<br>プラセボ sc 群との差, %<br>プラセボ sc 群とのオッズ比（95% CI）[2]<br>p 値 [2] | 4/16 (25.0) | 4/13 (30.8)<br>5.77<br>5.84<br>(0.59, 57.73)<br>0.1314 | 50/279[3] (17.9) | 174/554[3] (31.4)<br>13.49<br>2.15<br>(1.48, 3.11)<br><0.0001 |

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 2.11, Table 2.12, Table 2.13, Table 2.14, Table 1002.12, Table 1002.13, Table 1002.14
1. SRI5、SRI6、SRI7、SRI8 レスポンスは、「SELENA SLEDAI スコアが 5 点以上、6 点以上、7 点以上又は 8 点以上改善」かつ「PGA の悪化なし（スコアの増加が 0.3 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、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）。

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 レスポンダーの評価には含めなかった。

**静脈内投与試験**

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（表 2.7.3.3-34、付録 表 2.7.3.6-23）。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）（表 2.7.3.3-34）。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 2.7.3.3-34　52 週時の SRI 5～8 レスポンダー：BEL110751+BEL110752 試験併合、BEL113750 試験（MITT 集団）**

| | BEL113750 | | | | BEL110751+BEL110752 併合 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 日本人 | | 全体（北東アジア） | | | |
| | プラセボ iv 群 N=21 | 10 mg/kg-iv 群 N=39 | プラセボ iv 群 N=226 | 10 mg/kg-iv 群 N=451 | プラセボ iv 群 N=562 | 10 mg/kg-iv 群 N=563 |
| SRI 5[1] | | | | | | |
| SRI 5 レスポンダー, n/n (%) | - | - | 62/209 (29.7) | 185/412 (44.9) | 140/562 (24.9) | 219/563 (38.9) |
| プラセボ iv 群との差 | - | - | - | 15.24 | - | 13.99 |
| プラセボ iv 群とのオッズ比 (95%CI)[2] | - | - | - | 2.28 (1.54, 3.36) | - | 2.0 (1.59, 2.73) |
| p 値 [2] | - | - | - | <0.0001 | - | <0.0001 |
| SRI 6[1] | | | | | | |
| SRI 6 レスポンダー, n/n (%) | - | - | 62/207 (30.0) | 180/410 (43.9) | 133/562 (23.7) | 211/563 (37.5) |
| プラセボ iv 群との差 | - | - | - | 13.95 | - | 13.81 |
| プラセボ iv 群とのオッズ比 (95%CI)[2] | - | - | - | 2.14 (1.45, 3.17) | - | 2.11 (1.60, 2.78) |
| p 値 [2] | - | - | - | 0.0001 | - | <0.0001 |
| SRI 7[1] | | | | | | |
| SRI 7 レスポンダー, n/n (%) | 2/20 (10.0) | 5/36 (13.9) | 43/183 (23.5) | 119/367 (32.4) | 78/562 (13.9) | 123/563 (21.8) |
| プラセボ iv 群との差 | - | 3.89 | - | 8.93 | - | 7.97 |
| プラセボ iv 群とのオッズ比 (95%CI)[2] | - | 1.45 (0.25, 8.26) | - | 1.76 (1.13, 2.74) | - | 1.90 (1.36, 2.65) |
| p 値 [2] | - | 0.6747 | - | 0.0116 | - | 0.0002 |
| SRI 8[1] | | | | | | |
| SRI 8 レスポンダー, n/n (%) | - | - | 41/181 (22.7) | 112/363 (30.9) | 75/562 (13.3) | 118/563 (21.0) |
| プラセボ iv 群との差 | - | - | - | 8.20 | - | 7.61 |
| プラセボ iv 群とのオッズ比 (95%CI)[2] | - | - | - | 1.72 (1.10, 2.70) | - | 1.89 (1.35, 2.66) |
| p 値 [2] | - | - | - | 0.0170 | - | 0.0002 |

Data Source: IV-ISE TA25.11, TA25.12, TA25.13, TA25.14, BEL113750 CSR Table 2.15, Table 2.17, Table 2.18, Table 2.19, Table 8.15
1. SRI5、SRI6、SRI7、SRI8 レスポンスは、「SELENA SLEDAI スコアが 5 点以上、6 点以上、7 点以上又は 8 点以上改善」かつ「PGA の悪化なし（スコアの増加が 0.3 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. ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群を比較したロジスティック回帰分析。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 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。
BEL110751+BEL110752 試験併合では、共変量にベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、ベースラインの尿蛋白（2 g/24 hr 未満 vs. 2 g/24 hr 以上）及び人種（AIA vs. その他）を用いた。

#### 2.7.3.3.2.1.1.5. 52 週時の SRI の構成要素

**皮下投与試験**

BEL112341 試験における、SRI の構成要素それぞれへの 52 週時のレスポンスを表 2.7.3.3-35 に示す。

全体集団において、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 ではプラセボ sc 群と比較して統計学的に有意に高かった（p=0.0005、p=0.0061、p=0.0305）。

一方、日本人集団では、3 つの構成要素全てにおいて、ベリムマブ 200 mg-sc 群ではプラセボ sc 群より該当した被験者割合は低かった。

**表 2.7.3.3-35 52 週時の SRI 構成要素：BEL112341 試験（二重盲検期、ITT 集団）**

| | 日本人 | | 全体 | |
|---|---|---|---|---|
| | 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 |
| SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善 | | | | |
| 52 週時, n | 16 | 13 | 279 | 554 |
| レスポンダー, n (%) | 12 (75.0) | 8 (61.5) | 137 (49.1) | 345 (62.3) |
| プラセボ sc 群とのオッズ比(95%CI)[1] | - | 1.32 (0.18, 9.70) | - | 1.69 (1.26, 2.27) |
| p 値 [1] | - | 0.7863 | - | 0.0005 |
| PGA の悪化なし | | | | |
| 52 週時, n | 16 | 13 | 279 | 554 |
| レスポンダー, n (%) | 16 (100.0) | 10 (76.9) | 203 (72.8) | 450 (81.2) |
| プラセボ sc 群とのオッズ比(95%CI)[2] | - | - (-, -) | - | 1.61 (1.15, 2.27) |
| p 値 [2] | - | - | - | 0.0061 |
| BILAG で 1A/2B の悪化なし | | | | |
| 52 週時, n | 16 | 13 | 279 | 554 |
| レスポンダー, n (%) | 16 (100.0) | 9 (69.2) | 207 (74.2) | 448 (80.9) |
| プラセボ sc 群とのオッズ比(95%CI)[3] | - | - (-, -) | - | 1.46 (1.04, 2.07) |
| p 値 [3] | - | - | - | 0.0305 |

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 2.3, Table 1002.03
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. 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）。
2. ベースラインの PGA も共変量に含めた。
3. ベースラインの BILAG（1A/2B 以上 vs 1B 以下）も共変量に含めた。

**静脈内投与試験**

BEL110751 及び BEL110752 試験でも、一部の結果を除き 3 つの構成要素で 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ている（BEL110751 試験の PGA 及び BILAG で有意差なし）（表 2.7.3.3-36、付録 表 2.7.3.6-24）。また、BEL113750 試験でも 3 つの構成要素全てにおいて、全体集団（北東アジア人）では 10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群との間に有意差がみられているとともに、日本人集団でもベリムマブ 10 mg/kg-iv 群はプラセボ iv 群に比べて高く、全体集団と一致した結果がみられた（表 2.7.3.3-36）。

**表 2.7.3.3-36　52 週時の SRI 構成要素：BEL110751+BEL110752 試験併合、BEL113750 試験（MITT 集団）**

| | BEL113750 | | | | BEL110751+BEL110752 併合 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 日本人 | | 全体（北東アジア人） | | | |
| | プラセボ iv 群 N=21 | 10 mg/kg-iv 群 N=39 | プラセボ iv 群 N=226 | 10 mg/kg-iv 群 N=451 | プラセボ iv 群 N=562 | 10 mg/kg-iv 群 N=563 |
| 52 週時の評価例数, n | 20 | 39 | 217 | 446 | - | - |
| SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善, n (%) | 5 (25.0) | 19 (48.7) | 91 (41.9) | 249 (55.8) | 230 (40.9) | 297 (52.8) |
| プラセボ iv 群とのオッズ比 (95%CI)[1,2] | - | 2.85 (0.87, 9.38) | - | 2.01 (1.42, 2.86) | - | 1.68 (1.32, 2.15) |
| p 値 [1,2] | - | 0.0848 | - | <0.0001 | - | <0.0001 |
| PGA の悪化なし（スコアの増加が 0.3 点未満）, n (%) | 12 (60.0) | 33 (84.6) | 149 (68.7) | 345 (77.4) | 372 (66.2) | 420 (74.6) |
| プラセボ iv 群とのオッズ比 (95%CI) [1,2,3] | - | 3.67 (1.05, 12.77) | - | 1.57 (1.09, 2.27) | - | 1.52 (1.17, 1.97) |
| p 値 [1,2,3] | - | 0.0413 | - | 0.0149 | - | 0.0017 |
| BILAG で 1A/2B の悪化なし [4], n (%) | 12 (60.0) | 33 (84.6) | 148 (68.2) | 358 (80.3) | 389 (69.2) | 425 (75.5) |
| プラセボ iv 群とのオッズ比 (95%CI)[1,2,5] | - | 3.67 (1.05, 12.77) | - | 1.91 (1.32, 2.77) | - | 1.38 (1.05, 1.80) |
| p 値 [1,2,5] | - | 0.0413 | - | 0.0007 | - | 0.0190 |

Data Source: BEL113750 CSR Table 2.03, Table 8.03, IV-ISE T27, T28, T29
注: BEL110751 及び BEL110752 試験では 52 週時の評価例数は集計していない。
1. BEL113750 試験は、10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群を比較したロジスティック回帰分析。共変量に投与群、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、国、ベースラインの補体値（C3 及び／又は C4 の低値 vs. C3 と C4 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。
2. BEL110751+BEL110752 併合は、10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群を比較したロジスティック回帰分析。共変量にベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、ベースラインの尿蛋白（2 g/24 hr 未満 vs. 2 g/24 hr 以上）及び人種（AIA vs. その他）、試験を用いた。
3. 脚注 1,2 のモデルの共変量にベースラインの PGA を加えた。
4. ベースラインからカテゴリーA に悪化した臓器系がない、かつカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ない。
5. 脚注 1,2 のモデルの共変量にベースラインの BILAG（カテゴリーA の臓器系が 1 つ以上、及び／又はカテゴリーB の臓器系が 2 つ以上 vs. カテゴリーB の臓器系が 1 つ以下）を加えた。

### 2.7.3.3.2.1.1.6.　52 週時の SRI レスポンダーの内訳

**皮下投与試験**

BEL112341 試験における、52 週時の SRI ノンレスポンダーの内訳を表 2.7.3.3-37 に示す。全体集団において、52 週時に SRI レスポンスが得られなかった理由のうち、最も多かったのは「SELENA SLEDAI スコアの改善が 4 点未満」であり、次いで「試験中止（Treatment failure を除く）」、「Treatment failure（併用禁止薬の投与又は SLE 標準治療薬の規定を超え

た変更）」であった。日本人集団では、プラセボ sc 群で SRI レスポンスが得られなかった 4 例（25.0%）の理由は全て「SELENA SLEDAI スコアの改善が 4 点未満」であり、ベリムマブ 200 mg-sc 群［2 例（15.4%）］より多くみられた。ベリムマブ 200 mg-sc 群で複数例にみられた理由は、「Treatment failure」及び「SELENA SLEDAI スコアの改善が 4 点未満」が各 2 例（15.4%）であった。

**表 2.7.3.3-37　52 週時の SRI ノンレスポンダーの内訳：BEL112341 試験（二重盲検期、ITT 集団）**

| | 日本人 | | 全体 | |
|---|---|---|---|---|
| | 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 |
| n[1] | 16 | 13 | 279 | 554 |
| SRI レスポンダー, n (%) | 12 (75.0) | 7 (53.8) | 135 (48.4) | 340 (61.4) |
| SRI ノンレスポンダー, n (%) | 4 (25.0) | 6 (46.2) | 144 (51.6) | 214 (38.6) |
| 試験中止 [2] (Treatment failure による試験中止を除く) | 0 | 1 (7.7) | 42 (15.1) | 55 (9.9) |
| Treatment failure [3] | 0 | 2 (15.4) | 27 (9.7) | 42 (7.6) |
| SELENA SLEDAI スコアの改善が 4 点未満 [4], n (%) | 4 (25.0) | 2 (15.4) | 73 (26.2) | 112 (20.2) |
| SELENA SLEDAI スコアの改善が 4 点以上 [4], n (%) | 0 | 1 (7.7) | 2 (0.7) | 5 (0.9) |
| PGA の悪化 [4] | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| BILAG で 1A/2B の悪化 [4] | 0 | 1 (7.7) | 1 (0.4) | 4 (0.7) |
| PGA の悪化、かつ BILAG で 1A/2B の悪化 [4] | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 2.4, Table 1002.04

1. 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 レスポンダーの評価には含めなかった。
2. 早期に試験中止し 52 週時のウインドウ内データ（Day 364 ± 28 days）もない被験者
3. 併用禁止薬の投与又は SLE 標準治療薬の規定を超えた変更をした被験者
4. 試験中止した被験者、及び併用禁止薬の投与又は SLE 標準治療薬の規定を超えた変更をした被験者は含まない。

**静脈内投与試験**

BEL110751 試験、BEL110752 試験及び BEL113750 試験でも同様に、10 mg/kg-iv 群で 52 週時の SRI レスポンスが得られなかった理由のうち最も多かったのは「SELENA SLEDAI スコアの改善が 4 点未満」であった（表 2.7.3.3-38、付録 表 2.7.3.6-25）。

**表 2.7.3.3-38　52 週時の SRI ノンレスポンダーの内訳：BEL110751+BEL110752 試験併合、BEL113750 試験（MITT 集団）**

| | BEL113750 | | | | BEL110751+BEL110752 併合 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 日本人 | | 全体（北東アジア人） | | | |
| | プラセボ iv 群 N=21 | 10 mg/kg-iv 群 N=39 | プラセボ iv 群 N=226 | 10 mg/kg-iv 群 N=451 | プラセボ iv 群 N=562 | 10 mg/kg-iv 群 N=563 |
| 52 週時の評価例数, n | 20 | 39 | 217 | 446 | - | - |
| SRI レスポンダー, n (%) | 5 (25.0) | 18 (46.2) | 87 (40.1) | 240 (53.8) | 218 (38.8) | 285 (50.6) |
| SRI ノンレスポンダー, n (%) | 15 (75.0) | 21 (53.8) | 130 (59.9) | 206 (46.2) | 344 (61.2) | 278 (49.4) |
| 試験中止 [1] | 6 (30.0) | 4 (10.3) | 30 (13.8) | 58 (13.0) | 81 (14.4) | 76 (13.5) |
| Treatment failure（試験中止を除く）[2] | 2 (10.0) | 1 (2.6) | 31 (14.3) | 23 (5.2) | 77 (13.7) | 45 (8.0) |
| SELENA SLEDAI スコアの改善が 4 点未満 [3] | 7 (35.0) | 15 (38.5) | 65 (30.0) | 116 (26.0) | 174 (31.0) | 145 (25.8) |
| SELENA SLEDAI スコアの改善が 4 点以上 [3] | 0 | 1 (2.6) | 4 (1.8) | 9 (2.0) | 12 (2.1) | 12 (2.1) |
| PGA の悪化あり [3] | 0 | 0 | 2 (0.9) | 5 (1.1) | 9 (1.6) | 5 (0.9) |
| BILAG で 1A/2B の悪化あり [3,4] | 0 | 1 (2.6) | 2 (0.9) | 3 (0.7) | 3 (0.5) | 7 (1.2) |
| PGA の悪化あり、かつ BILAG で 1A/2B の悪化あり [3,4] | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 0 |

Data Source: BEL113750 CSR Table 2.04, Table 8.04, IV-ISE TA24.1
注: BEL110751 及び BEL110752 試験では 52 週時の評価例数は集計していない。
1. 52 週来院前に試験を中止した被験者、52 週時（Day 364±28 日）にデータのない被験者
2. 52 週時にレスポンダーの 3 つの構成要素を満たしていたが併用禁止薬の使用／SLE 治療薬の規定を超えた変更をした被験者
3. 併用禁止薬の使用／SLE 治療薬の規定を超えた変更はなく、試験も中止していない被験者
4. 1A/2B の悪化あり:ベースラインからカテゴリーA に悪化した臓器系が 1 つ以上、及び／又はカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上

### Treatment failure に該当した SLE 標準治療薬の使用内訳

皮下投与及び静脈内投与の第 III 相試験において、52 週時までに併用規定を超えた使用により Treament failure となった SLE 標準治療薬の使用状況を表 2.7.3.3-39 及び表 2.7.3.3-40 に示す。

いずれの試験でも、最も多かったのはステロイドであった。

**表 2.7.3.3-39　52 週時までに Treatment failure に該当した SLE 標準治療薬の使用内訳：BEL112341 試験（二重盲検期、ITT 集団）**

| | プラセボ sc 群 N=280[1] n (%) | 200 mg-sc 群 N=556 n (%) |
|---|---|---|
| ステロイド | 16 (5.7) | 25 (4.5) |
| 免疫抑制剤 | 8 (2.9) | 10 (1.8) |
| 併用禁止薬 [2] | 3 (1.1) | 2 (0.4) |
| 抗マラリア薬 | 1 (0.4) | 4 (0.7) |
| NSAID | 0 | 1 (0.2) |

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 1.28
1. プラセボ sc 群の 1 例は Treatment failure に該当したが、ベースラインの PGA が欠測であったため SRI レスポンスの評価には含めなかった。
2. シクロホスファミド静脈内投与、免疫グロブリン静脈内投与を含む

**表 2.7.3.3-40　52 週時までに Treatment failure に該当した SLE 標準治療薬の使用内訳：BEL110751+BEL110752 試験併合、BEL113750 試験（MITT 集団）**

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

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

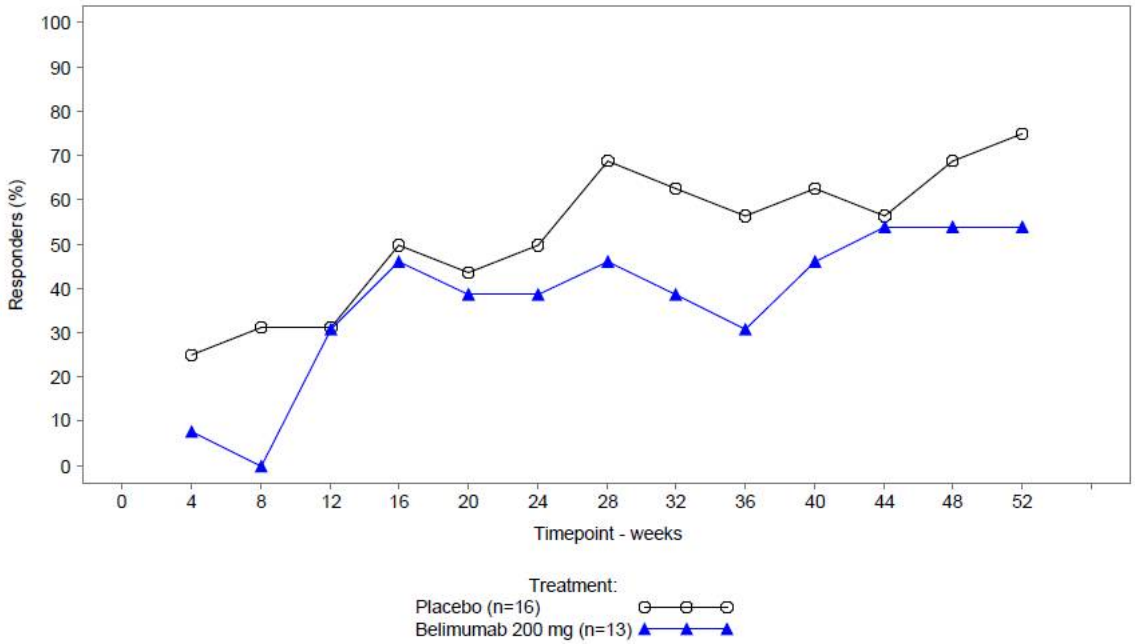
### 2.7.3.3.2.1.1.7.　SRI レスポンス及びその構成要素の経時的変化

**皮下投与試験：SRI レスポンスの経時的変化**

皮下投与の BEL112341 試験における、SRI レスポンダー率の 52 週間の推移を図 2.7.3.3-2 に示す。

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 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。一方、日本人集団では、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。

＜日本人＞




＜全体＞

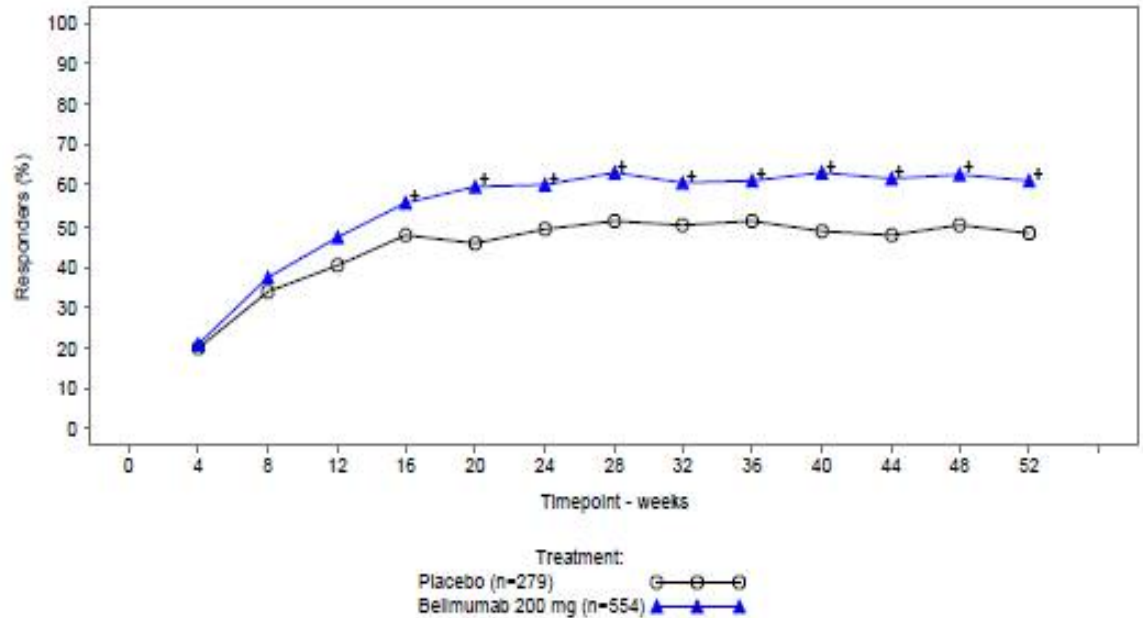



**図 2.7.3.3-2　　SRI レスポンダーの推移：BEL112341 試験（二重盲検期、ITT 集団）**

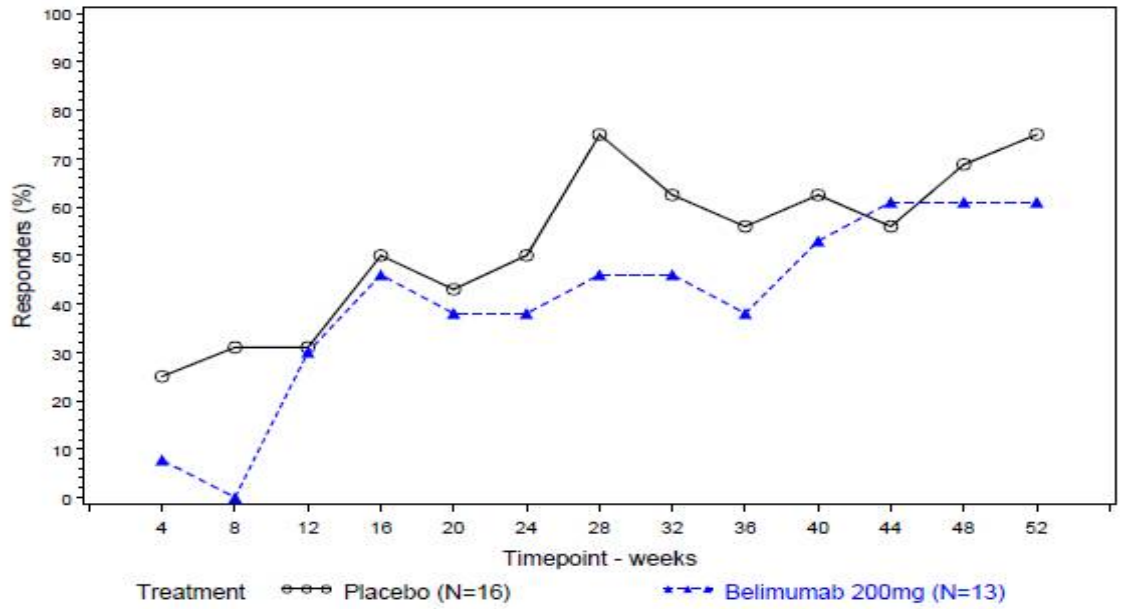
Data Source: BEL112341 CSR(DB) Figure 2.8, Figure 1002.08
+: p 値<0.05
p 値は、共変量として投与群、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、ベースラインの補体値（C3 及び／又は C4 の低値 vs. C3 と C4 いずれも低値でない）及び人種（黒人 vs.その他）を用いたロジスティック回帰分析にてベリムマブ 200 mg-sc 群とプラセボ sc 群を比較した（日本人集団では人種を共変量に含めない）。

**皮下投与試験：SRI の構成要素の経時的変化**

皮下投与の BEL112341 試験において、SRI の 3 つの構成要素（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、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）それぞれの 52 週間の推移を図 2.7.3.3-3、図 2.7.3.3-4 及び図 2.7.3.3-5 に示す。

全体集団において、3 つの構成要素のいずれにおいてもベリムマブ 200 mg-sc 群ではプラセボ sc 群との間に早い時期から有意差がみられており、52 週時まで持続した。一方、日本人集団では、各構成要素の被験者割合は、多くの評価時点でベリムマブ 200 mg-sc 群よりプラセボ sc 群で高かった。

＜日本人＞




＜全体＞

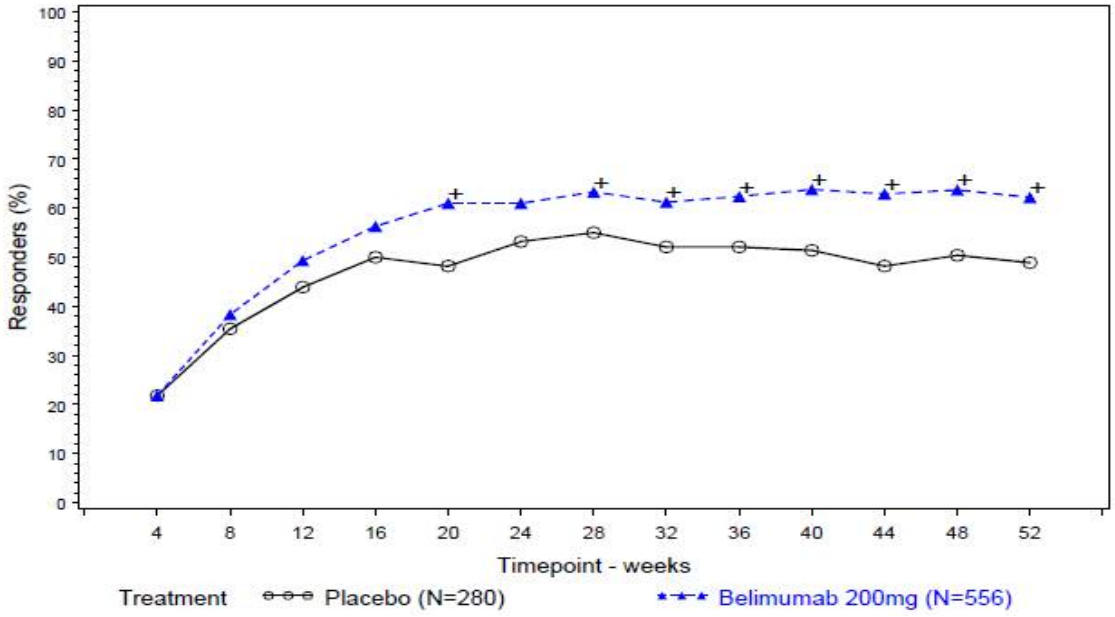
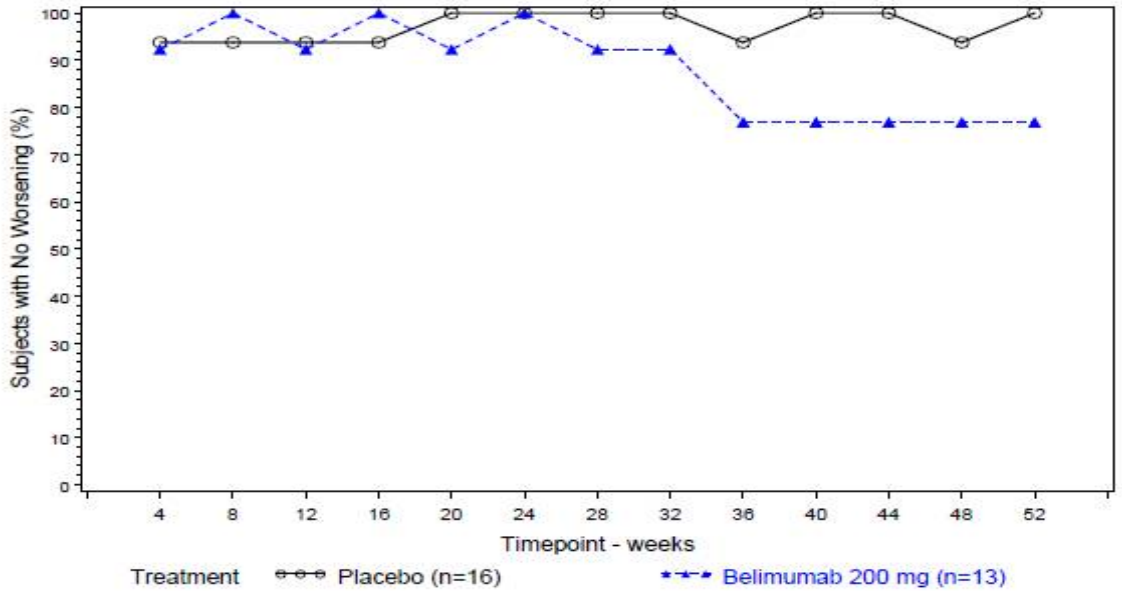



**図 2.7.3.3-3　SELENA SLEDAI がベースラインから 4 点以上減少した被験者割合の推移：BEL112341 試験（二重盲検期、ITT 集団）**

Data Source: BEL112341 CSR(DB) Figure 2.41, Figure 1002.41
+: 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）。

＜日本人＞




＜全体＞

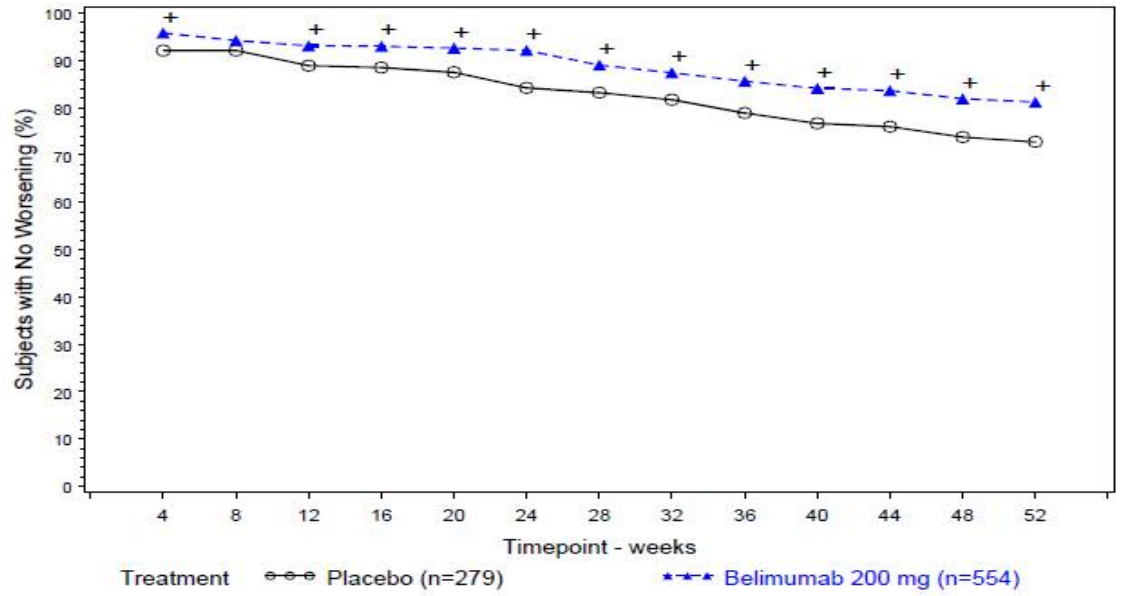
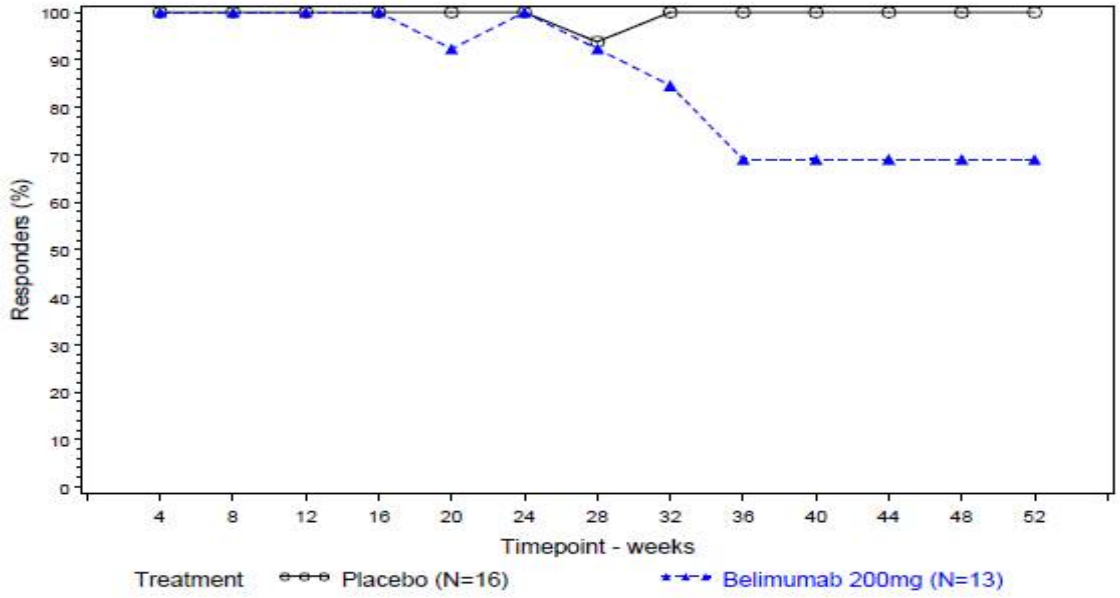



**図 2.7.3.3-4　PGA の悪化がなかった（ベースラインからの増加が 0.3 点未満）被験者割合の推移：BEL112341 試験（二重盲検期、ITT 集団）**

Data Source: BEL112341 CSR(DB) Figure 2.53, Figure 1002.53
+: p 値<0.05
p 値は、共変量として投与群、ベースラインの PGA スコア、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、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＞

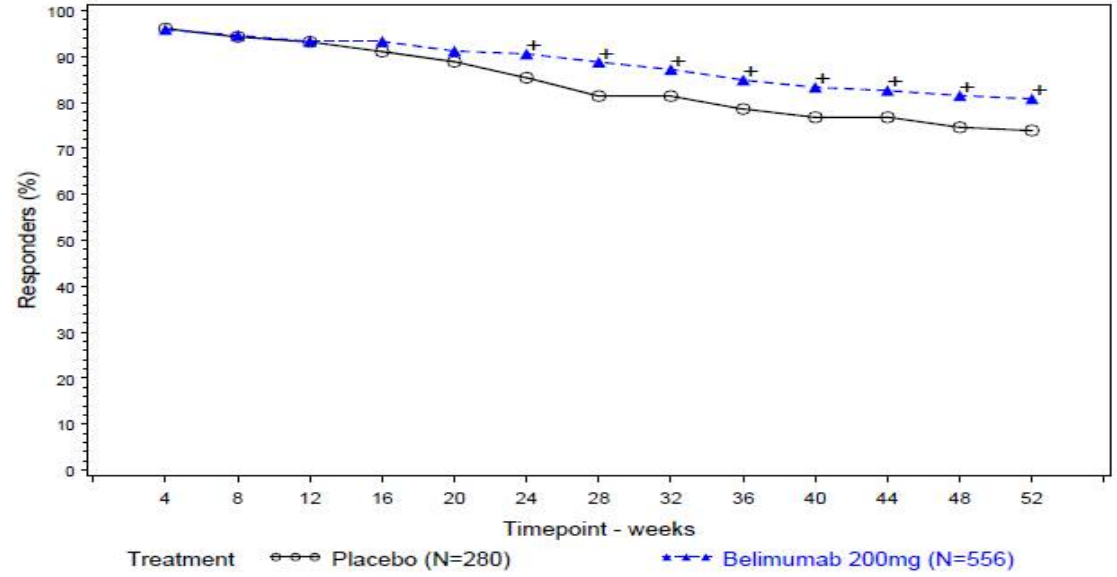



**図 2.7.3.3-5　BILAG で 1A/2B への悪化がなかった被験者割合の推移**
**：BEL112341 試験（二重盲検期、ITT 集団）**

Data Source: BEL112341 CSR(DB) Figure 2.47, Figure 1002.47
+: p 値<0.05
p 値は、共変量として投与群、ベースラインの BILAG（1A/2B 以上 vs 1B 以下）、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）。

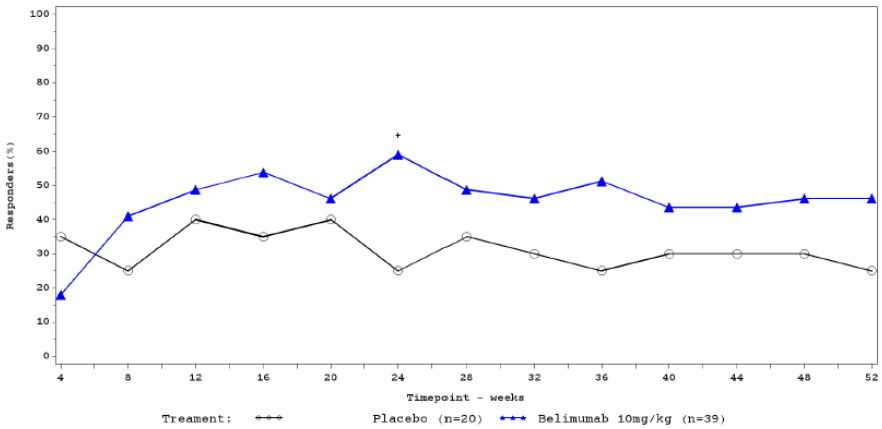
**静脈内投与試験：SRI レスポンスの経時的変化**

前述の BEL112341 試験でみられた SRI レスポンスの 52 週間の経時的変化は、静脈内投与の第 III 相試験と全体的に同様の結果がみられた。

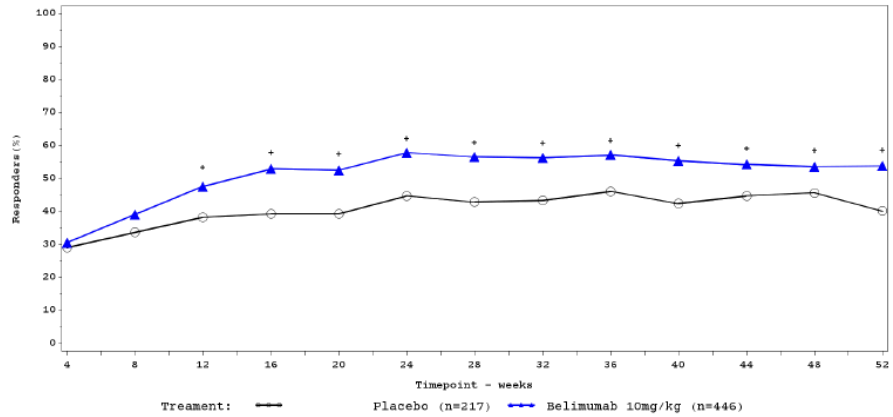
BEL110751 及び BEL110752 試験の 10 mg/kg-iv 群では、SRI レスポンダー率は早期（8 週時）からプラセボ iv 群より高くなり 52 週時まで維持された（図 2.7.3.3-6、付録 図 2.7.3.6-10）。BEL110752 試験では 24～52 週時に、BEL110751+BEL110752 試験併合解析では 24 週時以降、ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群との間に有意差がみられた（$p<0.05$）。BEL110751 試験では、52 週時に両群間に有意差がみられたが、それ以前の評価時点では有意差はみられなかった。

また、BEL113750 試験でも、全体集団（北東アジア人）においてプラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群の SRI レスポンダー率は 12 週時（$p=0.0068$）より統計学的に有意に高くなり、52 週時（$p=0.0001$）まで持続した（図 2.7.3.3-6）。日本人集団では 8～52 週時の間、プラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群で数値的に高い SRI レスポンダー率が示され、全体集団と同様の推移がみられた。

BEL113750 日本人




BEL113750 全体（北東アジア人）




BEL110751+BEL110752 併合

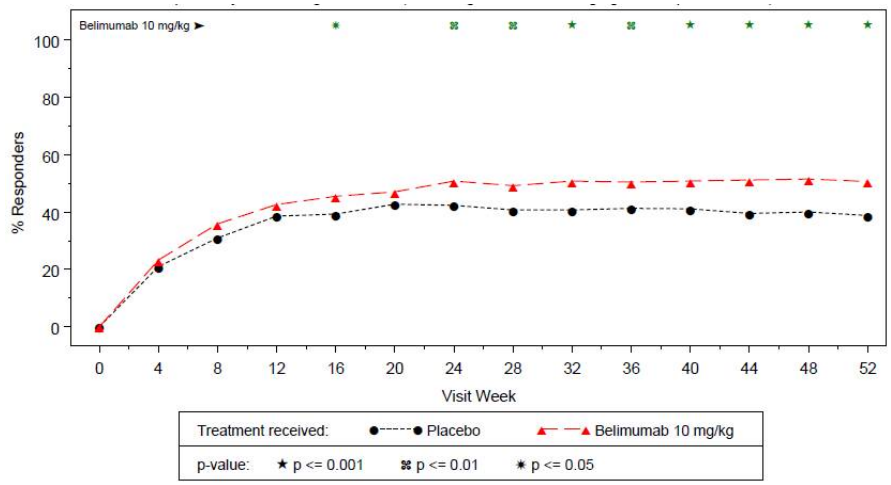



**図 2.7.3.3-6　　SRI レスポンダー率の推移：BEL110751+BEL110752 試験併合、BEL113750 試験（MITT 集団）**

Data Source: BEL113750 CSR Figure 2.07, Figure 8.07, IV-ESA Figure 2
BEL113750 試験の p 値は、投与群、国、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、ベースラインの補体値（C3 及び／又は C4 低値 vs. C3 と C4 いずれも低値でない）を共変量として、ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群を比較したロジスティック回帰分析を用いて算出した。日本人集団では、投与群のみを独立変数とした。p 値<0.05 の場合+を示した。
BEL110751+BEL110752 試験併合の p 値は、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、ベースラインの尿蛋白（2 g/24 hr 未満 vs. 2 g/24 hr 以上）、人種（AIA vs. その他）及び試験を共変量として、ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群を比較したロジスティック回帰分析を用いて算出した。

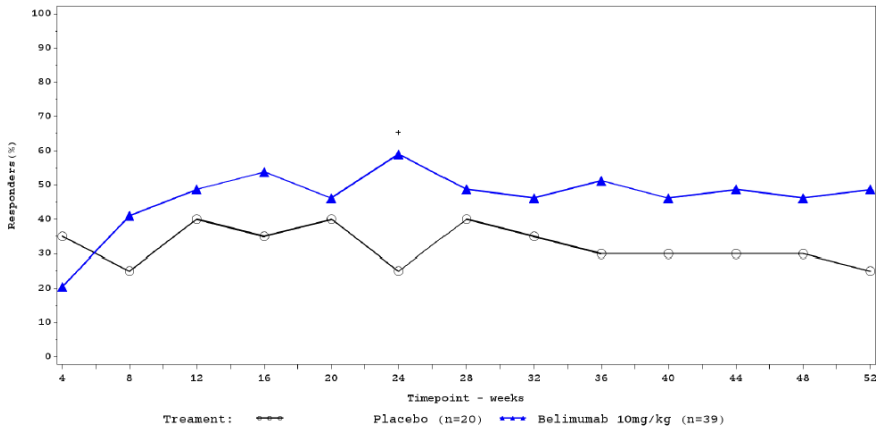
**静脈内投与試験：SRI の構成要素の経時的変化**

SRI レスポンスの 3 つの構成要素の 52 週間の経時的変化についても、BEL112341 試験の結果は静脈内投与の第 III 相試験の結果と全体的に一致していた。

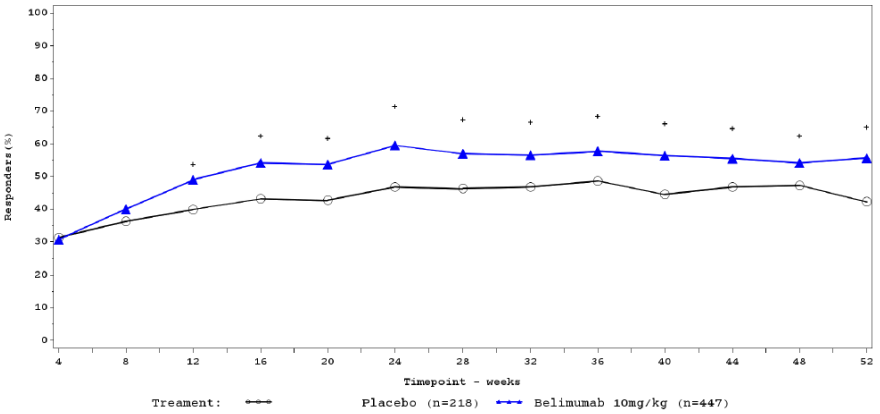
BEL110751+BEL110752 試験併合解析において、SELENA SLEDAI が 4 点以上改善した被験者割合は 16 週時、24～52 週時において有意差がみられた（図 2.7.3.3-7）。PGA の悪化がなかった被験者割合及び BILAG でベースラインからカテゴリーA に悪化した臓器系がなくカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上ない被験者割合は共に、28～52 週時において両群間に有意差がみられた（図 2.7.3.3-8）

BEL113750 試験でも、全体集団（北東アジア人）において SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善した被験者の割合は、12～52 週時において 10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群との間に有意差がみられた（図 2.7.3.3-7）。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は共に、28～52 週時において両群間に有意差がみられた（図 2.7.3.3-8、図 2.7.3.3-9）。日本人集団では、SRI の 3 つの構成要素のいずれにおいても早期にベリムマブの効果が示され、52 週間の投与期間を通じて持続した。この日本人集団における結果は、全体集団での結果と一貫性がみられた。

BEL113750 日本人




BEL113750 全体（北東アジア人）




BEL110751+BEL110752 併合

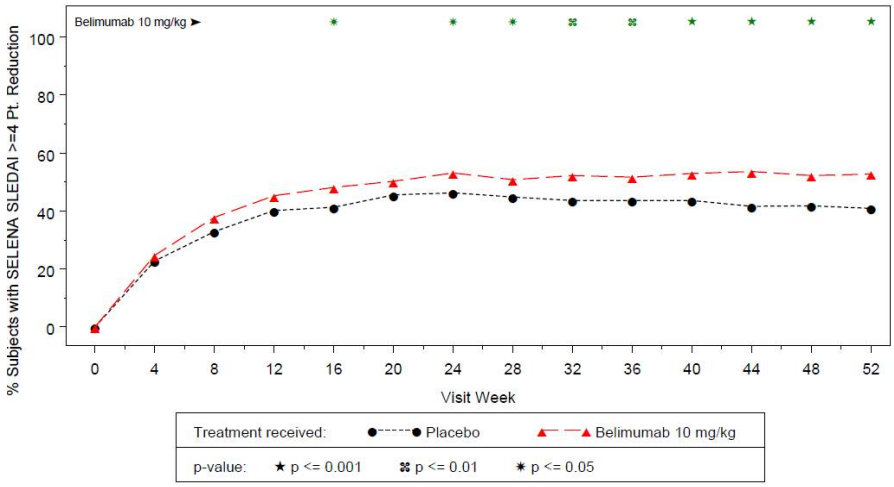
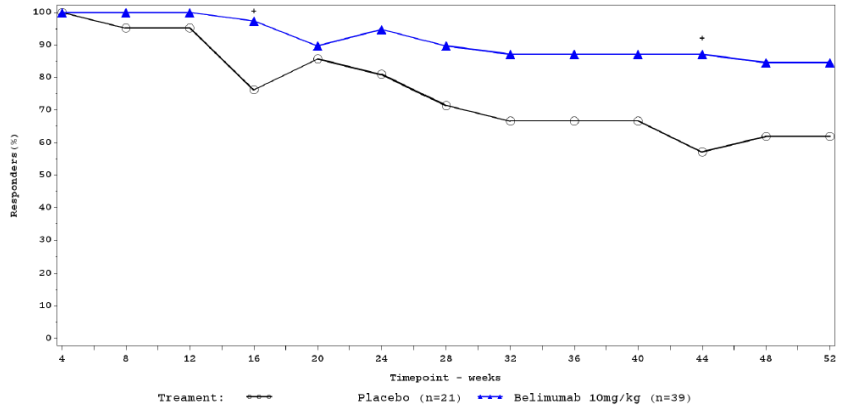


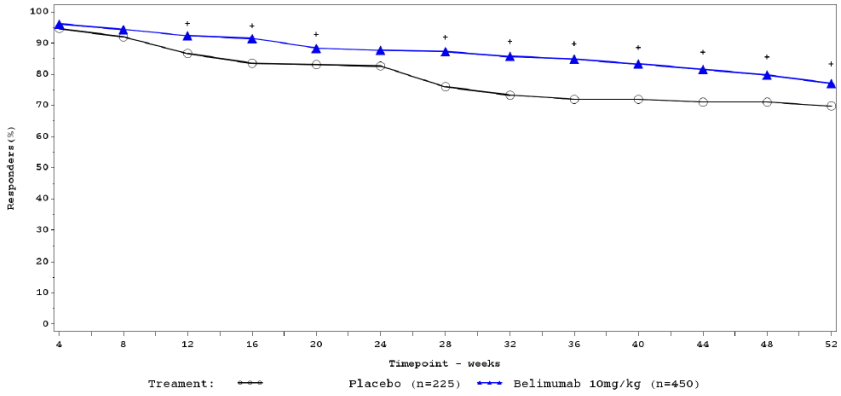

**図 2.7.3.3-7　SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善した被験者の割合の推移：BEL113750 試験及び BEL110751+BEL110752 試験併合（MITT 集団）**

Data Source: BEL113750 CSR Figure 2.08, Figure 8.08, IV-ESA Figure 3
BEL113750 試験の p 値は、投与群、国、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、ベースラインの補体値（C3 及び／又は C4 低値 vs. C3 と C4 いずれも低値でない）を共変量として、ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群を比較したロジスティック回帰分析を用いて算出した。日本人集団では、投与群のみを独立変数とした。p 値<0.05 の場合+を示した。
BEL110751+BEL110752 試験併合の p 値は、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、ベースラインの尿蛋白（2 g/24 hr 未満 vs. 2 g/24 hr 以上）、人種（AIA vs. その他）及び試験を共変量として、ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群を比較したロジスティック回帰分析を用いて算出した。

BEL113750 日本人




BEL113750 全体（北東アジア人）




BEL110751+BEL110752 併合

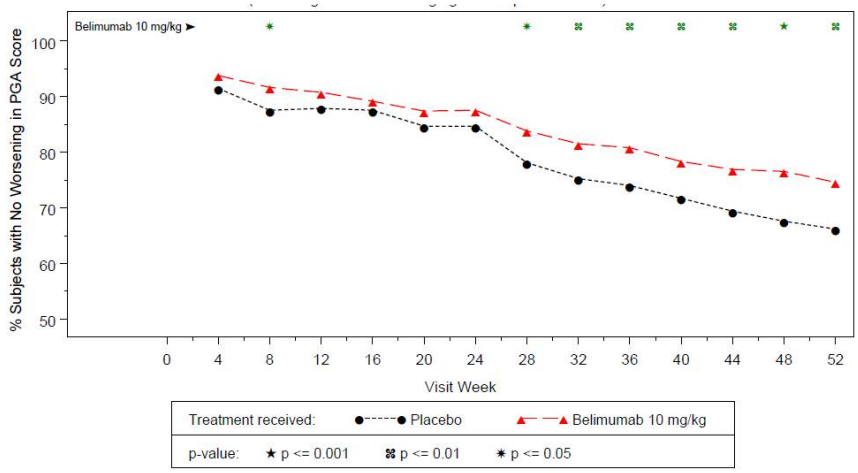
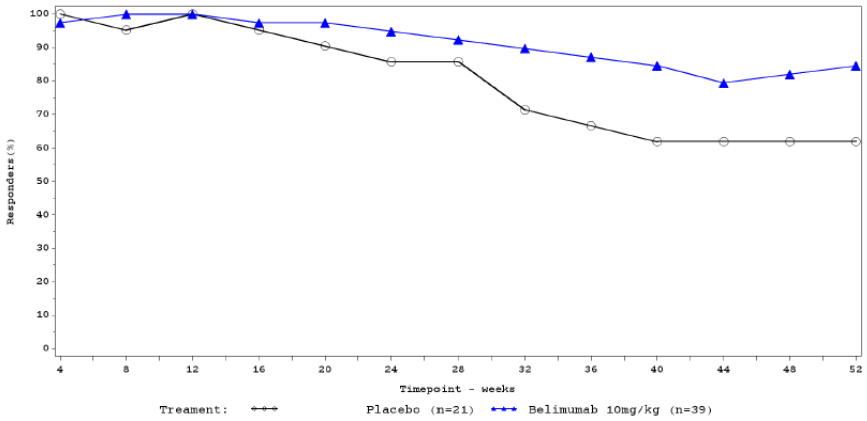


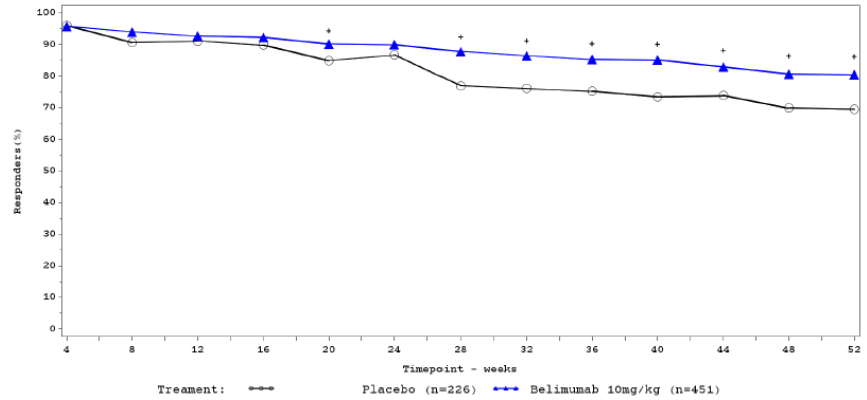

**図 2.7.3.3-8　PGA が悪化していない被験者の割合：BEL113750 試験及び BEL110751+BEL110752 試験併合（MITT 集団）**

Data Source: BEL113750 CSR Figure 2.09, Figure 8.09, IV-ESA Figure 4
BEL113750 試験の p 値は、投与群、国、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、ベースラインの補体値（C3 及び／又は C4 低値 vs. C3 と C4 いずれも低値でない）、ベースラインの PGA スコアを共変量として、ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群を比較したロジスティック回帰分析を用いて算出した。日本人集団では、投与群のみを独立変数とした。p 値<0.05 の場合+を示した。
BEL110751+BEL110752 試験併合の p 値は、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、ベースラインの尿蛋白（2 g/24 hr 未満 vs. 2 g/24 hr 以上）、人種（AIA vs. その他）及び試験を共変量として、ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群を比較したロジスティック回帰分析を用いて算出した。

BEL113750 日本人




BEL113750 全体（北東アジア人）




BEL110751+BEL110752 併合

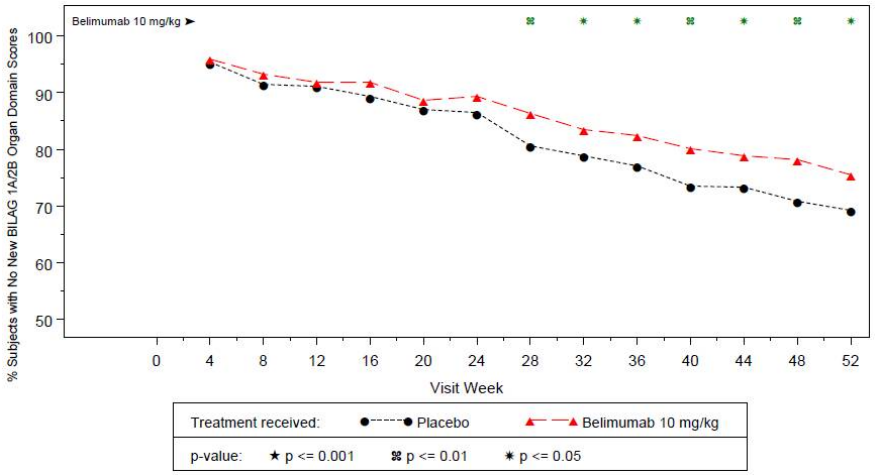



**図 2.7.3.3-9　BILAG で 1A/2B の悪化がない被験者の割合の推移：BEL113750 試験及び BEL110751+BEL110752 試験併合（MITT 集団）**

Data Source: BEL113750 CSR Figure 2.10, Figure 8.10, IV-ESA Figure 5
BEL113750 試験の p 値は、投与群、国、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、ベースラインの補体値（C3 及び／又は C4 低値 vs. C3 と C4 いずれも低値でない）、ベースラインの BILAG（1A/2B 以上 vs 1B 以下）を共変量として、ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群を比較したロジスティック回帰分析を用いて算出した。日本人集団では、投与群のみを独立変数とした。p 値<0.05 の場合+を示した。
BEL110751+BEL110752 試験併合の p 値は、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、ベースラインの尿蛋白（2 g/24 hr 未満 vs. 2 g/24 hr 以上）及び人種（AIA vs. その他）、試験を共変量として、ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群を比較したロジスティック回帰分析を用いて算出した。

#### 2.7.3.3.2.1.1.8. 52 週時まで持続する SRI レスポンスが初めに発現するまでの時間

**皮下投与試験**

BEL112341 試験において、52 週時まで持続する SRI レスポンスが初めに発現するまでの時間はベリムマブ 200 mg-sc 群ではプラセボ sc 群に比べ統計学的に有意に早かった（ハザード比 1.48、95%信頼区間：1.21～1.81、p=0.0001）（図 2.7.3.3-10）。

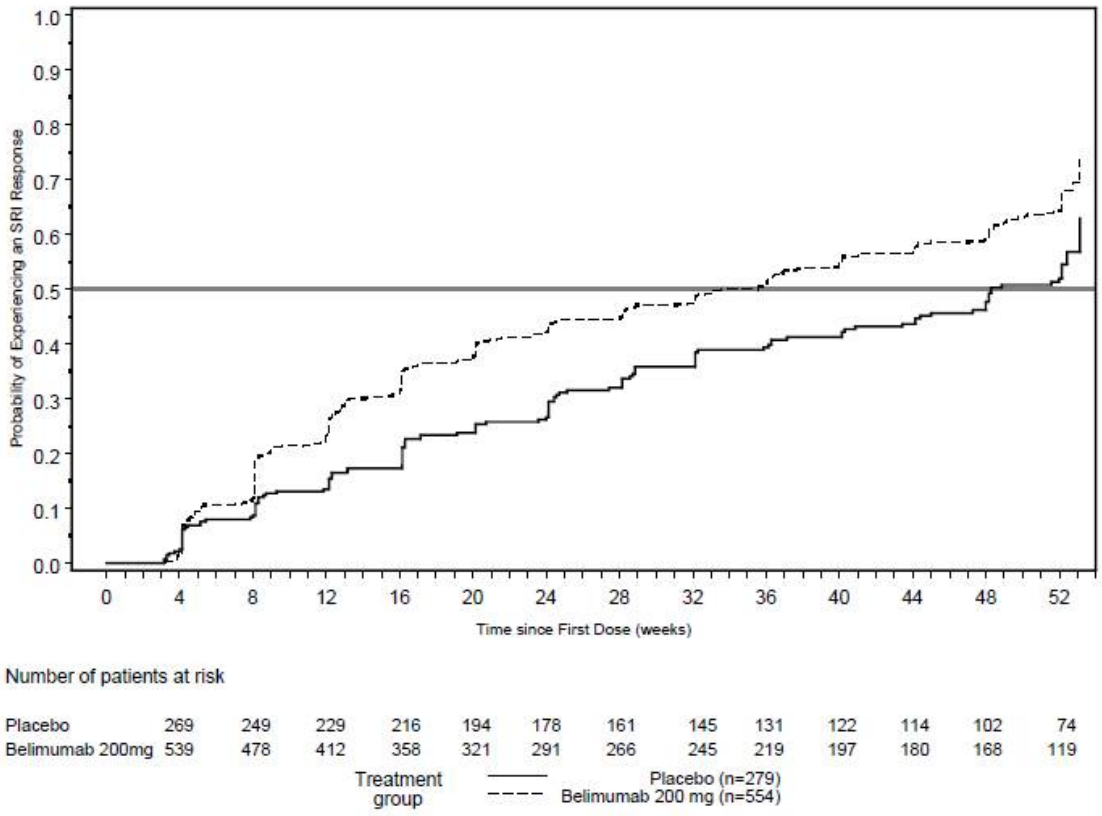



**図 2.7.3.3-10 52 週時まで持続する SRI レスポンスが初めに発現するまでの時間の Cox 回帰分析：BEL112341 試験（二重盲検期、ITT 集団）**

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Figure 2.30

**静脈内投与試験**

BEL110751+BEL110752 試験併合解析でもベリムマブ 10 mg/kg-iv 群で同様の解析結果が得られており、52 週時まで持続する SRI レスポンスが初めに発現するまでの時間は BEL110751 及び BEL110752 試験のいずれにおいても、プラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群で統計学的に有意に短かった［ハザード比：BEL110751 試験 1.51（p=0.0031）及び BEL110752 試験 1.67（p<0.0001）］。BEL113750 試験では、SRI レスポンスが発現するまでの時間は評価しなかった。

#### 2.7.3.3.2.1.1.9. 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

**皮下投与試験**

個々の被験者の SRI レスポンスは 52 週間の二重盲検期を通して変動しうるため、BEL112341 試験では SRI レスポンスが得られた期間を考慮した検討を行った。

全体集団において、少なくとも 44～52 週時を通して SRI レスポンスが得られた被験者割合は、プラセボ sc 群（40.9%）に比べてベリムマブ 200 mg-sc 群（54.3%）で有意に高かった（ハザード比 1.71、95% CI: 1.27, 2.30、p=0.0004）（表 2.7.3.3-41）。

日本人集団では SRI レスポンスの持続性に関する解析はしていないが、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。

**表 2.7.3.3-41 44～52 週時を通して SRI レスポンスが得られた被験者割合：BEL112341 試験（二重盲検期、ITT 集団）**

| | プラセボ sc 群<br>N=280 | 200 mg-sc 群<br>N=556 |
|---|---|---|
| n | 279 | 554 |
| SRI レスポンダー, n (%) | 114 (40.9) | 301 (54.3) |
| プラセボ sc 群との差, % | | 13.47 |
| プラセボ sc 群とのオッズ比（95%CI）[1] | | 1.71 (1.27, 2.30) |
| p 値 [1] | | 0.0004 |

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 2.17

1. 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。

#### 2.7.3.3.2.1.1.10. SRI レスポンスの最長持続期間

**皮下投与試験**

BEL112341 試験の全体集団において、52 週間のうち 1 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（95% CI：7.46～41.84、p=0.0050）（表 2.7.3.3-42）。

**表 2.7.3.3-42　SRI レスポンスの最長持続期間**
**：BEL112341 試験（二重盲検期、ITT 集団）**

| | プラセボ sc 群<br>N=280 | 200 mg-sc 群<br>N=556 |
|---|---|---|
| n | 279 | 554 |
| レスポンダー, n (%)[1] | 184 (65.9) | 411 (74.2) |
| 平均値（SD） | 187.0 (102.29) | 213.2 (99.71) |
| 中央値 | 195.0 | 231.0 |
| (範囲) | (22, 344) | (11, 350) |
| (25%点, 75%点) | (87.0, 279.5) | (127.0, 307.0) |
| 最小二乗平均値（SE） | 169.3 (8.82) | 193.9 (7.22) |
| プラセボ sc 群との差 (95%CI) | - | 24.65 (7.46, 41.84) |
| p 値 [2] | - | 0.0050 |

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 2.19
注：連続して SRI レスポンスが得られた最長期間を算出した（連続したレスポンスが得られた最後の日－連続したレスポンスが得られた最初の日＋1）
1. レスポンダー率(%) = 1 時点以上で SRI レスポンスが得られた被験者数／少なくとも 1 時点の SRI 評価可能な被験者数
2. 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 ANCOVA にて、ベリムマブ 200 mg-sc 群とプラセボ sc 群を比較して算出した。

### 2.7.3.3.2.1.1.11.　52 週時の SRI レスポンスの持続期間

**皮下投与試験**

BEL112341 試験の全体集団において、52 週時にみられた SRI レスポンスの持続期間について被験者割合を表 2.7.3.3-43 に示す。SRI レスポンス持続期間は 1 ヵ月以上から 10 ヵ月以上を通してベリムマブ 200 mg-sc 群ではプラセボ sc 群に比べて被験者割合が有意に高く、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）（表 2.7.3.3-43）。

**表 2.7.3.3-43　52 週時の SRI レスポンスの持続期間**
**：BEL112341 試験（二重盲検期、ITT 集団）**

| | プラセボ sc 群<br>N=280<br>n (%) | 200 mg-sc 群<br>N=556<br>n (%) | p 値 [1] |
|---|---|---|---|
| n | 279 | 554 | |
| 1 ヵ月以上 | 116 (41.6) | 306 (55.2) | 0.0002 |
| 2 ヵ月以上 | 110 (39.4) | 293 (52.9) | 0.0003 |
| 3 ヵ月以上 | 105 (37.6) | 282 (50.9) | 0.0003 |
| 4 ヵ月以上 | 100 (35.8) | 265 (47.8) | 0.0011 |
| 5 ヵ月以上 | 93 (33.3) | 250 (45.1) | 0.0013 |
| 6 ヵ月以上 | 83 (29.7) | 238 (43.0) | 0.0002 |
| 7 ヵ月以上 | 69 (24.7) | 221 (39.9) | <0.0001 |
| 8 ヵ月以上 | 63 (22.6) | 197 (35.6) | 0.0001 |
| 9 ヵ月以上 | 47 (16.8) | 164 (29.6) | <0.0001 |
| 10 ヵ月以上 | 36 (12.9) | 117 (21.1) | 0.0043 |
| 11 ヵ月以上 | 21 (7.5) | 55 (9.9) | 0.3079 |

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 2.21
注：SRI レスポンスの持続期間（日）= SRI レスポンダーの 52 週時の評価日－52 週時まで持続するレスポンスがベースライン後に最初にみられた日＋1
注：被験者は複数のカテゴリーに重複して含まれる。1 ヵ月は 30 日間とした。52 週間に SRI レスポンスを示さなかった被験者又は併用禁止薬を使用した被験者の SRI レスポンスの持続期間は 0 日間とした。
1. Fisher の直接確率検定

**静脈内投与試験**

静脈内投与の BEL113750 試験において 52 週時にみられた SRI レスポンスの持続期間を表 2.7.3.3-44 に示す。全体集団（北東アジア人）において、いずれの期間でもプラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群の方が SRI レスポンスの持続を示した被験者の割合は高かった。また、日本人集団においても同様の結果が示された。

**表 2.7.3.3-44　52 週時の SRI レスポンスの持続期間：BEL113750 試験（MITT 集団）**

| SRI レスポンスの持続期間 | 日本人 | | | 全体（北東アジア人） | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ iv 群 N=21 n (%) | 10 mg/kg-iv 群 N=39 n (%) | p 値 [1] | プラセボ iv 群 N=226 n (%) | 10 mg/kg-iv 群 N=451 n (%) | p 値 [1] |
| n | 20 | 39 | - | 217 | 446 | - |
| 1 ヵ月以上 | 4 (20.0) | 16 (41.0) | 0.1490 | 74 (34.1) | 206 (46.2) | 0.0034 |
| 2 ヵ月以上 | 4 (20.0) | 15 (38.5) | 0.2392 | 68 (31.3) | 195 (43.7) | 0.0023 |
| 3 ヵ月以上 | 3 (15.0) | 15 (38.5) | 0.0793 | 66 (30.4) | 183 (41.0) | 0.0082 |
| 4 ヵ月以上 | 3 (15.0) | 13 (33.3) | 0.2161 | 60 (27.6) | 172 (38.6) | 0.0056 |
| 5 ヵ月以上 | 3 (15.0) | 12 (30.8) | 0.2240 | 56 (25.8) | 156 (35.0) | 0.0209 |
| 6 ヵ月以上 | 3 (15.0) | 12 (30.8) | 0.2240 | 50 (23.0) | 142 (31.8) | 0.0224 |
| 7 ヵ月以上 | 3 (15.0) | 10 (25.6) | 0.5106 | 45 (20.7) | 131 (29.4) | 0.0192 |
| 8 ヵ月以上 | 3 (15.0) | 9 (23.1) | 0.7337 | 38 (17.5) | 120 (26.9) | 0.0086 |
| 9 ヵ月以上 | 3 (15.0) | 8 (20.5) | 0.7337 | 36 (16.6) | 102 (22.9) | 0.0668 |
| 10 ヵ月以上 | 2 (10.0) | 6 (15.4) | 0.7040 | 29 (13.4) | 78 (17.5) | 0.2157 |
| 11 ヵ月以上 | 2 (10.0) | 4 (10.3) | >0.9999 | 22 (10.1) | 58 (13.0) | 0.3118 |

Data source: BEL113750 CSR Table 2.22, Table 8.22
注: 被験者は複数のカテゴリーに含まれている。1 ヵ月は 30 日間とした。52 週間に SRI レスポンスを示さなかった被験者又は併用禁止薬を使用した被験者の SRI レスポンスの持続期間は 0 日間とした。
1. Fisher の直接確率検定

### 2.7.3.3.2.1.2. SLE flare

#### 2.7.3.3.2.1.2.1. 重度の SLE flare

**皮下投与試験**

BEL112341 試験の全体集団において、重度 SLE flare（SFI で定義）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、p=0.0004）（表 2.7.3.3-45、図 2.7.3.3-11）。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、重要な副次評価項目とした重度 SLE flare が発現するまでの時間（中央値）は算出できなかった。そのため、重度 SLE flare の発現例において重度 SLE flare が発現するまでの期間（中央値）を算出した結果、ベリムマブ 200 mg-sc 群では 171.0 日、プラセボ sc 群では 118.0 日であった。

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）。

## 表 2.7.3.3-45　最初の重度の SLE flare が発現するまでの時間

## ：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 |
| n (%)[1] | 0 | 2 (15.4) | 13 (21.3) | 12 (10.8) | 51 (18.2) | 59 (10.6) |
| 中央値 (25%点, 75%点) (日)[2] | - (-, -) | - (-, -) | - (-, -) | - (-, -) | - (-, -) | - (-, -) |
| ベリムマブ 200 mg-sc 群とプラセボ sc 群との比較 | | | | | | |
| プラセボ sc 群とのハザード比(95%CI)[2,3] | - | - | - | 0.50 (0.23, 1.09) | - | 0.51 (0.35, 0.74) |
| p 値 [2,3] | - | - | - | 0.0809 | - | 0.0004 |
| 最初の重度の増悪までの期間(日)[4] | | | | | | |
| n | 0 | 2 | 13 | 12 | 51 | 59 |
| 中央値 | - | 208.5 | 136.0 | 170.5 | 118.0 | 171.0 |
| 範囲 | -, - | 171, 246 | 28, 331 | 8, 347 | 2, 364 | 5, 358 |
| 25%点, 75%点 | -, - | 171.0, 246.0 | 69.0, 280.0 | 33.0, 256.5 | 62.0, 259.0 | 57.0, 257.0 |

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 2.22, Table 1002.22, Table 2.2205

注：modified 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）に該当した事象のうち、ベースライン後に発現した事象を本解析の対象とした。

1. 52 週間において重度 SLE flare を発現した被験者の割合（ベースライン以降に発現した重度 SLE flar を対象とする）
2. イベント数が少なく推定値を算出できない場合は「-」で示す。
3. 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）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルにて、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）。
4. 重度 SLE flare を発現した被験者を対象とする。

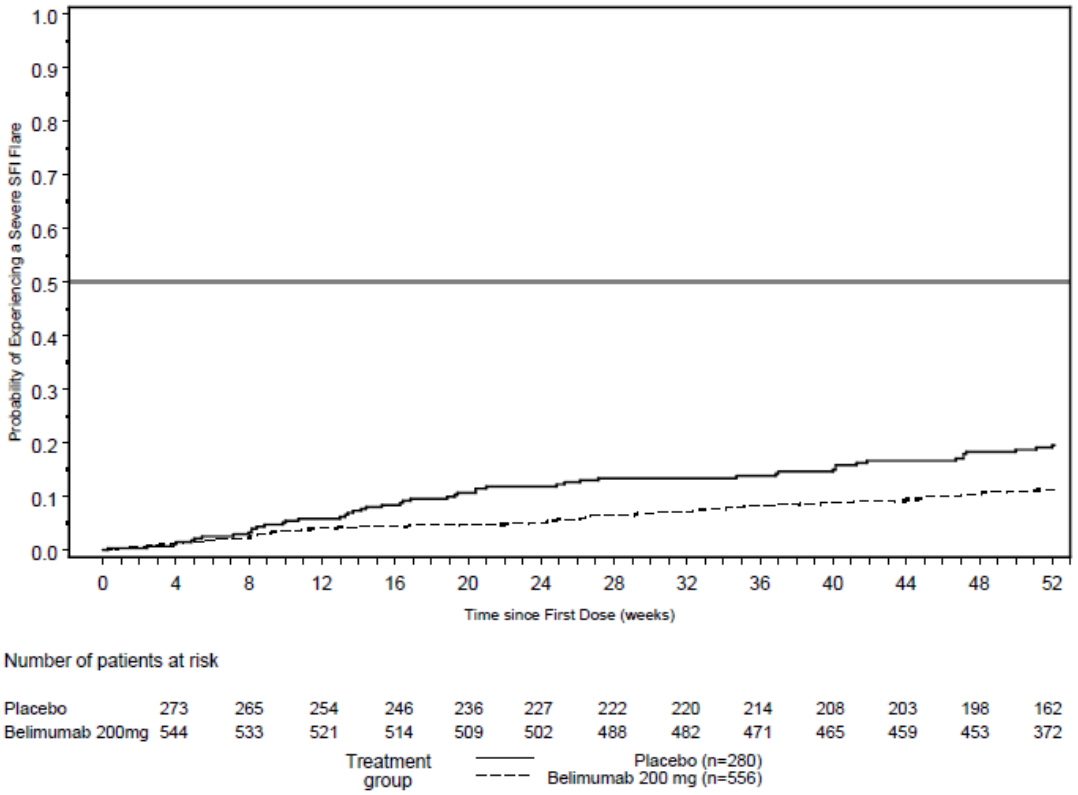



**図 2.7.3.3-11　　最初の重度 SLE flare が発現するまでの時間の Cox 回帰分析**
**：BEL112341 試験（二重盲検期、ITT 集団）**

Data Source: BEL112341 CSR(DB) Figure 2.31

最初の重度 SLE flare が発現するまでの時間について、Tipping Point Analysis による感度分析の結果を図 2.7.3.3-12 に示す。この評価項目においては、ベリムマブ 200 mg-sc 群で治療効果が得られず中止した被験者では、重度 SLE flare の発現率がプラセボ sc 群のベリムマブ 200 mg-sc 群に対する相対的な発現率と等しく 2.1 倍に増加すると仮定することが合理的である［ここで、プラセボ sc 群のベリムマブ 200 mg-sc 群に対する相対的な発現率は、1／治療効果の推定値（すなわち 1/0.48＝2.1 倍増加）である］。プラセボ sc 群でフォローアップ期終了時までに重度の SLE flare を発現して中止した被験者はなしという最も良いシナリオ下でさえ、ベリムマブ 200 mg-sc 群での脱落に対して発現率を増加させたとしても、治療効果（群間差）のハザード比は 0.53（p=0.0030）であり、統計学的に有意なままである。プラセボ sc 群で脱落した被験者での重度の SLE flare の発現率はプラセボ sc 群で残存する被験者での発現率と同じという最も妥当と考えられる仮定の下では、プラセボ sc 群で統計学的に有意でない治療効果を推定するために、ベリムマブ 200 mg-sc 群で脱落した被験者における重度 SLE flare 発現率がプラセボ sc 群に比べ 5 倍以上である必要がある。従って、最初の重度 SLE flare が発現するまでの時間において、中止及び Treatment failure は欠測とする仮定下で検討した結果は、頑健性が高いと考える。

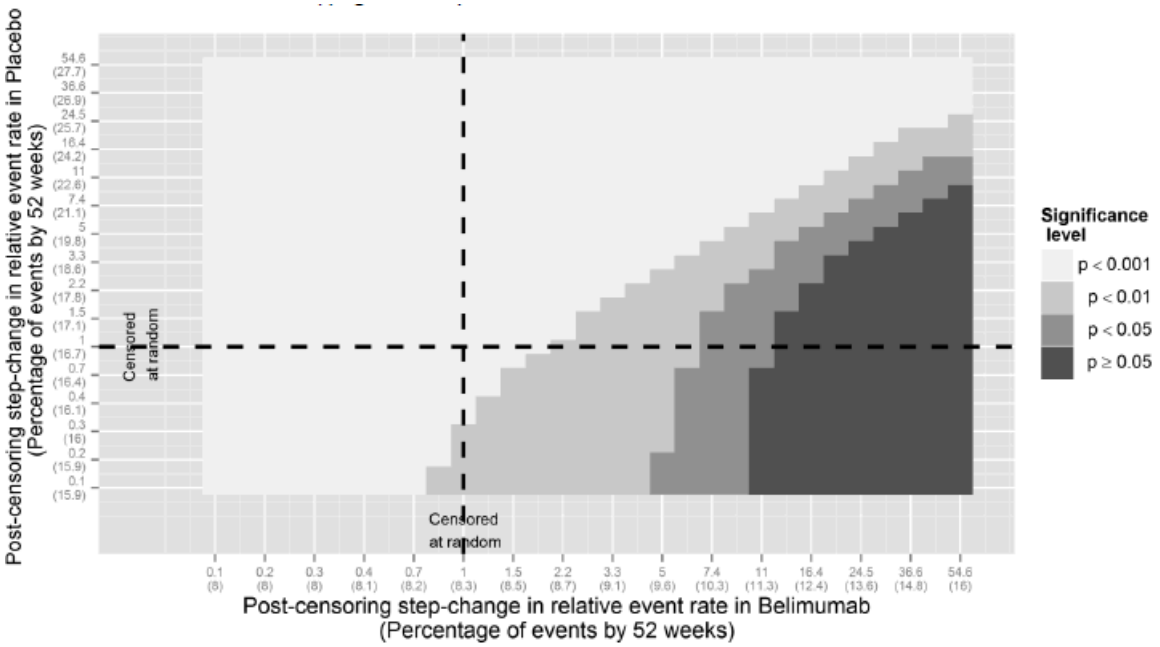



**図 2.7.3.3-12　最初の重度 SLE flare が発現するまでの時間の Tipping Point Analysis による感度分析：BEL112341 試験（二重盲検期、ITT 集団）**

Data Source: BEL112341 CSR(DB) Figure 102.82

**静脈内投与試験**

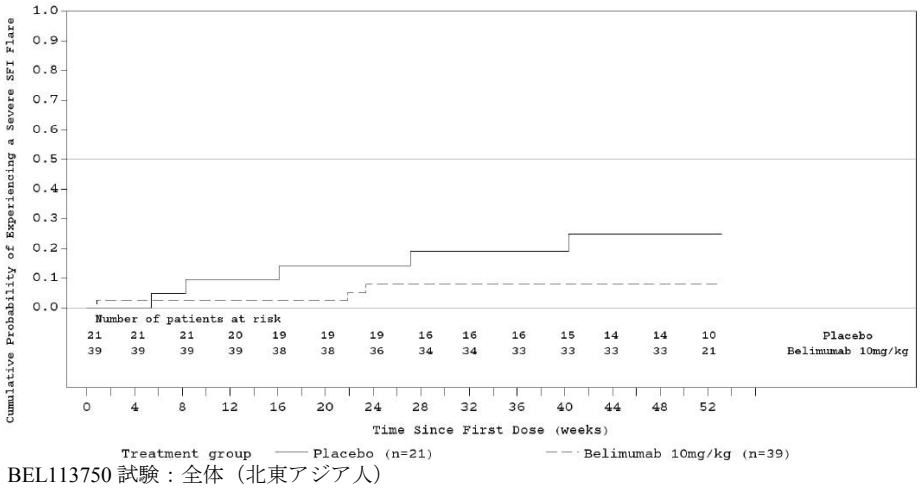
静脈内投与のいずれの第 III 相試験でも、最初の重度 SLE flare（SFI で定義）が発現するまでの時間（中央値）は算出不能であった。BEL112341 試験の全体集団で認められたベリムマブ 200 mg の重度 SLE flare の発現リスク低減効果は、BEL110751+BEL110752 試験併合解析でみられたベリムマブ 10 mg/kg-iv 群（ハザード比 0.64、p=0.0011）と同程度であった（表 2.7.3.3-46）。また、BEL113750 試験でも、全体集団（北東アジア人）において 10 mg/kg 群で重度 SLE flare（SFI で定義）が発現するリスクはプラセボ 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 SLE 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 SLE flare の発現リスクはプラセボ iv 群と比べて低下を示した（未調整ハザード比 0.31、95%信頼区間：0.07～1.28）。

**表 2.7.3.3-46　最初の重度の SLE flare が発現するまでの時間**
**：BEL110751+BEL110752 試験併合、BEL113750 試験（MITT 集団）**

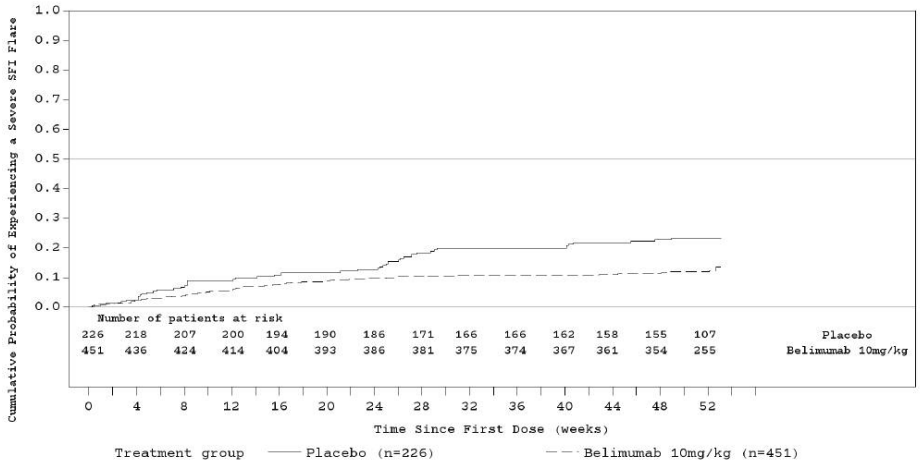
| 最初に重度の SFI flare が発現するまでの時間 [1] | BEL113750 | | | | BEL110751+BEL110752 併合 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 日本人 | | 全体（北東アジア人） | | | |
| | プラセボ iv 群 N=21 | 10 mg/kg-iv 群 N=39 | プラセボ iv 群 N=226 | 10 mg/kg-iv 群 N=451 | プラセボ iv 群 N=562 | 10 mg/kg-iv 群 N=563 |
| n (%)[2] | 5 (23.8) | 3 (7.7) | 50 (22.1) | 54 (12.0) | 133 (23.7) | 88 (15.6) |
| 中央値 (25%点、75%点)[3,4] | - (-, -) | - (-, -) | - (-, -) | - (-, -) | - (1, 371) | - (1, 366) |
| プラセボ iv 群とのハザード比(95%CI)[5,6] | - | 0.31 (0.07, 1.28) | - | 0.50 (0.34, 0.73) | - | 0.64 (0.49, 0.84) |
| p 値 [5,6] | - | 0.1047 | - | 0.0004 | - | 0.0011 |

Data Source: BEL113750 CSR Table 2.21, Table 8.21, IV-ISE T57.1
注：イベント数が少なく推定値を算出できない場合は「-」で示す。
1. SELENA SLEDAI スコアが 12 点超のみで該当した SFI flare は除外した。データは、52 週時以前の最後の来院時データを用いて打ち切りとした。死亡した被験者は、重度の SFI flare が発現していない場合は死亡日又は試験中止日（中止日が死亡日より前の場合）で打ち切りとした。最初に SFI flare が発現するまでの時間は「SFI flare 発現日-治験薬投与開始日+1 日」と定義した。
2. 52 週間に重度の SFI flare を発現した被験者の数（%）。ベースライン以降の重度の SFI flare を対象とした。
3. BEL113750 試験では重度の SFI flare を発現した被験者が少なく推定不能であった。
4. BEL110751+BEL110752 併合では一部の 25%点又は 75%点が算出不能であったため、範囲（最小値、最大値）を提示した。
5. BEL113750 試験は、ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群の比較に Cox 比例ハザードモデルを用いた。共変量にベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、国、ベースラインの補体値（C3 及び／又は C4 の低値 vs. C3 と C4 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。
6. BEL110751+BEL110752 併合は、プラセボ iv 群とベリムマブの各用量群の比較に Cox 比例ハザードモデルを用いた。ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、ベースラインの尿蛋白（2 g/24 hr 未満 vs. 2 g/24 hr 以上）、人種（AIA vs. その他）及び試験を共変量とした。

BEL113750 試験：日本人




BEL113750 試験：全体（北東アジア人）




BEL110751+BEL110752 併合

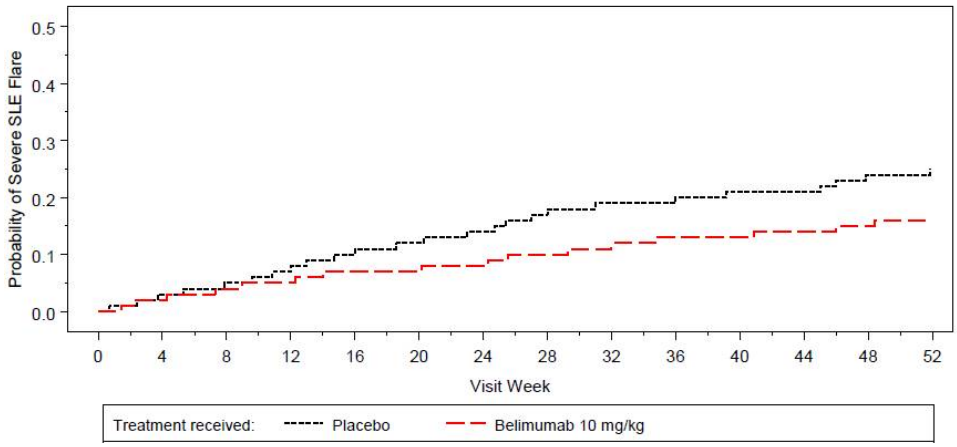



**図 2.7.3.3-13　最初の重度 SFI flare が発現するまでの時間の Cox 回帰分析：BEL110751+BEL110752 試験併合、BEL113750 試験（MITT 集団）**

Data Source: BEL113750 CSR Figure 2.18, Figure 8.18, IV-ESA Figure 7

#### 2.7.3.3.2.1.2.2. SLE flare

**皮下投与試験**

BEL112341 試験の全体集団において、最初の SLE flare が発現するまでの時間はベリムマブ 200 mg-sc 群ではプラセボ sc 群に比べて長く、SLE flare の発現リスクは低下した（ハザード比 0.78、p=0.0061）（表 2.7.3.3-47）。一方、日本人集団では、SLE flare 発現のハザード比は 1.62（95%信頼区間：0.55～4.81）であった。

**表 2.7.3.3-47 最初の SLE flare が発現するまでの時間：BEL112341 試験（二重盲検期、ITT 集団）**

| | 日本人 | | 全体 | |
|---|---|---|---|---|
| | 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 |
| n (%)[1] | 9 (56.3) | 10 (76.9) | 192 (68.6) | 337 (60.6) |
| 中央値(日) (25%点, 75%点)[2] | 283.50 ( 175.00, - ) | 147.00 ( 57.00, 316.00 ) | 141.00 (57.00, - ) | 190.00 (71.00, - ) |
| ベリムマブ 200 mg-sc 群とプラセボ sc 群との比較 | | | | |
| プラセボ sc 群とのハザード比 (95%CI)[3] | - | 1.62 (0.55, 4.81) | - | 0.78 (0.65, 0.93) |
| p 値 [3] | - | 0.3835 | - | 0.0061 |
| 最初の SLE flare が発現するまでの期間(日)[4] | | | | |
| n | 9 | 10 | 192 | 337 |
| 中央値 | 176.0 | 73.0 | 85.0 | 85.0 |
| 範囲 | 29, 307 | 22, 316 | 2, 366 | 2, 365 |
| 25%点, 75%点 | 134.0, 258.0 | 57.0, 168.0 | 38.5, 169.0 | 53.0, 168.0 |

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 2.25, Table 1002.25

注： modified 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）に該当した事象のうち、ベースライン後に発現した事象を本解析の対象とした。

1. 52 週間において SLE flare を発現した被験者の割合（ベースライン以降に発現した SLE flare を対象とする）
2. イベント数が少なく推定値を算出できない場合は「-」で示す。
3. 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）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルにて、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）。
4. SLE flare を発現した被験者を対象とする。

**静脈内投与試験**

BEL110751+BEL110752 試験併合解析では、最初の SFI flare が発現するまでの時間はベリムマブ 10 mg/kg-iv 群ではプラセボ iv 群に比べて長く、10 mg/kg-iv 群ではプラセボ iv 群に比べて統計学的に有意に発現リスクを低下させた（ハザード比 0.84、p=0.0120）（表 2.7.3.3-48）。各試験別では、BEL110752 試験では統計学的に有意に発現リスクを低下させたが（ハザード比 0.57、p=0.0055）、BEL110751 試験では有意差はみられなかった（ハザード比 0.72、p=0.00867）。BEL113750 試験の全体集団（北東アジア人）でも、最初の SFI flare が発現するまでの時間はプラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群の方が長く、発現リスクの低下が示された（ハザード比 0.75、p=0.0033）（表 2.7.3.3-48）。日本人集団でも同様であり（未調整ハザード比 0.75、95%信頼区間：0.40～1.40）、全体集団と一致した結果がみられた。

**表 2.7.3.3-48　最初の SFI flare が発現するまでの時間：BEL110751+BEL110752 試験併合、BEL113750 試験（MITT 集団）**

| 最初に SFI flare が発現するまでの時間 [1] | BEL113750 | | | | BEL110751+BEL110752 併合 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 日本人 | | 全体（北東アジア人） | | | |
| | プラセボ iv 群 N=21 | 10 mg/kg-iv 群 N=39 | プラセボ iv 群 N=226 | 10 mg/kg-iv 群 N=451 | プラセボ iv 群 N=562 | 10 mg/kg-iv 群 N=563 |
| n (%)[2] | 16 (76.2) | 27 (69.2) | 168 (74.3) | 301 (66.7) | 458 (81.5) | 420 (74.6) |
| 中央値 (25%点、75%点)[3] | 120.0 (80.0, 197.0) | 153.0 (113.0, -) | 137.0 (57.0, 308.0) | 181.0 (83.0, -) | 84 (40, 204) | 110 (47, 309) |
| プラセボ iv 群とのハザード比(95%CI)[4,5] | - | 0.75 (0.40, 1.40) | - | 0.75 (0.62, 0.91) | - | 0.84 (0.74, 0.96) |
| p 値 [4,5] | - | 0.3653 | - | 0.0033 | - | 0.0120 |

Data Source: BEL113750 CSR Table 2.34, Table 8.34, IV-ISE T57
注：イベント数が少なく推定値を算出できない場合は「-」で示す。
1. SELENA SLEDAI スコアが 12 点超以上のみで該当した SFI flare は除外した。データは、52 週時以前の最後の来院時データを用いて打ち切りとした。死亡した被験者は、SFI flare が発現していない場合は死亡日で打ち切りとした。最初に SFI flare が発現するまでの時間は「SFI flare 発現日-治験薬投与開始日+1 日」と定義した。
2. 52 週間に SFI flare を発現した被験者の数（%）。ベースライン以降の SFI flare を対象とした。
3. BEL113750 試験では重度の SFI flare を発現した被験者が少なく推定不能であった。
4. BEL113750 試験は、ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群の比較に Cox 比例ハザードモデルを用いた。共変量にベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、国、ベースラインの補体値（C3 及び／又は C4 の低値 vs. C3 と C4 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。
5. BEL110751+BEL110752 併合は、プラセボ iv 群とベリムマブの各用量群の比較に Cox 比例ハザードモデルを用いた。ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、ベースラインの尿蛋白（2 g/24 hr 未満 vs. 2 g/24 hr 以上）、人種（AIA vs. その他）及び試験を共変量とした。

### 2.7.3.3.2.1.3.　ステロイド投与量

#### 2.7.3.3.2.1.3.1.　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

**皮下投与試験**

BEL112341 試験ではもう一つの重要な副次評価項目として、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、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評価した（表 2.7.3.3-49）。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、p=0.0732）。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。なお、アジア地域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 2.7.3.3-49　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：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 |
| 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）。

**静脈内投与試験**

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 試験の全体集団の結果と同程度であり、同じ傾向がみられた（表 2.7.3.3-50、付録 表 2.7.3.6-29）。BEL110751+BEL110752 試験併合解析において、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%）では有意に高かった（オッズ比 1.57、p=0.0451）。また、BEL113750 試験の全体集団（北東アジア人）でも、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、p=0.0721）（表 2.7.3.3-50）。日本人集団でこの減量基準を達成した被験者は、10 mg/kg-iv 群で 2/23 例（8.7%）、プラセボ iv 群では 0/14 例であった。

**表 2.7.3.3-50　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：BEL110751+BEL110752 試験併合、BEL113750 試験（MITT 集団）**

| | BEL113750 | | | | BEL110751+BEL110752 併合 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 日本人集団 | | 全体（北東アジア人） | | | |
| | プラセボ iv 群 N=21 | 10 mg/kg-iv 群 N=39 | プラセボ iv 群 N=226 | 10 mg/kg-iv 群 N=451 | プラセボ iv 群 N=562 | 10 mg/kg-iv 群 N=563 |
| ステロイドがベースラインに 7.5 mg/日を超えていた被験者, n | 14 | 23 | 184 | 352 | 318 | 324 |
| ステロイドをベースラインから 25%以上減量して 7.5 mg/日以下になった被験者, n (%) | 0 | 2 (8.7) | 20 (10.9) | 55 (15.6) | 39 (12.3) | 58 (17.9) |
| プラセボ iv 群との差, % | - | 8.70 | - | 4.76 | - | 5.64 |
| プラセボ iv 群とのオッズ比 (95%CI)[1,2] | - | - | - | 1.68 (0.95, 2.96) | - | 1.57 (1.01, 2.45) |
| p 値 [1,2] | - | - | - | 0.0721 | - | 0.0451 |

Data Source: BEL113750 CSR Table 2.52, Table 8.52, IV-ISE T59, T22
注: 1 日当たりの平均ステロイド投与量（mg/日）は Prednisone 量で換算した。
1. BEL113750 試験は 10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群を比較したロジスティック回帰分析。共変量は投与群、ベースラインのステロイド投与量、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）及び補体値（C3 及び／又は C4 の低値 vs. C3 と C4 いずれも低値でない）とした。日本人集団では、投与群のみを独立変数とした。
2. BEL110751+BEL110752 併合は 10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群とを比較したロジスティック回帰分析。共変量はベースラインのステロイド投与量、試験、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、ベースラインの尿蛋白（2 g/24 hr 未満 vs. 2 g/24 hr 以上）及び人種（AIA vs. その他）とした。

### 2.7.3.3.2.1.3.2.　ステロイドを増量した被験者の割合

**皮下投与試験**

BEL112341 試験において、ステロイドをベースラインから増量した被験者の割合は、52 週間を通じてプラセボ sc 群に比べてベリムマブ 200 mg-sc 群で低く、20～52 週時を通じて 32 週時を除き有意差がみられた（図 2.7.3.3-14）。52 週時までにステロイドを増量した被験者の割合はプラセボ sc 群では 13.2%（37/280 例）であったのに対しベリムマブ 200 mg-sc 群では 8.1%（556 例中 45 例）であった（オッズ比 0.55、95%信頼区間：0.34～0.87、p=0.0117）。

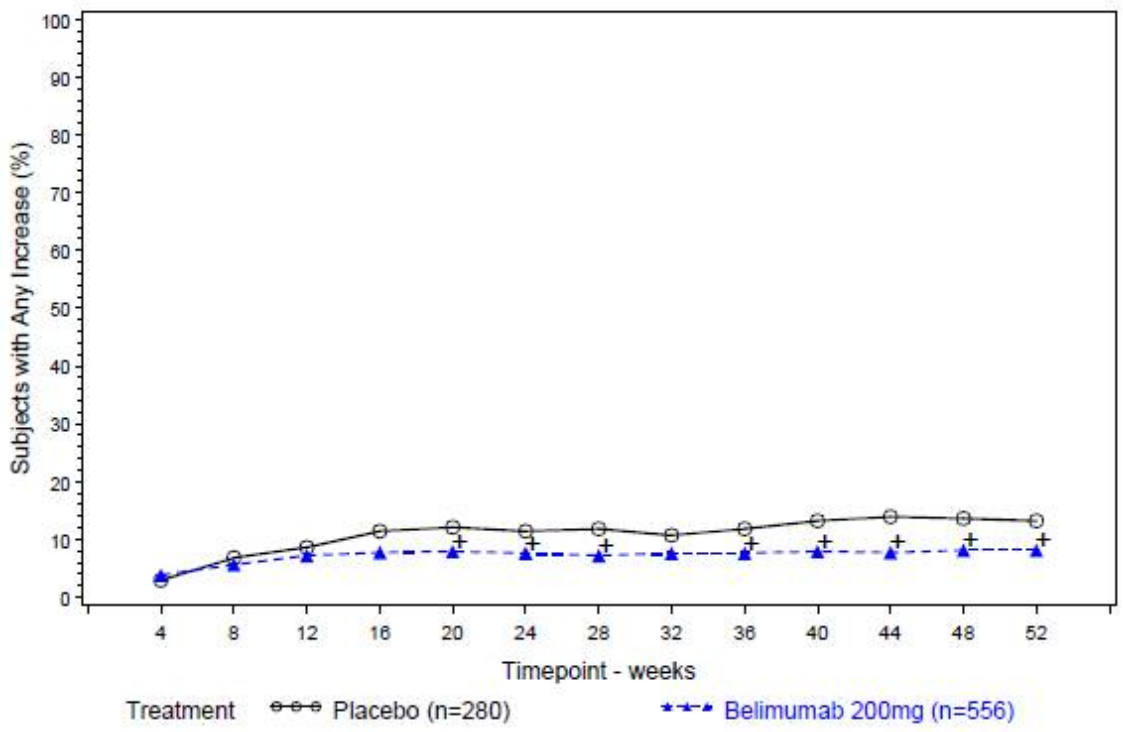



**図 2.7.3.3-14　ステロイドを増量した被験者の割合：BEL112341 試験（二重盲検期、LOCF、ITT 集団）**

Source: CSR BEL112341 CSR (DB) Figure 2.69
+: p 値<0.05
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。

**静脈内投与試験**

静脈内投与試験でも同様に、ステロイドをベースラインから増量した被験者の割合はプラセボ iv 群に比べてベリムマブ 10 mg/kg-iv 群で低かった。その群間差は BEL110751 試験では統計学的に有意であったが、BEL110752 試験では統計学的有意差は示せなかった。
BEL110751+BEL110752 試験併合解析において、52 週時にステロイド量がベースラインから増加していた被験者割合は、プラセボ iv 群では 19.8%（111/562 例）であったのに対し、ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群では 13.2%（74/563 例）であった（オッズ比 0.61、95%信頼区間：0.44～0.85、p=0.0030）。BEL113750 試験の全体集団（北東アジア人）では、12～52 週時において両群間に統計学的な有意差がみられており、52 週時にステロイド量がベースラインから増加していた被験者割合は、プラセボ iv 群では 18.1%（41/226 例）であったのに対し、ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群では 10.2%（46/451 例）であった（オッズ比 0.44、95%信頼区間：0.27～0.71、p=0.0007）。

#### 2.7.3.3.2.1.3.3. 52 週間のステロイド累積投与量

**皮下投与試験**

BEL112341 試験で 52 週間の二重盲検期に投与されたステロイドの累積投与量を表 2.7.3.3-51 に示す。全体集団において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-sc 群ではプラセボ sc 群に比べて 52 週間のステロイド累積投与量は数値的に少なかった。日本人集団でも、ベリムマブ 200 mg-sc 群ではプラセボ sc 群に比べて累積投与量は少なく、全体集団と同じ傾向がみられた。

**表 2.7.3.3-51 52 週間のステロイド累積投与量：BEL112341 試験（二重盲検期、ITT 集団）**

| | 日本人 | | 全体 | |
|---|---|---|---|---|
| | 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 |
| 52 週時, n | 16 | 13 | 280 | 556 |
| 平均値（SD） | 3514.7 (1399.71) | 3088.4 (845.11) | 4567.3 (5981.53) | 3933.8 (3660.76) |
| 中央値（範囲） | 3534.4 (0, 6096) | 2920.0 (1825, 4965) | 3650.0 (0, 59185) | 3650.0 (0, 52104) |
| 25%点, 75%点 | 2737.5, 4582.4 | 2777.0, 3650.0 | 1825.0, 5475.0 | 1825.0, 5475.0 |
| p 値 [1] | - | 0.4066 | - | 0.4299 |

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 2.65, Table 1002.65
注：1 日当たりの平均ステロイド投与量（mg/日）は Prednisone 量で換算した。
1. p 値は、共変量として投与群、ベースラインのステロイド投与量、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、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 Rank ANCOVA モデルにて、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）。

**静脈内投与試験**

BEL113750 試験でも、52 週間の二重盲検期に投与されたステロイドの累積投与量を評価した。全体集団において 10 mg/kg-iv 群の累積投与量はプラセボ iv 群より有意に少なく、日本人集団でも同じ傾向がみられた（表 2.7.3.3-52）。

**表 2.7.3.3-52 52 週間のステロイド累積投与量：BEL113750 試験（MITT 集団）**

| | 日本人 | | 全体（北東アジア人） | |
|---|---|---|---|---|
| | プラセボ iv 群 N=21 | 10 mg/kg-iv 群 N=39 | プラセボ iv 群 N=226 | 10 mg/kg-iv 群 N=451 |
| n | 21 | 39 | 226 | 451 |
| 未調整平均値(SD) | 5032 (3554.2) | 3492 (1575.9) | 5906 (5427.2) | 4603 (2408.3) |
| 中央値 (範囲) | 3650.00 (1095.0, 15077.1) | 3285.00 (1825.0, 9615.0) | 4758.13 (0.0, 54258.6) | 4190.00 (0.0, 15463.2) |
| 25%点, 75%点 | 3012.0, 5475.0 | 2343.0, 4106.3 | 3597.5, 6695.0 | 3090.0, 5475.0 |
| p 値 [1] | - | 0.0597 | - | 0.0005 |

Data Source: BEL113750 CSR Table 2.55, Table 8.55
注: 1 日当たりの平均ステロイド投与量（mg/日）は Prednisone 量で換算した。
1. ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群の比較には Rank-ANCOVA モデルを用いた。共変量に投与群、国、ベースラインのステロイド投与量、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、ベースラインの補体値（C3 及び／又は C4 の低値 vs. C3 と C4 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。

### 2.7.3.3.2.1.3.4. ステロイド投与量のベースラインからの変化

**皮下投与試験**

BEL112341 試験の全体集団において、ステロイド投与量のベースラインからの変化量（中央値）に両群間で差は認められなかった（図 2.7.3.3-15）。また、ベースライン時にステロイドを使用していた被験者のうち、ステロイド投与量が減量された被験者の割合についても差は認められなかった（図 2.7.3.3-16）。

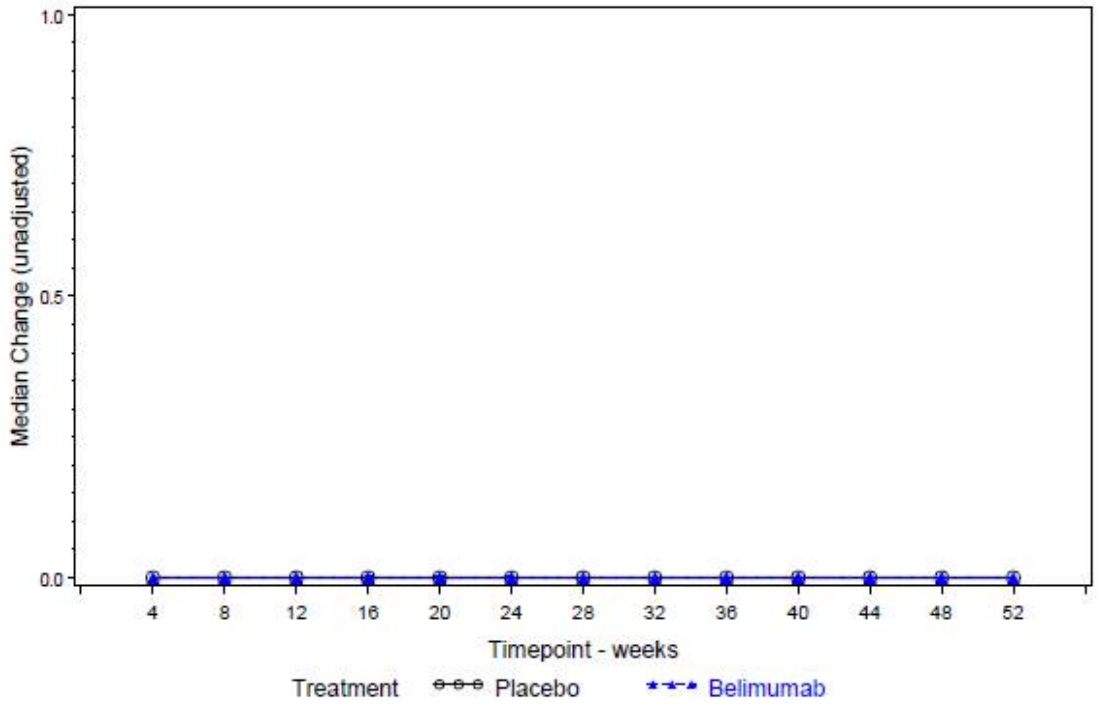



**図 2.7.3.3-15 ステロイドのベースラインからの変化量（中央値）のノンパラメトリック感度分析：BEL112341 試験（二重盲検期、Observed、ITT 集団）**

Data Source: BEL112341CSR (DB) Figure 102.65
+: p 値<0.05
p 値は、Wilcoxon 順位和検定を用いてベリムマブ 200 mg-sc 群とプラセボ sc 群を比較し算出した。

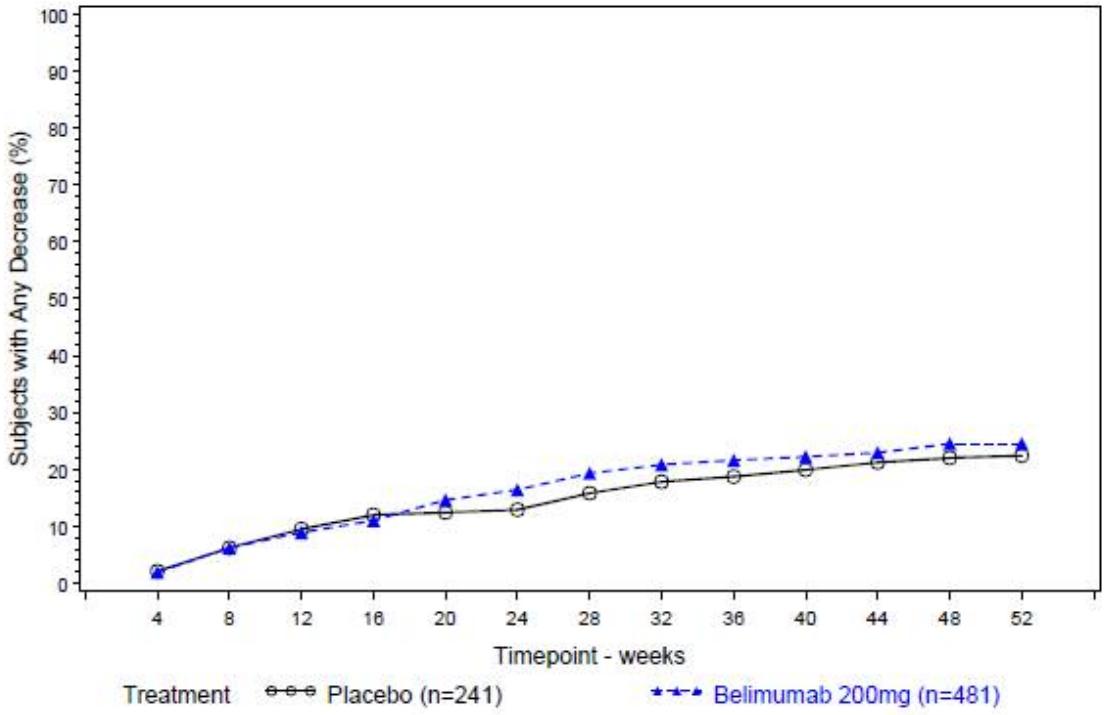



**図 2.7.3.3-16　　ステロイドを減量した被験者の割合：BEL112341 試験（二重盲検期、ITT 集団）**

Data Source:　BEL112341 CSR (DB) Figure 2.68
+: p 値<0.05
ベースライン時にステロイドを使用していた被験者を対象とした。Treatment failure に該当した被験者はノンレスポンダーとする。
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。

**静脈内投与試験**

BEL110752 試験ではステロイドは経時的に減量されたが、BEL110751 試験ではこのような減量はみられなかった。BEL113750 試験でステロイド投与量のベースラインからの変化率の推移（変化率の平均値）をみた結果、全体集団（北東アジア人）でステロイド投与量は 52 週間を通して両群で低下したが、プラセボ iv 群より 10 mg/kg-iv 群の方が減少幅は大きかった（図 2.7.3.3-17）。日本人集団では、52 週時のステロイド投与量の変化率（中央値）は両群で 0.00%であったが、変化率（平均値）ではプラセボ iv 群で 2.26%及び 10 mg/kg-iv 群で-5.58%であった。

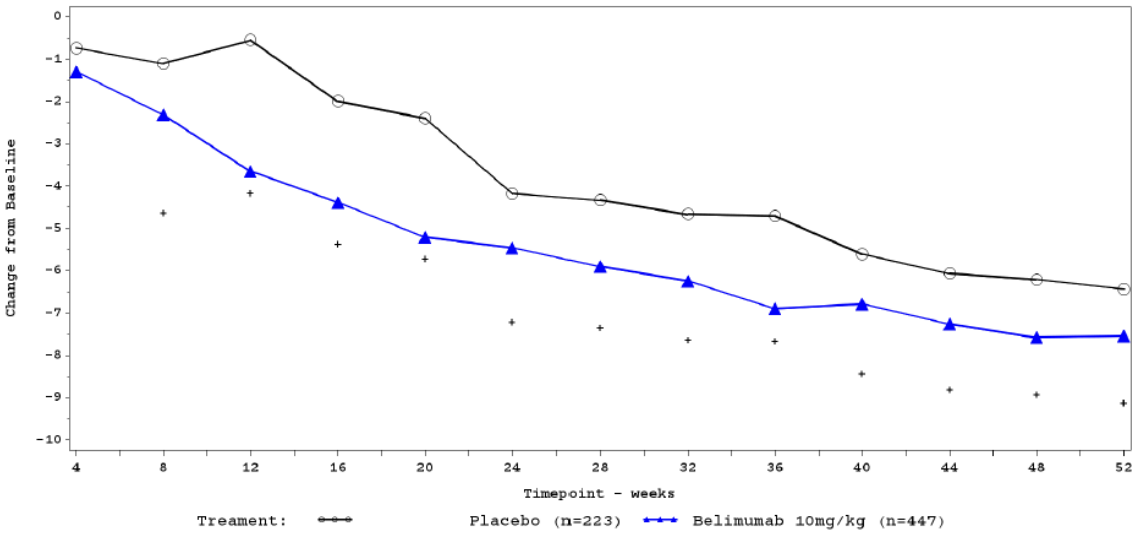



**図 2.7.3.3-17　ステロイド投与量のベースラインからの変化量（最小二乗平均値：BEL113750 試験（Observed、MITT 集団）**

Data Source: BEL113750 CSR Figure 2.36
+：p<0.05
プラセボ iv 群と 10 mg/kg-iv 群の比較には ANCOVA モデルを用いた。共変量に投与群、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）、国、ベースラインの補体（C3 及び／又は C4 の低値 vs. C3 と C4 いずれも低値でない）を用いた。

### 2.7.3.3.2.1.3.5.　ステロイド平均投与量がベースライン時の 7.5 mg/日超から 7.5 mg/日以下に減量された被験者割合

**皮下投与試験**

BEL112341 試験において、ステロイド投与量がベースライン時の 7.5 mg/日超から 52 週時までに 7.5 mg/日以下に減量できた被験者の割合は、プラセボ sc 群 14.3%、ベリムマブ 200 mg-sc 群 20.0%であり、両群間に有意差はみられなかった（Treatment failure をノンレスポンダーとする解析）（図 2.7.3.3-18）。

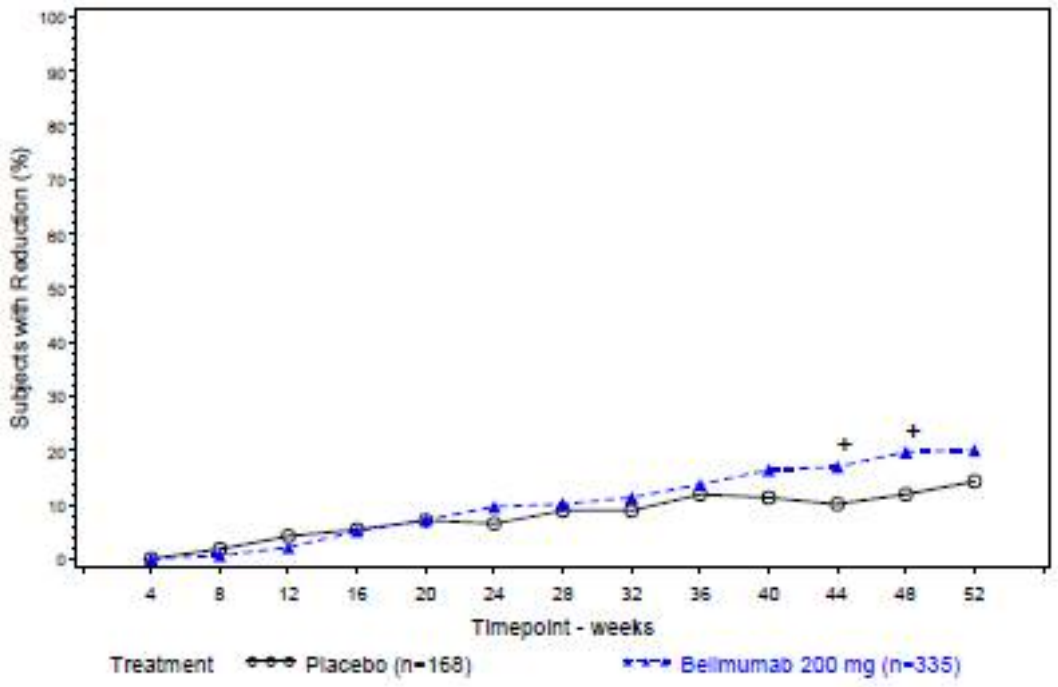



**図 2.7.3.3-18　　ステロイド平均投与量がベースライン時の 7.5 mg/日超から 7.5 mg/日以下に減量された被験者割合：BEL112341 試験（二重盲検期、ITT 集団）**

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Figure 2.70
+: p 値<0.05
Treatment failure に該当した被験者はノンレスポンダーとする。
p 値は、共変量で調整しない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。

**静脈内投与試験**

BEL110751+BEL110752 試験併合解析において、ステロイド投与量を 52 週時に 7.5 mg/日以下に減量できた被験者の割合は、プラセボ iv 群（14.5%）と比べてベリムマブ 10 mg/kg-iv 群（21.9%）で有意に高かった（オッズ比 1.67、95%信頼区間：1.11～2.53、p=0.0140）。BEL113750 試験の全体集団（北東アジア人）では、52 週時にステロイド投与量を 7.5 mg/日以下に減量できた被験者の割合は、プラセボ iv 群（15.2%）と比べてベリムマブ 10 mg/kg-iv 群（19.3%）で高かったが、有意な群間差は認められなかった（オッズ比 1.46、95%信頼区間：0.89～2.41、p=0.1366）。同様に、日本人集団においてもステロイド投与量を 7.5 mg/日以下に減量できた被験者の割合に群間で差は認められなかった（プラセボ iv 群 14.3%、ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群 13.0%）。

### 2.7.3.3.2.1.3.6.　　ステロイド平均投与量がベースライン時の 7.5 mg/日以下から 7.5 mg/日超に増量された被験者割合

**皮下投与試験**

BEL112341 試験において、ステロイド 1 日使用量がベースライン時の 7.5 mg/日以下から 7.5 mg/日超に増量された被験者の割合は 52 週間を通してプラセボ sc 群とベリムマブ 200 mg-sc 群で同程度であり、52 週時ではプラセボ sc 群 8.0%（9/112 例）及びベリムマブ 200 mg-sc 群 7.7%（17/221 例）であった（LOCF 法）（図 2.7.3.3-19）。

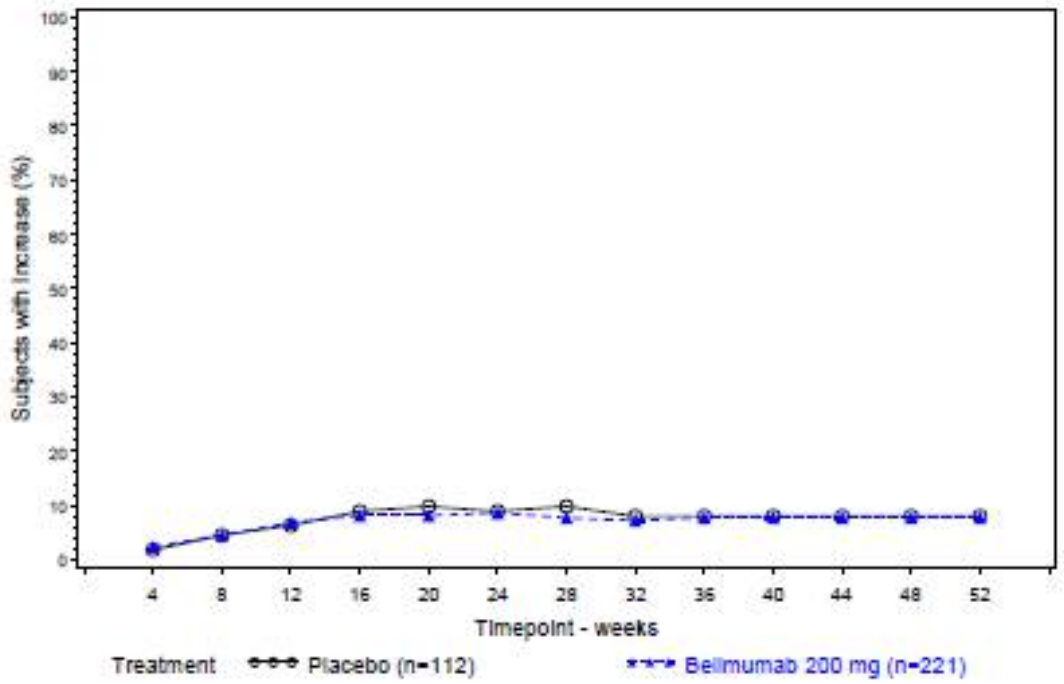



**図 2.7.3.3-19　　ステロイド平均投与量がベースライン時の 7.5 mg/日以下から 7.5 mg/日超に増量された被験者割合：BEL112341 試験（二重盲検期、LOCF、ITT 集団）**

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Figure 2.71
+: p 値<0.05
p 値は、共変量で調整しない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。

**静脈内投与試験**

BEL110751+BEL110752 試験の併合解析において、ステロイド投与量が 7.5 mg/日超に増量された被験者の割合は、ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群（10.9%）ではプラセボ iv 群（18.0%）に比べ有意に低かった（オッズ比 0.58、95%信頼区間：0.34～0.98、p=0.0438）。BEL113750 試験の全体集団（北東アジア人）では、52 週時にステロイド投与量が 7.5 mg/日以上に増量された被験者の割合は、10 mg/kg-iv 群（10.1%）ではプラセボ iv 群（28.6%）と比べて有意に高かった（オッズ比 0.27、95%信頼区間：0.10～0.71、p=0.0075）。日本人集団でステロイド投与量が増量された被験者は 10 mg/kg-iv 群では 0/16 例であったが、プラセボ iv 群では 3/7 例（42.9%）であった。

### 2.7.3.3.2.1.4.　　SELENA SLEDAI

#### 2.7.3.3.2.1.4.1.　　SELENA SLEDAI 臓器系病変の改善

**皮下投与試験**

BEL112341 試験において、ベリムマブ 200 mg-sc 群では 52 週時に SELENA SLEDAI の「免疫系」、「粘膜皮膚系」、「筋骨格系」及び「血管系」の臓器系病変にプラセボ sc 群と比較して統計学的に有意な改善が認められた（表 2.7.3.3-53）。他の臓器系についても数値的にはベリムマブ 200 mg-sc 群のより大きな改善が示されたが、これらの他の臓器官系及び血管系は被験者数が少なく、解析結果の解釈は慎重に行う必要がある。

**表 2.7.3.3-53　52 週時に SELENA SLEDAI 各臓器系病変の改善がみられた被験者割合：BEL112341 試験（二重盲検期、ITT 集団）**

| | プラセボ sc 群<br>N=280 | 200 mg-sc 群<br>N=556 |
|---|---|---|
| 粘膜皮膚系, n<br>改善した被験者, n (%)<br>p 値 [1] | 248<br>135 (54.4) | 487<br>312 (64.1)<br>0.0132 |
| 筋骨格系, n<br>改善した被験者, n (%)<br>p 値 [1] | 218<br>110 (50.5) | 438<br>282 (64.4)<br>0.0007 |
| 免疫系, n<br>改善した被験者, n (%)<br>p 値 [1] | 211<br>34 (16.1) | 427<br>127 (29.7)<br>0.0002 |
| 腎系, n<br>改善した被験者, n (%)<br>p 値 [1] | 41<br>15 (36.6) | 59<br>25 (42.4)<br>0.6788 |
| 血液系, n<br>改善した被験者, n (%)<br>p 値 [1] | 25<br>9 (36.0) | 49<br>22 (44.9)<br>0.6190 |
| 血管系, n<br>改善した被験者, n (%)<br>p 値 [1] | 18<br>5 (27.8) | 46<br>29 (63.0)<br>0.0138 |
| 心血管系及び呼吸器系, n<br>改善した被験者, n (%)<br>p 値 [1] | 18<br>10 (55.6) | 29<br>20 (69.0)<br>0.3710 |
| 中枢神経系, n<br>改善した被験者, n (%)<br>p 値 [1] | 2<br>1 (50.0) | 7<br>4 (57.1)<br>1.0000 |

Data Source: BEL112341 CSR Table 2.40
注：ベースライン時に各臓器系病変を有する被験者を対象とした（Treatment failure をノンレスポンダーとする解析）。
1. Fisher の直接確率検定

**静脈内投与試験**

BEL110751+BEL110752 試験併合解析でも、ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群の被験者では 52 週時に「中枢神経系（CNS）」、「免疫系」、「粘膜皮膚症状」及び「血管系」の臓器系病変にプラセボ iv 群と比較して改善が認められた（表 2.7.3.3-54）。BEL113750 試験でも全体集団（北東アジア人）において、10 mg/k-iv 群では 52 週時に「免疫系」、「筋骨格系」、「腎系」の臓器系病変でプラセボ iv 群と比べて統計学的に有意な改善が示された（表 2.7.3.3-54）。日本人集団でもベリムマブ 10 mg/kg-iv 群では全ての臓器系で改善が認められた被験者の割合が、プラセボ iv 群と同様又はプラセボ iv 群より数値的に高く、全体集団と一致した結果が得られた。

**表 2.7.3.3-54　52 週時に SELENA SLEDAI 各臓器系病変の改善がみられた被験者割合：BEL110751+BEL110752 試験併合、BEL113750 試験（MITT 集団）**

| SELENA SLEDAI 臓器系 | | BEL113750 | | | | BEL110751+BEL110752 併合 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 日本人 | | 全体（北東アジア人） | | | |
| | | プラセボ iv 群 N=21 | 10 mg/kg-iv 群 N=39 | プラセボ iv 群 N=226 | 10 mg/kg-iv 群 N=451 | プラセボ iv 群 N=562 | 10 mg/kg-iv 群 N=563 |
| 中枢神経系 | n[1] | 0 | 0 | 2 | 1 | 11 | 19 |
| | 改善, n (%) | 0 | 0 | 0 | 1 (100.0) | 1 (9.1) | 12 (63.2) |
| | p 値 [2] | - | - | - | 0.3333 | - | 0.0067 |
| 血管系 | n[1] | 2 | 5 | 33 | 63 | 37 | 38 |
| | 改善, n (%) | 1 (50.0) | 3 (60.0) | 19 (57.6) | 42 (66.7) | 15 (40.5) | 28 (73.7) |
| | p 値 [2] | - | >0.9999 | - | 0.3838 | - | 0.0106 |
| 筋骨格系 | n[1] | 12 | 23 | 75 | 139 | 372 | 368 |
| | 改善, n (%) | 3 (25.0) | 12 (52.2) | 41 (54.7) | 103 (74.1) | 183 (49.2) | 208 (56.5) |
| | p 値 [2] | - | 0.1629 | - | 0.0058 | - | 0.0601 |
| 腎系 | n[1] | 5 | 5 | 78 | 136 | 92 | 85 |
| | 改善, n (%) | 1 (20.0) | 3 (60.0) | 32 (41.0) | 84 (61.8) | 39 (42.4) | 42 (49.4) |
| | p 値 [2] | - | 0.5238 | - | 0.0043 | - | 0.3422 |
| 粘膜皮膚系 | n[1] | 19 | 33 | 183 | 370 | 469 | 454 |
| | 改善, n (%) | 6 (31.6) | 18 (54.5) | 97 (53.0) | 229 (61.9) | 211 (45.0) | 249 (54.8) |
| | p 値 [2] | - | 0.1516 | - | 0.0536 | - | 0.0039 |
| 免疫系 | n[1] | 21 | 39 | 202 | 410 | 439 | 455 |
| | 改善, n (%) | 3 (14.3) | 4 (10.3) | 26 (12.9) | 114 (27.8) | 44 (10.0) | 124 (27.3) |
| | p 値 [2] | - | 0.6869 | - | <0.0001 | - | <0.0001 |
| 血液系（発熱を含む） | n[1] | 2 | 3 | 27 | 39 | 48 | 54 |
| | 改善, n (%) | 0 | 1 (33.3) | 10 (37.0) | 15 (38.5) | 22 (45.8) | 18 (33.3) |
| | p 値 [2] | - | >0.9999 | - | >0.9999 | - | 0.2051 |
| 心血管系及び呼吸器系 | n[1] | 0 | 0 | 3 | 2 | 32 | 37 |
| | 改善, n (%) | 0 | 0 | 2 (66.7) | 1 (50.0) | 18 (56.3) | 20 (54.1) |
| | p 値 [2] | - | - | - | >0.9999 | - | 0.9045 |

Data Source: BEL113750 CSR Table 2.27, Table 8.27, IV-ISE TA46.1, TA46.2, TA46.3, TA46.4, TA46.5, TA46.6, TA46.7, TA46.8

1. ベースラインに該当する臓器系でスコア 0 点超の被験者

2. 10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群との比較には、BEL113750 試験は Fisher の直接確率検定、BEL110751+BEL110752 試験併合はロジスティック回帰分析を用いた。共変量として試験及び治療と試験との交互作用で調整した。ただし BEL110751+BEL110752 試験併合の「中枢神経系」では尤度比検定又は Fisher の直接確率検定を用いた。

### 2.7.3.3.2.1.4.2.　SELENA SLEDAI 臓器系病変の悪化

#### 皮下投与試験

BEL112341 試験において、52 週時に SELENA SLEDAI の各臓器系で悪化がみられた被験者割合はベリムマブ 200 mg-sc 群とプラセボ sc 群間で概ね同程度であり、両群間に統計学的有意差がみられた臓器系はなかった（表 2.7.3.3-55）。

**表 2.7.3.3-55　52 週時に SELENA SLEDAI 各臓器系で悪化がみられた被験者割合：BEL112341 試験（二重盲検期、ITT 集団）**

| | プラセボ sc 群<br>N=280 | 200 mg-sc 群<br>N=556 |
|---|---|---|
| 中枢神経系, n | 278 | 549 |
| 悪化した被験者, n (%) | 1 ( 0.4) | 2 ( 0.4) |
| p 値 [1] | - | 1.0000 |
| 心血管系及び呼吸器系, n | 262 | 527 |
| 悪化した被験者, n (%) | 0 ( 0.0) | 3 ( 0.6) |
| p 値 [1] | - | 0.5547 |
| 血管系, n | 262 | 510 |
| 悪化した被験者, n (%) | 0 ( 0.0) | 3 ( 0.6) |
| p 値 [1] | - | 0.5548 |
| 血液系, n | 255 | 507 |
| 悪化した被験者, n (%) | 8 ( 3.1) | 22 ( 4.3) |
| p 値 [1] | - | 0.5543 |
| 腎系, n | 239 | 497 |
| 悪化した被験者, n (%) | 18 ( 7.5) | 33 ( 6.6) |
| p 値 [1] | - | 0.6449 |
| 免疫系, n | 69 | 129 |
| 悪化した被験者, n (%) | 10 ( 14.5) | 13 ( 10.1) |
| p 値 [1] | - | 0.3611 |
| 筋骨格系, n | 62 | 118 |
| 悪化した被験者, n (%) | 0 ( 0.0) | 6 ( 5.1) |
| p 値 [1] | - | 0.0949 |
| 粘膜皮膚系, n | 32 | 69 |
| 悪化した被験者, n (%) | 3 ( 9.4) | 6 ( 8.7) |
| p 値 [1] | - | 1.0000 |

Data Source: BEL112341 CSR (DB)Table 2.41
注：ベースライン時に各臓器系病変がない被験者を対象とした（LOCF）
1. Fisher の直接確率検定

**静脈内投与試験**

BEL110751+BEL110752 試験併合解析では、ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群では「免疫系」のベースラインからの悪化が有意に少なかったが、その他の臓器系には差は認められなかった（表 2.7.3.3-56）。BEL113750 試験の全体集団（北東アジア人）では、10 mg/kg-iv 群の悪化した被験者の割合はプラセボ iv 群と同程度又はプラセボ iv 群より低かった。日本人集団では、52 週時に各臓器系で悪化が認められた被験者はほとんどいなかった。

**表 2.7.3.3-56　52 週時に SELENA SLEDAI 各臓器系で悪化がみられた被験者割合：BEL110751+BEL110752 試験併合、BEL113750 試験（MITT 集団）**

| SELENA SLEDAI 臓器系 | | BEL113750 | | | | BEL110751+BEL110752 併合 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 日本人 | | 全体（北東アジア人） | | | |
| | | プラセボ iv 群 N=21 | 10 mg/kg-iv 群 N=39 | プラセボ iv 群 N=226 | 10 mg/kg-iv 群 N=451 | プラセボ iv 群 N=562 | 10 mg/kg-iv 群 N=563 |
| 中枢神経系 | n [1] | 21 | 39 | 224 | 450 | 551 | 544 |
| | 悪化, n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.4) | 2 (0.4) |
| | p 値 [2] | - | - | - | - | - | 1.0000 |
| 血管系 | n[1] | 19 | 34 | 193 | 388 | 525 | 525 |
| | 悪化, n (%) | 0 | 0 | 0 | 3 (0.8) | 2 (0.4) | 3 (0.6) |
| | p 値 [2] | - | - | - | 0.5544 | - | 1.0000 |
| 筋骨格系 | n[1] | 9 | 16 | 151 | 312 | 190 | 195 |
| | 悪化, n (%) | 0 | 0 | 4 (2.6) | 1 (0.3) | 13 (6.8) | 8 (4.1) |
| | p 値 [2] | - | - | - | 0.0410 | - | 0.1946 |
| 腎系 | n[1] | 16 | 34 | 148 | 315 | 470 | 478 |
| | 悪化, n (%) | 1 (6.3) | 2 (5.9) | 23 (15.5) | 34 (10.8) | 40 (8.5) | 31 (6.5) |
| | p 値 [2] | - | >0.9999 | - | 0.1721 | - | 0.2276 |
| 粘膜皮膚系 | n[1] | 2 | 6 | 43 | 81 | 93 | 109 |
| | 悪化, n (%) | 0 | 0 | 6 (14.0) | 6 (7.4) | 12 (12.9) | 14 (12.8) |
| | p 値 [2] | - | - | - | 0.3384 | - | 0.8273 |
| 免疫系 | n[1] | 0 | 0 | 24 | 41 | 123 | 108 |
| | 悪化, n (%) | 0 | 0 | 7 (29.2) | 10 (24.4) | 23 (18.7) | 8 (7.4) |
| | p 値 [2] | - | - | - | 0.7723 | - | 0.0163 |
| 血液系（発熱を含む） | n[1] | 19 | 36 | 199 | 412 | 514 | 509 |
| | 悪化, n (%) | 1 (5.3) | 2 (5.6) | 16 (8.0) | 24 (5.8) | 36 (7.0) | 23 (4.5) |
| | p 値 [2] | - | >0.9999 | - | 0.2999 | - | 0.0899 |
| 心血管系及び呼吸器系 | n[1] | 21 | 39 | 223 | 449 | 530 | 526 |
| | 悪化, n (%) | 0 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) | 10 (1.9) | 4 (0.8) |
| | p 値 [2] | - | - | - | 0.5539 | - | 0.1039 |

Data Source: BEL113750 CSR Table 2.28, Table 8.28, IV-ISE TA47.1, TA47.2, TA47.3, TA47.4, TA47.5, TA47.6, TA47.7, TA47.8
1. ベースラインに該当する臓器系でスコア 0 点の被験者
2. 10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群の比較には、BEL113750 試験は Fisher の直接確率検定、BEL110751+BEL110752 試験併合はロジスティック回帰分析を用いた。共変量として試験及び治療と試験との交互作用で調整したただし BEL110751+BEL110752 試験併合の「中枢神経系」、「血管系」、「心血管系及び呼吸器系」では尤度比検定又は Fisher の直接確率検定を用いた。

### 2.7.3.3.2.1.4.3.　SELENA SLEDAI スコアのベースラインからの変化

**皮下投与試験**

BEL112341 試験において、SELENA SLEDAI スコアのベースラインからの変化量を算出した結果、両群ともに経時的に同スコアが減少したが、ベリムマブ 200 mg-sc 群ではプラセボ sc 群に比べ減少幅が大きかった。52 週時の変化量（最小二乗平均値）は、ベリムマブ 200 mg-sc 群で-4.39 点、プラセボ sc 群で-3.55 点であり、統計学的に有意な群間差が示された（表 2.7.3.3-57）。また、SELENA SLEDAI スコアのベースラインからの変化率も同様で、両群ともに経時的に同スコアが持続的に減少したが、ベリムマブ 200 mg-sc 群ではプラセボ sc 群に比べ減少率が大きかった。52 週時の変化率（最小二乗平均値）については、統計学的な有意な群間差は示されなかった（表 2.7.3.3-57）。

**表 2.7.3.3-57　52 週時の SELENA SLEDAI スコアのベースラインからの変化量と変化率：BEL112341 試験（二重盲検期、ITT 集団、LOCF）**

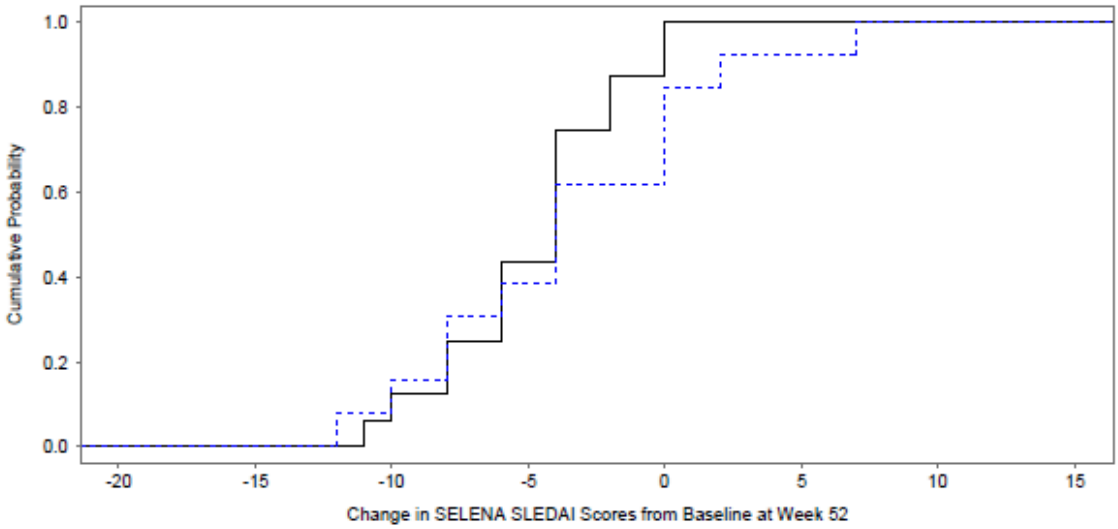
| | プラセボ sc 群<br>N = 280 | 200 mg-sc 群<br>N = 556 |
|---|---|---|
| ベースライン, n | 280 | 556 |
| 平均値（SD） | 10.33 (3.039) | 10.47 (3.194) |
| ベースラインからの変化量, n | 280 | 556 |
| 調整済み平均変化量（SE）[1] | -3.55 (0.314) | -4.39 (0.263) |
| プラセボ sc 群との群間差（95%CI）[1] | - | -0.85 (-1.46, -0.23) |
| p 値 [1] | - | 0.0069 |
| ベースラインからの変化率, n | 280 | 556 |
| 最小二乗平均値（SE）[1] | -33.22 (3.676) | -39.96 (3.072) |
| プラセボ sc 群との群間差（95%CI）[1] | - | -6.73 (-13.91, 0.45) |
| p 値 [1] | - | 0.0660 |

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 2.42, Table 2.43

1. 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 ANCOVA にて、ベリムマブ 200 mg-sc 群とプラセボ sc 群を比較した。

また、Post-hoc 解析として実施した、SELENA SLEDAI スコアのベースラインからの変化量の累積分布関数を図 2.7.3.3-20 に示す。

＜日本人＞




＜全体＞

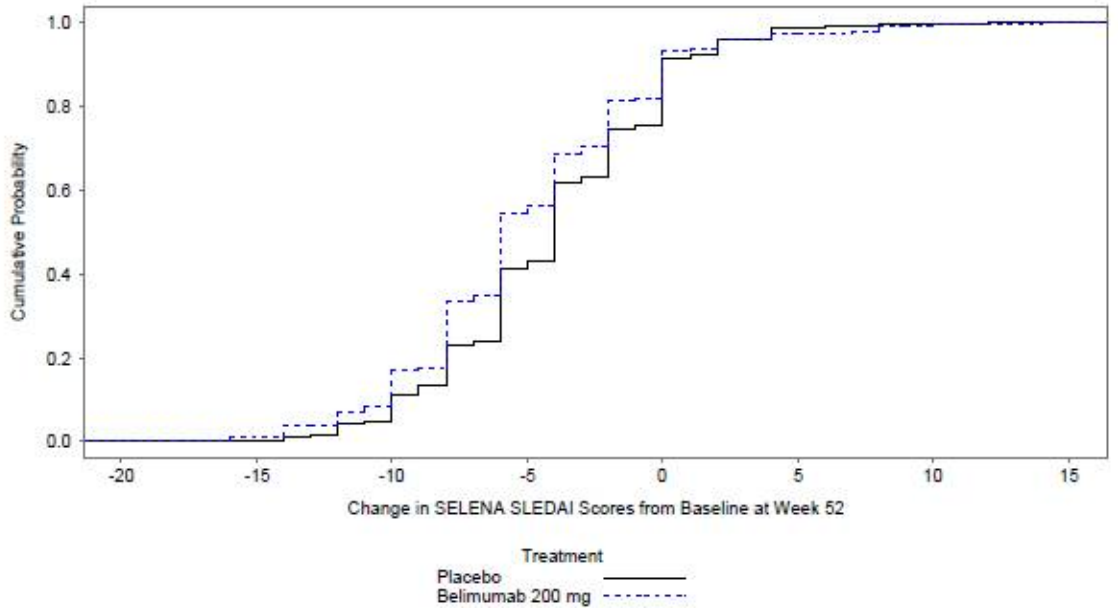



**図 2.7.3.3-20　SELENA SLEDAI スコアのベースラインからの変化量の累積分布関数：BEL112341 試験（二重盲検期、LOCF、ITT 集団）**

Data Source: BEL112341 CSR(DB) Figure 10002.01, Figure 11002.01

**静脈内投与試験**

BEL110751 及び BEL110752 試験の併合解析でも同様の推移であったが、52 週時にベリムマブ 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（表 2.7.3.3-58）。BEL113750 試験の全体集団（北東アジア人）でも、SELENA SLEDAI スコアは 52 週間を通して両群共にベースラインより減少したが、プラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群の方が減少幅は大きく、52 週時のベースラインからの変化率において、両群間に統計学的な有意差が示された（表 2.7.3.3-58）。日本人集団でも同様で、プラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群の方が数値的にスコアの減少幅は大きく、全体集団の結果との一貫性がみられた。

**表 2.7.3.3-58　52 週時の SELENA SLEDAI スコアのベースラインからの変化率：BEL110751+BEL110752 試験併合、BEL113750 試験（MITT 集団）**

| | BEL113750 | | | | BEL110751+BEL110752 併合 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 日本人 | | 全体（北東アジア人） | | | |
| | プラセボ iv 群 N=21 | 10 mg/kg-iv 群 N=39 | プラセボ iv 群 N=226 | 10 mg/kg-iv 群 N=451 | プラセボ iv 群 N=562 | 10 mg/kg-iv 群 N=563 |
| ベースラインのスコア | | | | | | |
| ベースライン, n | 21 | 39 | 226 | 451 | 562 | 563 |
| 平均値(SD)又は(SE)[1] | 10.3 (3.16) | 10.1 (2.82) | 10.2 (4.11) | 9.8 (3.83) | 9.75 (0.16) | 9.75 (0.16) |
| 中央値(範囲) | 10.0 (2, 18) | 10.0 (4, 16) | 10.0 (0, 22) | 10.0 (0, 24) | 10.00 (0.00, 26.00) | 10.00 (0.00, 30.00) |
| 52 週時のスコアのベースラインからの変化率[2] | | | | | | |
| 52 週時, n | 21 | 39 | 225 | 450 | 561 | 561 |
| 平均値(SD)又は(SE)[1] | -23.95 (33.789) | -31.25 (35.107) | -29.87 (48.850) | -40.96 (47.647) | -30.47 (1.85) | -40.93 (1.86) |
| 中央値(範囲) | -20.00 (-100.0, 36.4) | -42.86 (-80.0, 75.0) | -40.00 (-100.0, 200.0) | -50.00 (-100.0, 300.0) | -33.33 (-100.0, 225.0) | -50.00 (-100.0, 200.0) |
| 最小二乗平均(SE)[3, 4] | -23.95 (7.563) | -31.25 (5.550) | -23.66 (3.716) | -35.88 (3.112) | -28.13 (2.69) | -38.65 (2.68) |
| プラセボ iv 群との差 (95% CI)[3,4] | - | -7.30 (-26.08, 11.48) | - | -12.22 (-19.51, -4.93) | - | -10.52 (-15.46, -5.58) |
| p 値[3, 4] | - | 0.4396 | - | 0.0011 | - | <0.0001 |

Data Source: BEL113750 CSR Table 2.29, Table 8.29, IV-ISE T34
1. BEL113750 試験は平均値(SD)、BEL110751+BEL110752 併合は平均値(SE)
2. ベースラインのスコアが 0 点の被験者は、分母が 0 となるため除外した。
3. BEL113750 試験は、ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群を比較した ANCOVA モデルを用いた。共変量にベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、投与群、国、ベースラインの補体値（C3 及び／又は C4 の低値 vs. C3 と C4 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。
4. BEL110751+BEL110752 併合は、10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群との比較に ANCOVA モデルを用いた。共変量は、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、ベースラインの尿蛋白（2 g/24 hr 未満 vs. 2 g/24 hr 以上）及び人種（AIA vs. その他）、試験とした。

### 2.7.3.3.2.1.5.　BILAG

#### 2.7.3.3.2.1.5.1.　BILAG 臓器系病変の改善

**皮下投与試験**

皮下投与の BEL112341 試験では、ベースライン時に BILAG のカテゴリーA 又は B の臓器系病変を有する被験者のうち、ベリムマブ 200 mg-sc 群ではプラセボ sc 群と比べて 52 週時に「血管炎」、「粘膜皮膚症状」及び「筋骨格系」の統計学的に有意な改善が認められたが、その他の臓器系病変については改善はみられなかった（表 2.7.3.3-59）。

**表 2.7.3.3-59　52 週時に BILAG 各臓器系病変の改善がみられた被験者割合：BEL112341 試験（二重盲検期、ITT 集団）**

| | プラセボ sc 群<br>N=280 | 200 mg-sc 群<br>N=556 |
|---|---|---|
| 筋骨格系, n | 209 | 413 |
| 改善した被験者, n (%) | 116 ( 55.5) | 273 ( 66.1) |
| p 値 [1] | - | 0.0110 |
| 粘膜皮膚症状, n | 201 | 363 |
| 改善した被験者, n (%) | 88 ( 43.8) | 201 ( 55.4) |
| p 値 [1] | - | 0.0107 |
| 血液異常, n | 48 | 91 |
| 改善した被験者, n (%) | 13 ( 27.1) | 32 ( 35.2) |
| p 値 [1] | - | 0.3492 |
| 腎症, n | 30 | 53 |
| 改善した被験者, n (%) | 19 ( 63.3) | 30 ( 56.6) |
| p 値 [1] | - | 0.6446 |
| 一般的全身症状, n | 29 | 39 |
| 改善した被験者, n (%) | 22 ( 75.9) | 32 ( 82.1) |
| p 値 [1] | - | 0.5586 |
| 血管系, n | 24 | 47 |
| 改善した被験者, n (%) | 9 ( 37.5) | 35 ( 74.5) |
| p 値 [1] | - | 0.0041 |
| 心血管系および呼吸器系, n | 7 | 13 |
| 改善した被験者, n (%) | 4 ( 57.1) | 7 ( 53.8) |
| p 値 [1] | - | 1.0000 |
| 神経系, n | 0 | 4 |
| 改善した被験者, n (%) | 0 ( 0.0) | 4 (100.0) |
| p 値 [1] | - | - |

Data Source: BEL112341 CSR(DB) Table 2.48
注：ベースライン時に BILAG カテゴリーA 又は B の臓器系病変を有する被験者を対象とした（Treatment failure をノンレスポンダーとする解析）
1. Fisher の直接確率検定

**静脈内投与試験**

BEL110752 試験及び BEL110751+BEL110752 試験併合解析において、10 mg/kg-iv 群では「粘膜皮膚症状」、「筋骨格系」及び「血管炎」の臓器系病変で改善を示した（付録 表 2.7.3.6-30）。BEL113750 試験の全体集団（北東アジア人）では、ベースラインに症状のあった被験者（ベースラインにカテゴリーA 又は B の臓器系のある被験者）のうち、「粘膜皮膚症状」、「筋骨格系」、「血管炎」及び「腎症」の臓器系病変において全般的な改善が示された（付録 表 2.7.3.6-34）。プラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg-iv 群で統計学的に有意な改善が「粘膜皮膚症状」（p=0.0250）及び「筋骨格系」（p=0.0078）で示された。その他の臓器系では評価対象となる被験者（ベースラインに症状のあった被験者）が少数であり、結果の解釈には注意が必要である。

#### 2.7.3.3.2.1.5.2. BILAG 臓器系病変の悪化

**皮下投与試験**

BEL112341 試験において、ベースライン時に BILAG のカテゴリーA の臓器系病変を有さない被験者を対象に 52 週時に BILAG 各臓器系で悪化がみられた被験者割合を算出した結果、両群間で特記すべき差はみられなかった（表 2.7.3.3-60）。

**表 2.7.3.3-60 52 週時に BILAG 各臓器系で悪化がみられた被験者割合 : BEL112341 試験（二重盲検期、ITT 集団、LOCF）**

| | プラセボ iv 群 N=280 | 200 mg-sc 群 N=556 |
|---|---|---|
| 心血管系および呼吸器系 | | |
| n[1] | 278 | 556 |
| 悪化, n (%) | 0 (0.0) | 2 (0.4) |
| p 値 [2] | - | 0.5550 |
| 一般的全身症状 | | |
| n[1] | 280 | 555 |
| 悪化, n (%) | 3 (1.1) | 9 (1.6) |
| p 値 [2] | - | 0.7599 |
| 血液異常 | | |
| n[1] | 280 | 555 |
| 悪化, n (%) | 23 (8.2) | 31 (5.6) |
| p 値 [2] | - | 0.1791 |
| 神経系 | | |
| n[1] | 280 | 555 |
| 悪化, n (%) | 1 (0.4) | 2 (0.4) |
| p 値 [2] | - | 1.0000 |
| 腎症 | | |
| n[1] | 277 | 552 |
| 悪化, n (%) | 17 (6.1) | 35 (6.3) |
| p 値 [2] | - | 1.0000 |
| 血管炎 | | |
| n[1] | 276 | 547 |
| 悪化, n (%) | 0 (0.0) | 4 (0.7) |
| p 値 [2] | - | 0.3068 |
| 粘膜皮膚症状 | | |
| n[1] | 261 | 526 |
| 悪化, n (%) | 10 (3.8) | 15 (2.9) |
| p 値 [2] | - | 0.5183 |
| 筋骨格系 | | |
| n[1] | 251 | 502 |
| 悪化, n (%) | 7 (2.8) | 12 (2.4) |
| p 値 [2] | - | 0.8064 |

Data Source: BEL112341 CSR(DB) Table 2.49
注: 該当する臓器系でベースラインにカテゴリーA のない被験者を対象とした。ベースラインのカテゴリーが B の場合はカテゴリーA への変化、ベースラインのカテゴリーが C、D 又は E の場合はカテゴリーA 又は B への変化を悪化とした。
1. 悪化率（%）算出の際に母数とした。
2. Fisher の直接確率検定

**静脈内投与試験**

静脈内投与の第 III 相試験でも、ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群で同じ結果が得られていた。BEL110751+BEL110752 試験併合解析では、BILAG 各臓器系で悪化がみられた被験者割合に

統計学的な有意差はみられなかった（表 2.7.3.3-61）。BEL113750 試験の全体集団（北東アジア人）では、「粘膜皮膚症状」が悪化した被験者割合が 10 mg/kg-iv 群ではプラセボ iv 群に比べて統計学的に有意に低かったが（p=0.0113）、全般的に各臓器系で悪化がみられた被験者割合に統計学的な有意差はみられなかった（表 2.7.3.3-61）。

**表 2.7.3.3-61　52 週時に BILAG 各臓器系で悪化がみられた被験者割合：BEL110751+BEL110752 試験併合、BEL113750 試験（MITT 集団）**

| BILAG 臓器系 | BEL113750 | | | | BEL110751+BEL110752 併合 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 日本人 | | 全体（北東アジア） | | | |
| | プラセボ iv 群 N=21 | 10 mg/kg-iv 群 N=39 | プラセボ iv 群 N=226 | 10 mg/kg-iv 群 N=451 | プラセボ iv 群 N=562 | 10 mg/kg iv 群 N=563 |
| 心血管系および呼吸器系 | | | | | | |
| n[1] | 21 | 39 | 226 | 451 | 558 | 561 |
| 悪化, n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 (0.9) | 6 (1.1) |
| p 値 [2] | - | - | - | - | - | 0.7612 |
| 一般的全身症状 | | | | | | |
| n[1] | 21 | 39 | 224 | 449 | 557 | 560 |
| 悪化, n (%) | 0 | 0 | 2 (0.9) | 8 (1.8) | 18 (3.2) | 19 (3.4) |
| p 値 [2] | - | - | - | 0.5091 | - | 0.8797 |
| 血液異常 | | | | | | |
| n[1] | 21 | 39 | 225 | 445 | 561 | 559 |
| 悪化, n (%) | 0 | 2 (5.1) | 19 (8.4) | 31 (7.0) | 51 (9.1) | 37 (6.6) |
| p 値 [2] | - | 0.5373 | - | 0.5342 | - | 0.1248 |
| 粘膜皮膚症状 | | | | | | |
| n[1] | 19 | 35 | 221 | 444 | 538 | 541 |
| 悪化, n (%) | 1 (5.3) | 2 (5.7) | 17 (7.7) | 14 (3.2) | 24 (4.5) | 29 (5.4) |
| p 値 [2] | - | >0.9999 | - | 0.0113 | - | 0.4948 |
| 筋骨格系 | | | | | | |
| n[1] | 19 | 37 | 222 | 449 | 515 | 528 |
| 悪化, n (%) | 2 (10.5) | 1 (2.7) | 6 (2.7) | 5 (1.1) | 26 (5.0) | 20 (3.8) |
| p 値 [2] | - | 0.2632 | - | 0.1924 | - | 0.3322 |
| 神経系 | | | | | | |
| n[1] | 21 | 39 | 225 | 451 | 562 | 562 |
| 悪化, n (%) | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 4 (0.7) | 6 (1.1) |
| p 値 [2] | - | - | - | 0.3328 | - | 0.5213 |
| 腎系 | | | | | | |
| n[1] | 20 | 39 | 220 | 439 | 561 | 560 |
| 悪化, n (%) | 2 (10.0) | 3 (7.7) | 31 (14.1) | 41 (9.3) | 42 (7.5) | 34 (6.1) |
| p 値 [2] | - | >0.9999 | - | 0.0844 | - | 0.3454 |
| 血管炎 | | | | | | |
| n[1] | 20 | 34 | 219 | 437 | 548 | 544 |
| 悪化, n (%) | 1 (5.0) | 0 | 4 (1.8) | 6 (1.4) | 9 (1.6) | 3 (0.6) |
| p 値 [2] | - | 0.3704 | - | 0.7383 | - | 0.0995 |

Data Source: Data Source: BEL113750 CSR Table 2.26, Table 8.26, IV-ISE T33, T39, T41, T43, T45, T47, T49, T51, T53
注: 該当する臓器系でベースラインにカテゴリーA のない被験者を対象とした。ベースラインのカテゴリーが B の場合はカテゴリーA への変化、ベースラインのカテゴリーが C、D 又は E の場合はカテゴリーA 又は B への変化を悪化とした。
1. 悪化率（%）算出の際に母数とした
2. BEL110751+BEL110752 試験併合解析では、ベリムマブの各用量群とプラセボ iv 群を比較したロジスティック回帰分析（共変量は試験）。BEL 試験では Fisher の直接確率検定

#### 2.7.3.3.2.1.6. PGA

PGA については、皮下投与の BEL112341 試験の結果のみ提示する。

#### 2.7.3.3.2.1.6.1. PGA スコアのベースラインからの変化

BEL112341 試験において、プラセボ sc 群及びベリムマブ 200 mg-sc 群ともに PGA スコアは経時的に減少（改善）した。PGA スコアの変化量（最小二乗平均値）において、ベリムマブ 200 mg-sc 群ではプラセボ sc 群より有意な減少が 16 週時からみられ 52 週時まで持続した（表 2.7.3.3-62）。PGA スコアの変化率（最小二乗平均値）でも同様であった。

**表 2.7.3.3-62 52 週時の PGA スコアのベースラインからの変化量と変化率：BEL112341 試験（二重盲検期、LOCF、ITT 集団）**

| | プラセボ sc 群<br>N = 280 | 200 mg-sc 群<br>N = 556 |
|---|---|---|
| ベースライン, n<br>平均値（SD） | 279<br>1.54 (0.446) | 554<br>1.58 (0.429) |
| ベースラインからの変化量, n<br>最小二乗平均値 (SE)[1]<br>p 値 [1] | 279<br>-0.61 (0.044)<br>- | 554<br>-0.77 (0.037)<br>0.0003 |
| ベースラインからの変化率, n<br>最小二乗平均値 (SE)[1]<br>p 値 [1] | 279<br>-35.10 (2.914)<br>- | 554<br>-47.87 (2.441)<br><0.0001 |

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 2.52, Table 2.53

1. 共変量として投与群、ベースラインの PGA スコア、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、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 ANCOVA にて、ベリムマブ 200 mg-sc 群とプラセボ sc 群を比較した。

#### 2.7.3.3.2.1.6.2. PGA スコアの 0.3 点以上の改善

BEL112341 試験で、PGA スコアの 0.3%以上の改善が認められた被験者割合の経時的変化をみた結果、ベリムマブ 200 mg 皮下投与により PGA が改善されることが明らかになった。ベリムマブ 200 mg-sc 群とプラセボ sc 群との群間差は 16 週時から 52 週時まで統計学的に有意であり、52 週時に PGA スコアの 0.3%以上の改善が認められた被験者割合はプラセボ sc 群 55.9%に対し、ベリムマブ 200 mg-sc 群 69.1%であった（オッズ比 1.72、95%信頼区間：1.27～2.33、p=0.0005）（Treatment failure をノンレスポンダーとする解析）。

#### 2.7.3.3.2.1.7. SLICC 障害指数

SLICC 障害指数については、皮下投与の BEL112341 試験の結果のみ提示する。

皮下投与の BEL112341 試験において、52 週時の SLICC 障害指数にベースラインと比較して大きな変化は認められなかった。52 週時に SLICC 障害指数スコアのベースラインからの悪化（スコア変化量＞0 点）がみられた被験者割合がベリムマブ 200 mg-sc 群ではプラセボ sc 群に比べわずかに低かった（オッズ比 0.47、95%信頼区間：0.22～1.02、p=0.0558）（LOCF 法）。また、SLICC 障害指数スコアのベースラインからの悪化がみられなかった（スコア変化量≦0 点）被験者割合もベリムマブ 200 mg-sc 群ではプラセボ sc 群に比べわず

かに多かった（オッズ比 1.54、95%信頼区間：1.10～2.16、p=0.0123）（Treatment failure をノンレスポンダーとする解析）。

#### 2.7.3.3.2.1.8. 腎炎 Flare 及び尿蛋白量

腎炎 Flare 及び尿蛋白量については、皮下投与の BEL112341 試験の結果のみ提示する。

##### 2.7.3.3.2.1.8.1. 腎炎 Flare の発現割合及び初回の腎炎 Flare が発現するまでの時間

皮下投与の BEL112341 試験において、52 週時までに腎炎 flare が少なくとも 1 回発現した被験者は両群共にわずかであり、プラセボ sc 群 7.5%（21 例）に対し、ベリムマブ 200 mg-sc 群では 4.7%（26 例）であった。この結果は適格性の基準及びベースライン時の腎症の合併率が低かったことが影響している可能性が高かった。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%）のうち、腎炎 flare の発現割合はプラセボ sc 群では 27.1%（13/48 例）であったのに対し、ベリムマブ 200 mg-sc 群では 11.1%（11/99 例）であった（ハザード比 0.40、95%信頼区間：0.18～0.90、p=0.0272）。

##### 2.7.3.3.2.1.8.2. 尿蛋白

BEL112341 試験で、ベースライン時の尿蛋白値が 0.5 g/24 hr を超えていた被験者のうち、52 週時の尿蛋白値の低下率（中央値）はプラセボ sc 群で 33.14%（32/48 例）であったのに対し、ベリムマブ 200 mg-sc 群では 60.35%（75/99 例）であった。尿蛋白値がベースライン時の 0.5 g/24 hr 超から 52 週時に 0.5 g/24 hr 以下に低下した被験者割合は、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。

#### 2.7.3.3.2.1.9. 患者報告アウトカム

##### 2.7.3.3.2.1.9.1. FACIT-F

BEL112341 試験では、ベリムマブ 200 mg-sc 群の被験者において FACIT-Fatigue スコアの増加（改善）が認められ、8 週時、36 週時及び 52 週時においてプラセボ sc 群との間に統計学的な有意差がみられた。52 週時のスコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）はベリムマブ 200 mg-sc 群 4.4 点、プラセボ sc 群 2.7 点であった（群間差 1.6 点、95%信頼区間：0.3～2.9 点、p=0.0130）。また、52 週時に臨床的に意義のある最小変化量（MICD）を超える FACIT-F スコアの改善（4 点以上）が認められた被験者割合は、プラセボ sc 群で 36.1%、ベリムマブ 200 mg-sc 群で 44.4%であり、ベリムマブ 200 mg-sc 群がプラセボ sc 群よりも有意に高かった（オッズ比 1.42、95%信頼区間：1.05～1.94、p=0.0245）。なお、52 週時より早い時点では群間に統計学的な有意差は認められなかった。

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-Fatigue スコアの改善が認められた。MICD に関する解析は BEL110751 及び BEL110752 試験では実施しなかった。なお、BEL113750 試験では、患者報告アウトカムに関する評価は行っていない。

### 2.7.3.3.2.1.10. バイオマーカー

ベリムマブによる BLyS 活性阻害から予測される免疫グロブリン、補体及び自己抗体の応答は、静脈内投与の BEL110751 及び BEL110752 試験の結果より明らかとなった。これらのバイオマーカー及び B 細胞について、皮下投与の BEL112341 試験でも検討した。皮下投与及び静脈内投与の第 III 相試験における、52 週時のバイオマーカーのベースラインからの変化率を表 2.7.3.3-63 に示す。なお、各試験のバイオマーカーのベースラインからの変化率の推移は、本項で図示すると共に結果を付録 2.7.3.6.5.に添付する。

**表 2.7.3.3-63　52 週時のバイオマーカーの変化率**
**（BEL112341 試験、BEL110751+BEL110752 試験併合、BEL113750 試験）**

| | | 平均値/中央値 | 皮下投与 | | 静脈内投与 | | p 値 [1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | プラセボ sc 群 | 200 mg-sc 群 | プラセボ iv 群 | 10 mg/kg-iv 群 | |
| 免疫グロブリン | | | | | | | |
| IgG | BEL112341 試験 | 最小二乗 | 0.9 | -9.5 | — | — | <0.0001 |
| | BEL112341 試験(日本人) | 最小二乗 | 0.8 | -12.0 | — | — | 0.0084 |
| | BEL110751+BEL110752 併合 | 中央値 | — | — | -2.46 | -15.33 | <0.0001 |
| | BEL113750 試験 | 最小二乗 | — | — | 6.68 | -7.02 | <0.0001 |
| | BEL113750 試験(日本人) | 平均値 | — | — | -0.58 | -13.72 | 0.002 |
| IgA | BEL112341 試験 | 最小二乗 | 3.0 | -11.7 | — | — | <0.0001 |
| | BEL112341 試験(日本人) | 最小二乗 | 1.3 | -14.3 | — | — | <0.0001 |
| | BEL110751 試験 | 中央値 | — | — | -0.65 | -17.73 | <0.0001 |
| | BEL110752 試験 | 中央値 | — | — | -2.71 | -16.04 | <0.0001 |
| | BEL113750 試験 | 最小二乗 | — | — | 2.47 | -16.42 | <0.0001 |
| | BEL113750 試験(日本人) | 平均値 | — | — | 5.00 | -21.03 | <0.0001 |
| IgM | BEL112341 試験 | 最小二乗 | -5.6 | -32.4 | — | — | <0.0001 |
| | BEL112341 試験(日本人) | 最小二乗 | -7.1 | -39.2 | — | — | <0.0001 |
| | BEL110751 試験 | 中央値 | — | — | -0.47 | -30.77 | <0.0001 |
| | BEL110752 試験 | 中央値 | — | — | -3.18 | -30.07 | <0.0001 |
| | BEL113750 試験 | 最小二乗 | — | — | -5.75 | -30.07 | <0.0001 |
| | BEL113750 試験(日本人) | 平均値 | — | — | -5.25 | -33.61 | 0.0005 |
| 自己抗体 | | | | | | | |
| 抗 dsDNA 抗体 [2] | BEL112341 試験 | 中央値 | -40.6 | -56.1 | — | — | <0.0001 |
| | BEL112341 試験(日本人) | 中央値 | -63.0 | -71.0 | — | — | 0.0710 |
| | BEL110751+BEL110752 併合 | 中央値 | — | — | 0.00 | -19.30 | <0.0001 |
| | BEL113750 試験 | 中央値 | — | — | -32.26 | -53.91 | <0.0001 |
| | BEL113750 試験(日本人) | 中央値 | — | — | -18.63 | -32.26 | 0.3655 |
| 補体 | | | | | | | |
| C3[3] | BEL112341 試験 | 最小二乗 | 6.6 | 22.6 | — | — | <0.0001 |
| | BEL112341 試験(日本人) | 最小二乗 | 0.3 | 35.6 | — | — | 0.0027 |
| | BEL110751+BEL110752 併合 | 中央値 | — | — | 2.19 | 16.95 | <0.0001 |
| | BEL113750 試験 | 最小二乗 | — | — | 1.56 | 15.13 | <0.0001 |
| | BEL113750 試験(日本人) | 平均値 | — | — | -0.32 | 19.87 | 0.0543 |
| C4[4] | BEL112341 試験 | 最小二乗 | 1.2 | 64.9 | — | — | <0.0001 |
| | BEL112341 試験(日本人) | 最小二乗 | 7.9 | 25.6 | — | — | 0.1983 |
| | BEL110751+BEL110752 併合 | 中央値 | — | — | 12.92 | 50.00 | <0.0001 |
| | BEL113750 試験 | 最小二乗 | — | — | 17.45 | 64.69 | 0.0001 |
| | BEL113750 試験(日本人) | 平均値 | — | — | 25.00 | 62.77 | 0.0834 |

| | | 平均値/中央値 | 皮下投与 | | 静脈内投与 | | p 値 [1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | プラセボ sc 群 | 200 mg-sc 群 | プラセボ iv 群 | 10 mg/kg-iv 群 | |
| B 細胞 | | | | | | | |
| CD19+ | BEL112341 試験 | 中央値 | -9.9 | -57.9 | — | — | <0.0001 |
| | BEL112341 試験(日本人) | 中央値 | -5.9 | -65.9 | — | — | 0.0020 |
| | BEL110751 試験 | 中央値 | — | — | -9.76 | -48.39 | <0.0001 |
| | BEL113750 試験(日本人) | 中央値 | — | — | -23.03 | -51.47 | 0.0189 |
| CD20+ | BEL112341 試験 | 中央値 | -10.6 | -57.0 | — | — | <0.0001 |
| | BEL112341 試験(日本人) | 中央値 | -6.0 | -61.4 | — | — | 0.0252 |
| | BEL110751 試験 | 中央値 | — | — | -9.17 | -46.11 | <0.0001 |
| | BEL113750 試験(日本人) | 中央値 | — | — | -24.23 | -48.57 | 0.0350 |
| ナイーブ | BEL112341 試験 | 中央値 | -10.6 | -70.4 | — | — | <0.0001 |
| | BEL112341 試験(日本人) | 中央値 | -10.3 | -71.4 | — | — | 0.0015 |
| | BEL110751 試験 | 中央値 | — | — | -8.87 | -69.57 | <0.0001 |
| | BEL113750 試験(日本人) | 中央値 | — | — | -21.43 | -68.91 | 0.0005 |
| 活性化 | BEL112341 試験 | 中央値 | -46.8 | -54.4 | — | — | 0.1496 |
| | BEL112341 試験(日本人) | 中央値 | -58.1 | -65.5 | — | — | 0.8323 |
| | BEL110751 試験 | 中央値 | — | — | -15.75 | -45.12 | 0.0171 |
| | BEL113750 試験(日本人) | 中央値 | — | — | -80.94 | -78.94 | 0.6471 |
| メモリー | BEL112341 試験 | 中央値 | -20.0 | 22.2 | — | — | <0.0001 |
| | BEL112341 試験(日本人) | 中央値 | -6.6 | 28.6 | — | — | 0.7636 |
| | BEL110751 試験 | 中央値 | — | — | 0.00 | 35.29 | <0.0001 |
| | BEL113750 試験(日本人) | 中央値 | — | — | 0.00 | 28.43% | 0.1282 |
| 形質細胞様細胞 | BEL112341 試験 | 中央値 | -38.8 | -50.9 | — | — | 0.0848 |
| | BEL112341 試験(日本人) | 中央値 | -37.5 | -16.7 | — | — | 0.7244 |
| | BEL110751 試験 | 中央値 | — | — | -14.42 | -64.38 | <0.0001 |
| | BEL113750 試験(日本人) | 中央値 | — | — | -85.06 | -75.83 | 0.6901 |
| SLE サブセット | BEL112341 試験 | 中央値 | -18.2 | -56.4 | — | — | <0.0001 |
| | BEL112341 試験(日本人) | 中央値 | 2.6 | -71.8 | — | — | 0.0029 |
| | BEL110751 試験 | 中央値 | — | — | 6.06 | -38.50 | <0.0001 |
| | BEL113750 試験(日本人) | 中央値 | — | — | 406.90 | 72.63 | 0.0015 |
| 形質細胞 | BEL112341 試験 | 中央値 | -47.5 | -63.6 | — | — | 0.0011 |
| | BEL112341 試験(日本人) | 中央値 | -55.1 | -59.8 | — | — | 0.9689 |
| | BEL110751 試験 | 中央値 | — | — | -0.28 | -34.90 | 0.0023 |
| | BEL113750 試験(日本人) | 中央値 | — | — | -64.85 | -84.10 | 0.4983 |
| Transitional B 細胞 | BEL112341 試験 | 中央値 | -2.7 | -62.3 | — | — | <0.0001 |
| | BEL112341 試験(日本人) | 中央値 | 12.8 | -15.0 | — | — | 0.3493 |
| 短寿命形質細胞 | BEL110751 試験 | 中央値 | — | — | 1.15 | -35.43 | 0.0012 |
| | BEL113750 試験(日本人) | 中央値 | — | — | 42.10 | -65.68 | 0.0161 |

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 4.1, Table 4.10, Table 104.14, Table 104.5, Table 1004.01, Table 1004.10, Table 1104.05, Table 1104.14; IV-ISE T71, T77, T79, T81, BEL110751 FCSR TE23.1_W76, TE23.2_W76, TE23.3_W76, TE24.6_W76, TE26.4_W76, BEL110752 CSR TE23.2, TE23.3, BEL113750 CSR Table 3.78, Table 3.82, Table 3.84, Table 3.96, Table 9.78, Table 9.82, Table 9.84

最小二乗：最小二乗平均値

BEL113750 試験では B 細胞の評価は日本人でのみ行った。

1. p 値はベリムマブ 200 mg-sc 群とプラセボ sc 群との比較、又はベリムマブ 10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群との比較。BEL112341 及び BEL113750 試験では、免疫グロブリン及び補体は ANCOVA にて両群を比較し（変化率は最小二乗平均値で提示、ただし BEL113750 試験日本人集団は平均値）、自己抗体及び B 細胞は Wilcoxon 順位和検定にて両群を比較し（変化率は中央値で提示）、それぞれ p 値を算出した。BEL110751+BEL110752 試験併合解析では、いずれの項目も Wilcoxon 順位和検定を用いて両群を比較し（変化率は中央値で提示）、p 値を算出した。

2. ベースラインに陽性（30 IU/mL 以上）の被験者対象

3. ベースラインに C3 低値（90 mg/dL 未満）の被験者対象

4. ベースラインに C4 低値（BEL110751 及び BEL110752 試験：16 mg/dL 未満、BEL112341 及び BEL113750 試験：10 mg/dL 未満）の被験者対象

#### 2.7.3.3.2.1.10.1. 免疫グロブリン

**皮下投与試験**

BEL112341 試験の全体集団において、IgG、IgA、IgM 値のベースラインから 52 週時へのシフトテーブルを表 2.7.3.3-64 に示す。全体として、IgG 値が低値へ変動した被験者は少なく、ベースライン時の基準範囲内／高値から 52 週時に低値へシフトした被験者割合はプラセボ sc 群（1.9%）とベリムマブ 200 mg-sc 群（1.3%）で同程度であった。

**表 2.7.3.3-64 免疫グロブリン（IgG、IgA、IgM）のベースラインから 52 週時へのシフトテーブル：BEL112341 試験（二重盲検期、ITT 集団）**

| ベースライン時→52 週時 | | プラセボ sc 群<br>N=280<br>n (%) | 200 mg-sc 群<br>N=556<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| IgG | 低値（ベースライン時） | | |
| | n | 2 | 9 |
| | 低値→基準範囲内／高値 | 1 (50.0) | 4 (44.4) |
| | 低値→低値 | 1 (50.0) | 5 (55.6) |
| | 基準範囲内／高値（ベースライン時） | | |
| | n | 211 | 454 |
| | 基準範囲内／高値→基準範囲内／高値 | 207 (98.1) | 448 (98.7) |
| | 基準範囲内／高値→低値 | 4 (1.9) | 6 (1.3) |
| IgA | 低値（ベースライン時） | | |
| | n | 3 | 5 |
| | 低値→基準範囲内／高値 | 1 ( 33.3) | 1 ( 20.0) |
| | 低値→低値 | 2 ( 66.7) | 4 ( 80.0) |
| | 基準範囲内／高値（ベースライン時） | | |
| | n | 210 | 457 |
| | 基準範囲内／高値→基準範囲内／高値 | 210 (100.0) | 452 ( 98.9) |
| | 基準範囲内／高値→低値 | 0 | 5 ( 1.1) |
| IgM | 低値（ベースライン時） | | |
| | n | 32 | 58 |
| | 低値→基準範囲内／高値 | 2 ( 6.3) | 0 |
| | 低値→低値 | 30 ( 93.8) | 58 (100.0) |
| | 基準範囲内／高値（ベースライン時） | | |
| | n | 181 | 405 |
| | 基準範囲内／高値→基準範囲内／高値 | 174 ( 96.1) | 310 ( 76.5) |
| | 基準範囲内／高値→低値 | 7 ( 3.9) | 95 ( 23.5) |

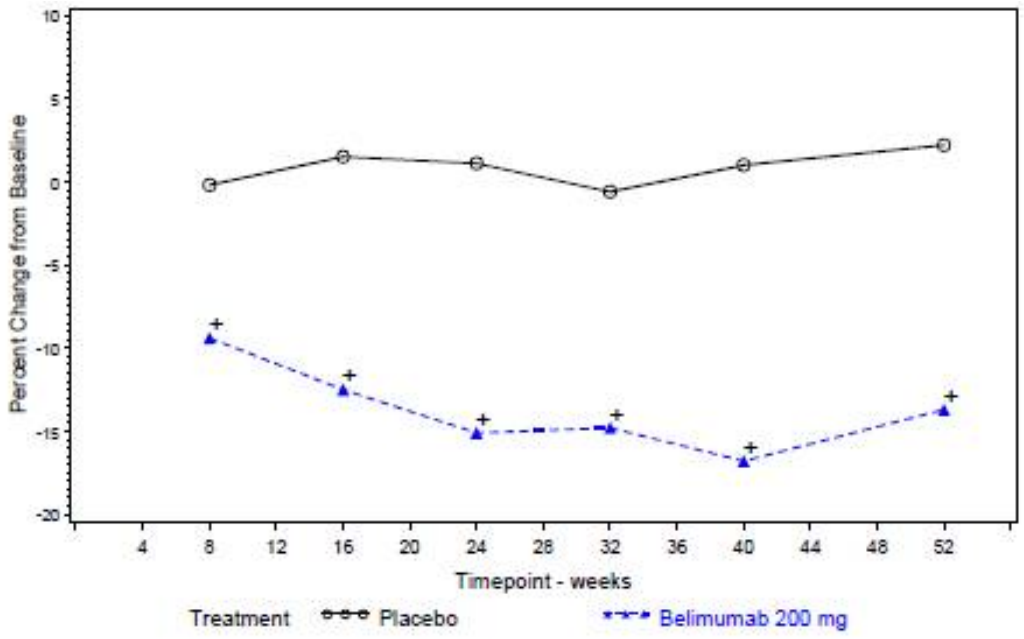
Data Source: BEL112341 CSR (DB ) Table 4.3
注：IgG 低値：6.94 g/L 未満、IgG 基準範囲内／高値：6.94 g/L 以上
注：IgA 低値：0.81 g/L 未満、IgG 基準範囲内／高値：0.81 g/L 以上
注：IgM 低値：0.48 g/L 未満、IgG 基準範囲内／高値：0.48 g/L 以上

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 群に比べて IgG の有意な減少が 8 週時から 52 週時までの間にみられた（ANCOVA）（図 2.7.3.3-21）。52 週時の IgG の変化率（最小二乗平均値）は、プラセボ sc 群で 0.9%、ベリムマブ 200 mg-sc 群で-9.5%であった（p<0.0001）（表 2.7.3.3-65）。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 週時まで持続してみられた（付録 図 2.7.3.6-1、図 2.7.3.6-2）。

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。52 週時の IgG の変化率（最小二乗平均値）は、プラセボ sc 群で 0.8%、ベリムマブ 200 mg-sc 群で-12.0%であった。

＜日本人＞




＜全体＞

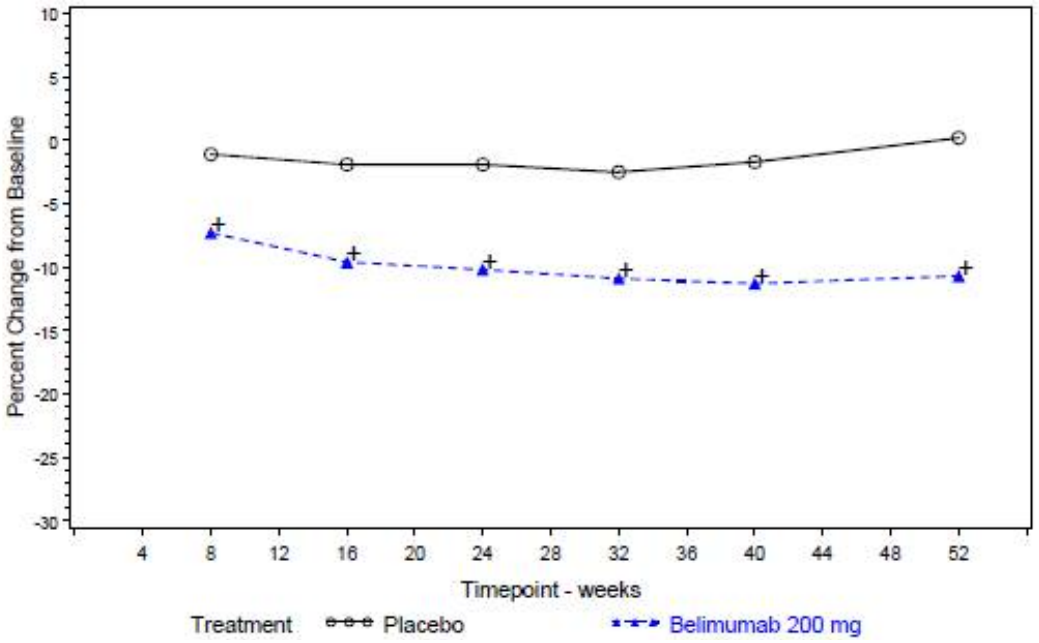



**図 2.7.3.3-21　IgG のベースラインからの平均変化率：BEL112341 試験（二重盲検期、ITT 集団）**

Data Source: BEL112341 CSR(DB) Figure 4.1, Figure 1004.01
+: p 値<0.05
注：p 値は、共変量として投与群、ベースラインの免疫グロブリン値、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、ベースラインの補体（C3 及び／又は C4 の低値 vs. C3 と C4 いずれも低値でない）及び人種（黒人 vs.その他、全体集団のみ）を用いた ANCOVA にてベリムマブ 200 mg-sc 群とプラセボ sc 群を比較し算出した。

**表 2.7.3.3-65　52 週時の IgG、IgA、IgM のベースラインからの変化率**
**：BEL112341 試験（二重盲検期、ITT 集団）**

| | 日本人 | | 全体 | |
|---|---|---|---|---|
| | 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 |
| IgG (g/L) | | | | |
| ベースライン, n | 16 | 13 | 280 | 556 |
| 平均値(SD) | 13.8 (3.08) | 15.8 (3.66) | 15.3 (5.28) | 15.6 (5.70) |
| 中央値(範囲) | 14.0 (6, 19) | 16.4 (9, 22) | 14.3 (5, 42) | 14.6 (5, 54) |
| ベースラインからの変化率（%）[1] | | | | |
| 52 週時, n | 16 | 10 | 213 | 463 |
| 平均値(SD) | 2.2 (9.05) | -13.7 (10.80) | 0.2 (16.86) | -10.7 (17.16) |
| 中央値(範囲) | 1.2 (-10, 16) | -15.2 (-30, 7) | 0.7 (-44, 52) | -11.4(-58, 112) |
| 最小二乗平均値(SE) | 0.8 (2.83) | -12.0 (3.31) | 0.9 (1.38) | -9.5 (1.14) |
| プラセボ sc 群との差 [2] | - | -12.8 | - | -10.4 |
| 95%CI | - | (-21.9,-3.7) | - | (-13.0,-7.8) |
| p 値 [2] | - | 0.0084 | - | <0.0001 |
| IgA (g/L) | | | | |
| ベースライン, n | 16 | 13 | 280 | 556 |
| 平均値(SD) | 2.9 (1.42) | 3.3 (1.11) | 3.2 (1.45) | 3.3 (1.66) |
| 中央値(範囲) | 2.7 (0, 6) | 3.5 (2, 6) | 3.1 (0, 9) | 3.0 (0, 13) |
| ベースラインからの変化率（%）[1] | | | | |
| 52 週時, n | 16 | 10 | 213 | 462 |
| 平均値(SD) | -1.3 (8.72) | -14.4 (7.04) | 2.4 (14.59) | -12.2 (13.50) |
| 中央値(範囲) | -0.9 (-15, 19) | -17.8 (-22, -0) | 0.9 (-31, 56) | -12.9 (-71, 68) |
| 最小二乗平均値(SE) | 1.3 (1.98) | -14.3 (2.47) | 3.0 (1.18) | -11.7 (0.97) |
| プラセボ sc 群との差 [2] | - | -15.6 | - | -14.7 |
| 95%CI | - | (-22.1,-9.1) | - | (-16.9,-12.5) |
| p 値 [2] | - | <0.0001 | - | <0.0001 |
| IgM (g/L) | | | | |
| ベースライン, n | 16 | 13 | 280 | 556 |
| 平均値(SD) | 0.7 (0.44) | 0.6 (0.42) | 1.2 (0.79) | 1.1 (0.77) |
| 中央値(範囲) | 0.6 (0, 2) | 0.4 (0, 1) | 1.0 (0, 6) | 1.0 (0, 6) |
| ベースラインからの変化率（%）[1] | | | | |
| 52 週時, n | 16 | 10 | 213 | 463 |
| 平均値(SD) | -8.2 (12.69) | -37.5 (13.13) | -2.6 (21.74) | -29.4 (19.23) |
| 中央値(範囲) | -11.0 (-27, 14) | -39.4 (-53, -4) | -4.2 (-51, 138) | -29.5 (-75, 121) |
| 最小二乗平均値(SE) | -7.1 (3.59) | -39.2 (4.53) | -5.6 (1.72) | -32.4 (1.42) |
| プラセボ sc 群との差 [2] | - | -32.1 | - | -26.8 |
| 95%CI | - | (-44.1,-20.2) | - | (-30.0,-23.6) |
| p 値 [2] | - | <0.0001 | - | <0.0001 |

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 4.1, Table 1004.01

1. ベースライン時にスコアが 0 であった被験者は除く

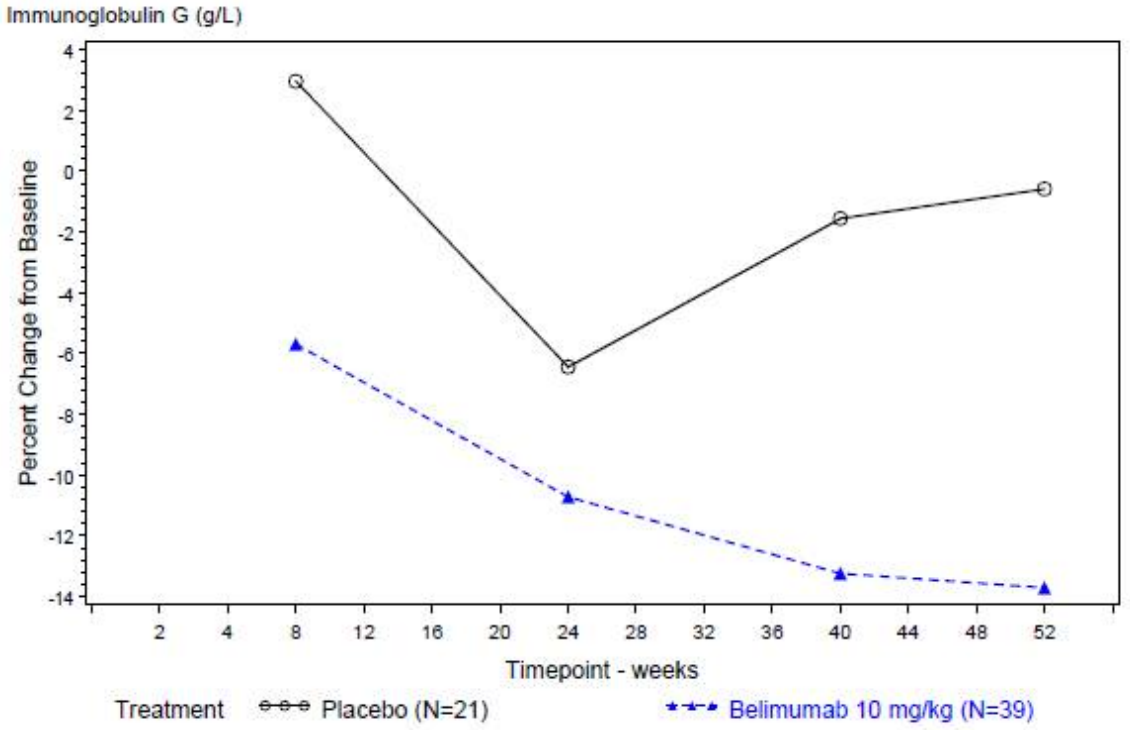
2.共変量として投与群、ベースラインの免疫グロブリン値、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、ベースラインの補体（C3 及び／又は C4 の低値 vs. C3 と C4 いずれも低値でない）及び人種（黒人 vs.その他）（全体集団のみ）を用いた ANCOVA にてベリムマブ 200 mg-sc 群とプラセボ sc 群を比較し算出した。

**静脈内投与試験**

BEL112341 試験の全体集団及び日本人集団でみられた IgG、IgA 及び IgM のベースラインからの減少は、静脈内投与の 3 つの第 III 相試験でも認められた。BEL110751 及び BEL110752 試験の IgG、IgM、IgA の変化率の推移を付録 図 2.7.3.6-14 及び図 2.7.3.6-15 に、BEL113750 試験の IgG の推移を図 2.7.3.3-22 に示す。なお、BEL113750 試験の IgM 及び IgA の測定時点はベースライン時及び 52 週時のみであった。

BEL113750 試験の全体集団（北東アジア人）において、ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群ではプラセボ iv 群に比べて IgG の有意な減少が 8 週時から 52 週時までの間にみられた（ANCOVA）（図 2.7.3.3-22）。IgG 値の 52 週時のベースラインからの変化率（最小二乗平均）は、プラセボ iv 群で 6.68%及び 10 mg/kg-iv 群で-7.02%であった（$p<0.0001$）（表 2.7.3.3-66）。日本人集団でも同様の推移がみられ、IgG 値の 52 週時のベースラインからの変化率（平均値）は、プラセボ iv 群で-0.58%及び 10 mg/kg-iv 群で-13.72%であった（$p=0.002$）（表 2.7.3.3-66）。IgM 及び IgA についても、同様にベースラインからの減少が認められた（表 2.7.3.3-66、表 2.7.3.3-67、付録 図 2.7.3.6-15）。

＜日本人＞




＜全体（北東アジア）＞

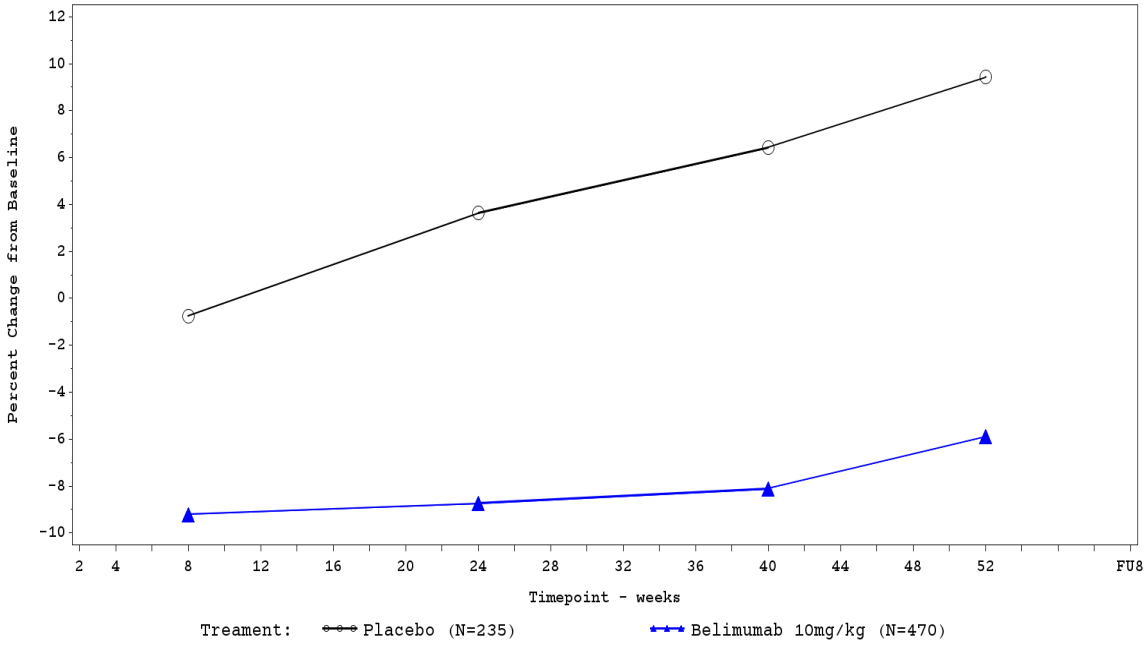



**図 2.7.3.3-22　　IgG のベースラインからの平均変化率の推移**
**（BEL113750 試験、Safety 集団）**

Data Source: BEL113750 CSR Figure 3.13, Figure 9.03

## 表 2.7.3.3-66　52 週時の IgG、IgM のベースラインからの変化率
## : BEL113750 試験（Safety 集団）、BEL110751+BEL110752 併合（MITT 集団）

| | BEL113750 | | | | BEL110751+BEL110752 併合 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 日本人 | | 全体（北東アジア） | | | |
| | プラセボ iv 群 N=21 | 10 mg/kg-iv 群 N=39 | プラセボ iv 群 N=235 | 10 mg/kg-iv 群 N=470 | プラセボ iv 群 N=562 | 10 mg/kg-iv 群 N=563 |
| IgG (g/L) | | | | | | |
| ベースライン, n | 21 | 39 | 235 | 470 | 562 | 563 |
| 平均値(SD)又は(SE)[1] | 15.770 (4.7655) | 14.304 (4.2663) | 14.227 (4.6988) | 14.295 (5.2232) | 16.56 (0.26) | 16.29 (0.25) |
| 中央値(範囲) | 15.7 (4.86, 26.30) | 13.7 (4.58, 25.30) | 13.8 (4.24, 29.70) | 13.45 (3.88, 40.40) | 15.60 (2.60, 43.50) | 15.30 (4.53, 44.60) |
| ベースラインからの変化率（%） | | | | | | |
| 52 週時, n | 14 | 34 | 180 | 388 | 424 | 448 |
| 平均値(SD)又は(SE)[1] | -0.58 (14.317) | -13.72 (11.849) | 9.44 (32.107) | -5.89 (22.526) | -0.11 (0.93) | -14.99 (0.72) |
| 中央値(範囲) | -4.91 (-28.5, 18.8) | -12.58 (-43.6, 9.7) | 2.26 (-38.6, 237.8) | -8.89 (-54.6, 100.6) | -2.46 (-56.77, 113.16) | -15.33 (-68.11, 37.88) |
| 最小二乗平均値(SE)[2] | -0.58 (3.366) | -13.72 (2.160) | 6.68 (2.130) | -7.02 (1.735) | - | - |
| プラセボ iv 群との差[2] | - | -13.13 | - | -13.70 | - | - |
| 95%CI | - | -21.19, -5.08 | - | -17.84, -9.56 | - | - |
| p 値[2, 3] | - | 0.0020 | - | <0.0001 | - | <0.0001 |
| IgM (g/L) | | | | | | |
| ベースライン, n | 21 | 39 | 235 | 470 | 562 | 563 |
| 平均値(SD)又は(SE)[1] | 0.882 (0.4748) | 0.888 (0.5771) | 0.968 (0.6088) | 0.911 (0.5715) | 1.13 (0.76) | 1.18 (0.81) |
| 中央値(範囲) | 0.84 (0.21, 1.87) | 0.76 (0.06, 2.57) | 0.86 (0.06, 5.03) | 0.81 (0.06, 4.80) | 0.96 (0.06, 6.23) | 1.03 (0.06, 8.05) |
| ベースラインからの変化率（%） | | | | | | |
| 52 週時, n | 14 | 34 | 180 | 388 | 423 | 446 |
| 平均値(SD)又は(SE)[1] | -5.25 (35.644) | -33.61 (16.668) | -3.45 (27.544) | -27.37 (20.539) | 4.03 (3.85) | −30.39 (0.83) |
| 中央値(範囲) | -11.2 (-70.9, 79.2) | -37.35 (-62.9, 2.2) | -6.99 (-70.9, 116.4) | -27.57 (-85.7, 57.6) | -1.34 (-80.39, 1516.67) | -30.3 (-95.65, 18.52) |
| 最小二乗平均値(SE)[2] | -5.25 (6.315) | -33.61 (4.052) | -5.75 (2.066) | -30.07 (1.684) | - | - |
| プラセボ iv 群との差[2] | - | -28.36 | - | -24.32 | - | - |
| 95%CI | - | -43.47, -13.26 | - | -28.34, -20.31 | - | - |
| p 値[2, 3] | - | 0.0005 | - | <0.0001 | - | <0.0001 |

Data Source: BEL113750 Table 3.78, Table 9.78, IV-ISE T71, T12, T83

1. BEL113750 試験は平均値(SD)、BEL110751+BEL110752 併合は平均値(SE)

2. BEL113750 試験は、ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群を比較した共分散分析を用いた。共変量は投与群、ベースラインのバイオマーカー値、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、国、ベースラインの補体（C3 及び／又は C4 の低値 vs. それ以外）とした。日本人集団では、投与群のみを独立変数とした。

3. BEL110751 及び BEL110752 試験ではプラセボとの対比較に Wilcoxon の順位和検定を用いた。

## 表 2.7.3.3-67　52 週時の IgA のベースラインからの変化率
## : BEL113750 試験（Safety 集団）、BEL110751 及び BEL110752 試験（MITT 集団）

| IgA (g/L) | BEL113750 | | | | BEL110751 | | BEL110752 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 日本人 | | 全体（北東アジア人） | | | | | |
| | プラセボ iv 群 N=21 | 10 mg/kg-iv 群 N=39 | プラセボ iv 群 N=235 | 10 mg/kg-iv 群 N=470 | プラセボ iv 群 N=275 | 10 mg/kg-iv 群 N=273 | プラセボ iv 群 N=287 | 10 mg/kg-iv 群 N=290 |
| ベースライン, n | 21 | 39 | 235 | 470 | 275 | 273 | 287 | 290 |
| 平均値(SD)又は(SE)[1] | 3.378 (1.1980) | 3.042 (1.4604) | 2.944 (1.3301) | 2.788 (1.1854) | 3.04 (0.09) | 2.96 (0.09) | 3.12 (0.08) | 3.15 (0.08) |
| 中央値(範囲) | 3.360 (1.20, 6.03) | 3.040 (0.51, 7.39) | 2.770 (0.74, 9.23) | 2.565 (0.07, 8.88) | 2.84 (0.27, 10.80) | 2.74 (0.07, 7.62) | 2.90 (0.24, 8.91) | 2.94 (0.07, 12.80) |
| ベースラインからの変化率（%） | | | | | | | | |
| 52 週時, n | 14 | 34 | 180 | 388 | 199 | 205 | 224 | 242 |
| 平均値(SD)又は(SE)[1] | 5.00 (15.768) | -21.03 (14.515) | 3.89 (26.172) | -14.73 (16.078) | 0.87 (1.24) | -16.88 (1.06) | -1.74 (1.43) | -15.12 (0.98) |
| 中央値(範囲) | 5.11 (-20.5, 27.5) | -25.89 (-41.6, 11.3) | -0.41 (-38.3, 243.3) | -15.88 (-83.3, 61.9) | -0.65 (-54.73, 76.26) | -17.73 (-73.97, 27.61) | -2.71 (-94.48, 156.18) | -16.04 (-53.10, 45.05) |
| 最小二乗平均値(SE)[2] | 5.00 (3.977) | -21.03 (2.552) | 2.47 (1.792) | -16.42 (1.458) | - | - | - | - |
| プラセボ iv 群との差 [2] | - | -26.03 | - | -18.88 | - | - | - | - |
| 95%CI[2] | - | (-35.54, -16.52) | - | (-22.34, -15.42) | - | - | - | - |
| p 値 [2, 3] | - | <0.0001 | - | <0.0001 | - | <0.0001 | - | <0.0001 |

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.78, Table 9.78, BEL110751 FCSR TE23.3_W76, BEL110752 TE23.3

1. BEL113750 試験は平均値(SD)、BEL110751 及び BEL110752 試験は平均値(SE)

2. BEL113750 試験は、ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群を比較した ANCOVA を用いた。共変量は投与群、ベースラインのバイオマーカー値、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、国、ベースラインの補体（C3 及び／又は C4 の低値 vs. C3 と C4 いずれも低値でない）とした。日本人集団では、投与群のみを独立変数とした。

3. BEL110751 及び BEL110752 試験ではプラセボとの対比較に Wilcoxon の順位和検定を用いた。

### 2.7.3.3.2.1.10.2. 自己抗体

**皮下投与試験**

BEL112341 試験の全体集団において、自己抗体のベースラインから 52 週時へのシフトテーブルを表 2.7.3.3-68 に示す。全体として、ベリムマブ 200 mg-sc 群ではプラセボ sc 群と比べて自己抗体陽性から陰性に転じた被験者割合が高かった。抗 dsDNA 抗体が陽性から陰性に転じた被験者の割合は、プラセボ sc 群 15.0%に対し、ベリムマブ 200 mg-sc 群では 17.6%であった。

**表 2.7.3.3-68 自己抗体のベースラインから 52 週時へのシフトテーブル：BEL112341 試験（二重盲検期、ITT 集団）**

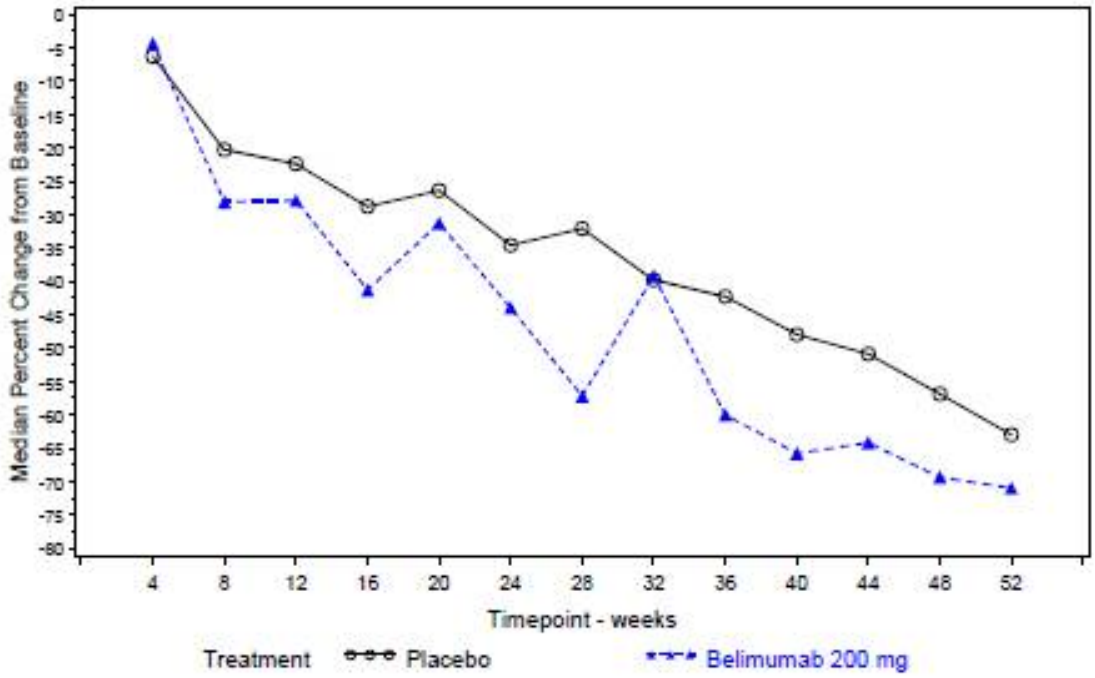
| ベースライン時→52 週時 | プラセボ sc 群<br>N = 280<br>n/n (%) | 200 mg-sc 群<br>N = 556<br>n/n (%) |
|---|---|---|
| 抗 dsDNA 抗体 [1] | | |
| 陽性から陰性 | 22/147 (15.0) | 58/330 (17.6) |
| 陰性から陽性 | 5/65 (7.7) | 7/129 (5.4) |
| 抗 Sm 抗体 [2] | | |
| 陽性から陰性 | 15/56 (26.8) | 35/130 (26.9) |
| 陰性から陽性 | 1/1 (100.0) | 0/0 |
| aCL 抗体 [3,4,5] | | |
| 陽性から陰性 | 8/28 (28.6) | 32/69 (46.4) |
| 陰性から陽性 | 20/184 (10.9) | 10/392 (2.6) |
| aCL-IgG 抗体 [3] | | |
| 陽性から陰性 | 3/12 (25.0) | 12/30 (40.0) |
| 陰性から陽性 | 5/200 (2.5) | 4/431 (0.9) |
| aCL-IgM 抗体 [4] | | |
| 陽性から陰性 | 7/17 (41.2) | 22/42 (52.4) |
| 陰性から陽性 | 19/195 (9.7) | 8/419 (1.9) |
| aCL-IgA 抗体 [5] | | |
| 陽性から陰性 | 2/7 (28.6) | 9/17 (52.9) |
| 陰性から陽性 | 2/205 (1.0) | 0/444 |
| 抗リボソーム P 抗体 [6] | | |
| 陽性から陰性 | 18/49 (36.7) | 53/117 (45.3) |
| 陰性から陽性 | 0/0 | 0/0 |

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 4.8
1. 抗 dsDNA 抗体陽性（30 IU/mL 以上）、陰性（30 IU/mL 未満）
2. 抗 Sm 抗体陽性（15 U/mL 以上）、陰性（15 U/mL 未満）
3. aCL-IgG 陽性（10 GPL U/mL 以上）、陰性（10 GPL U/mL 未満）
4. aCL IgM 陽性（10MPL U/mL 以上）、陰性（10MPL U/mL 未満）
5. aCL IgA 陽性（15 APL U/mL 以上）、陰性（15 APL U/mL 未満）
6. 抗リボソーム P 抗体陽性（25 EU/mL 超）、陰性（25 EU/mL 以下）

BEL112341 試験において、ベースライン時の抗 dsDNA 抗体が陽性であった被験者での抗 dsDNA 抗体価のベースラインからの変化率（中央値）の推移を図 2.7.3.3-23 に示す。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）。52 週時の抗 dsDNA 抗体価の変化率（中央値）は、プラセボ sc 群で-40.6%、ベリムマブ 200 mg-sc 群で-56.1%であった（$p<0.0001$）（表 2.7.3.3-69）。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。52 週時の抗 dsDNA 抗体価の変化率（中央値）は、プラセボ sc 群で-63.0%、ベリムマブ 200 mg-sc 群で-71.0%であった。

＜日本人＞




＜全体＞

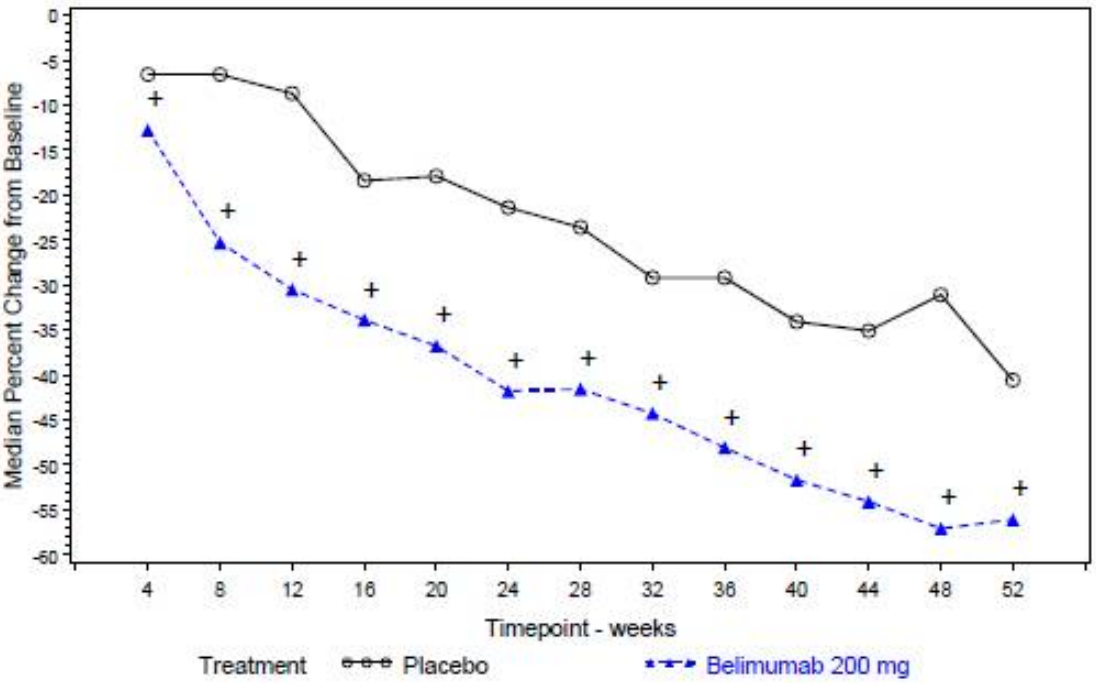



**図 2.7.3.3-23　抗 dsDNA 抗体のベースラインからの変化率（中央値）：BEL112341 試験（二重盲検期、ITT 集団のうちベースラインの抗 dsDNA 抗体が陽性の被験者）**

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Figure 104.4, Figure 1104.04
+: p 値<0.05
注：p 値は、Wilcoxon 順位和検定を用いてベリムマブ 200 mg-sc 群とプラセボ sc 群を比較し算出した。

**表 2.7.3.3-69　52 週時の抗 dsDNA 抗体のベースラインからの変化率：BEL112341 試験（二重盲検期、ITT 集団のうちベースラインの抗 dsDNA 抗体が陽性の被験者）**

| | 日本人 | | 全体 | |
|---|---|---|---|---|
| | プラセボ sc 群 N=10 | 200 mg-sc 群 N=10 | プラセボ sc 群 N=193 | 200 mg-sc 群 N=404 |
| 抗 dsDNA 抗体(IU/mL) | | | | |
| ベースライン, n | 10 | 10 | 193 | 404 |
| 平均値(SD) | 208.1 (246.10) | 228.8 (241.44) | 515.7 (977.24) | 629.4 (1588.16) |
| 中央値(範囲) | 83.5 (36, 712) | 112.5 (31, 657) | 166.0 (30, 7500) | 188.5 (30, 15001) |
| ベースラインからの変化率（%）[1] | | | | |
| 52 週時, n | 10 | 7 | 147 | 330 |
| 平均値(SD) | -43.9 (31.00) | -65.2 (20.59) | -20.7 (75.36) | -17.8 (355.16) |
| 中央値(範囲) | -63.0 (-73, 22) | -71.0 (-90, -28) | -40.6 (-96, 518) | -56.1 (-99, 5609) |
| p 値 [2] | - | 0.0710 | - | <0.0001 |

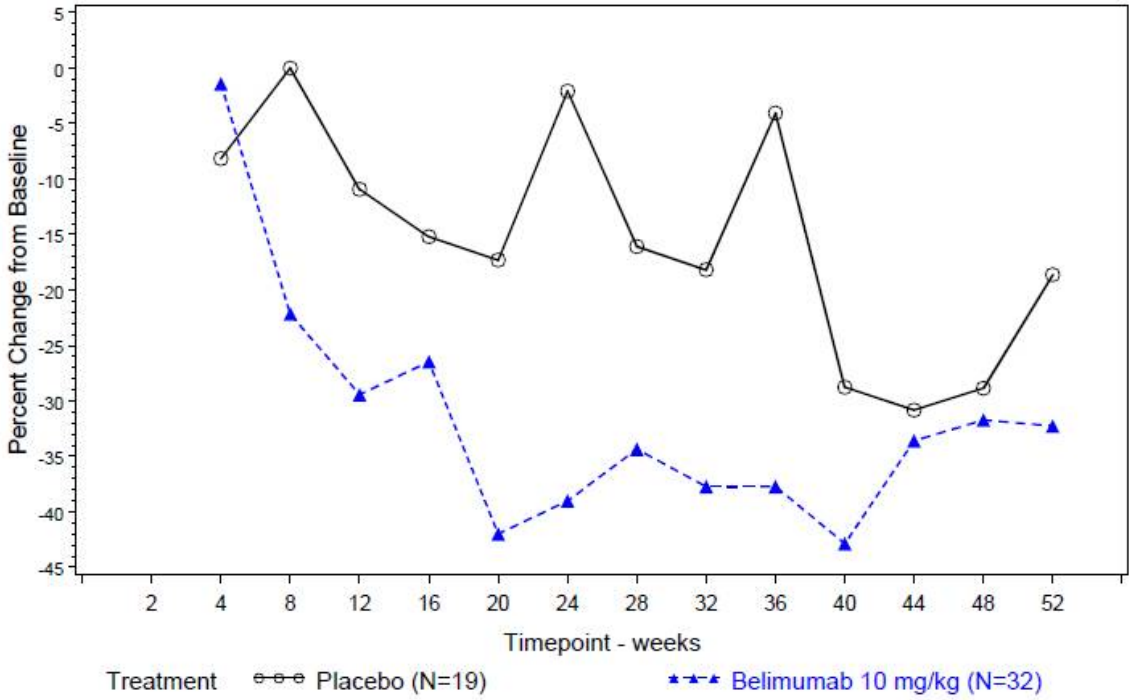
Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 104.5, Table 1104.05
1. ベースライン時にスコアが 0 であった被験者は除く
2. p 値は、Wilcoxon 順位和検定を用いてベリムマブ 200 mg-sc 群とプラセボ-sc 群を比較し算出した。

**静脈内投与試験**

BEL112341 試験の全体集団及び日本人集団でみられた抗 dsDNA 抗体価の減少は、静脈内投与の 3 つの第 III 相試験でも認められた。BEL110751 及び BEL110752 試験の抗 dsDNA 抗体価の変化率の推移を付録 図 2.7.3.6-16 に、BEL113750 試験の抗 dsDNA 抗体価の変化率の推移を図 2.7.3.3-24 に示す。

BEL113750 試験の全体集団（北東アジア人）では、ベースライン時に抗 dsDNA 抗体陽性（抗体価 30 IU/mL 以上）であった被験者において、ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群ではプラセボ iv 群より抗 dsDNA 抗体価のより大きな減少が 52 週間を通してみられ、4 週時から 52 週時までの間に両群間に有意差が示された（p<0.0001）（Wilcoxon 順位和検定）。52 週時の変化率（中央値）は、プラセボ iv 群で-32.26%、10 mg/kg 群で-53.91%（p<0.0001）であった（表 2.7.3.3-70）。日本人集団でもベリムマブ 10 mg/kg-iv 群ではプラセボ iv 群より抗 dsDNA 抗体価が 52 週間を通して減少し、52 週時の変化率（中央値）は、プラセボ iv 群で-18.63%、ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群で-32.26%であった。

＜日本人＞




＜全体（北東アジア）＞

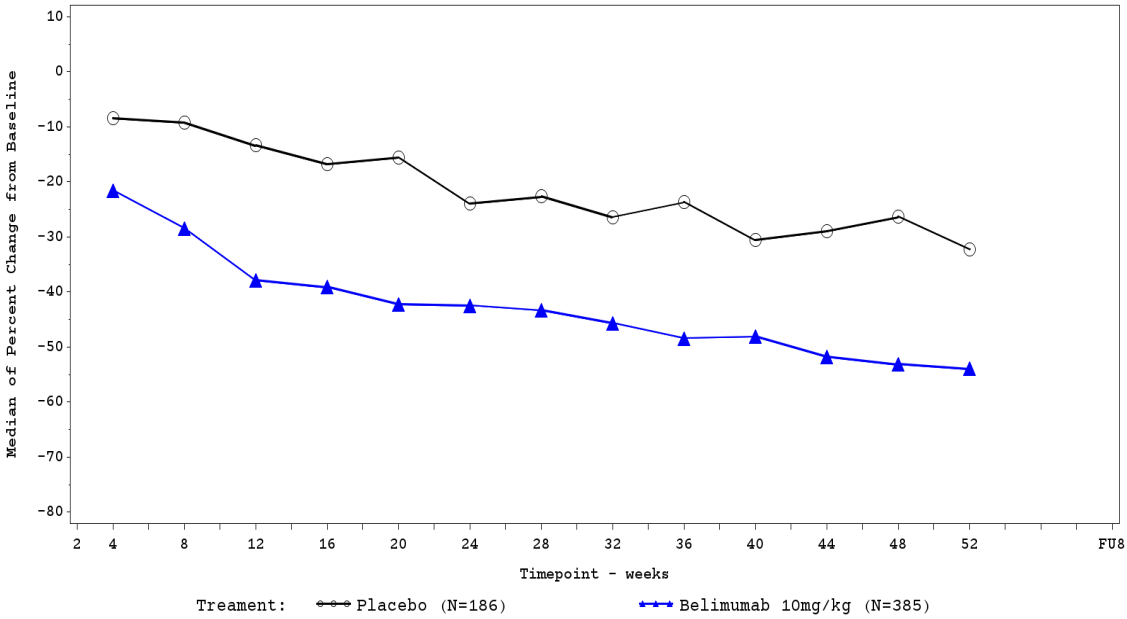



**図 2.7.3.3-24　抗 dsDNA 抗体のベースラインからの変化率（中央値）の推移：BEL113750 試験（Safety 集団のうちベースラインの抗 dsDNA 抗体が陽性の被験者）**

Data Source: BEL113750 CSR Figure 3.17, Figure 9.04

## 表 2.7.3.3-70　52 週時の抗 dsDNA 抗体のベースラインからの変化率：BEL113750 試験（Safety 集団）、BEL110751+BEL110752 試験併合（MITT 集団）

| 抗 dsDNA 抗体 (IU/mL) | BEL113750 | | | | BEL110751+BEL110752 併合 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 日本人 | | 全体（北東アジア人） | | | |
| | プラセボ iv 群 N=19 | 10 mg/kg-iv 群 N=32 | プラセボ iv 群 N=186 | 10 mg/kg-iv 群 N=385 | プラセボ iv 群 N=379 | 10 mg/kg-iv 群 N=397 |
| ベースライン, n | 19 | 32 | 186 | 385 | 379 | 397 |
| 平均値(SD)又は(SE)[1] | 234.1 (433.01) | 199.5 (192.46) | 385.4 (612.63) | 514.6 (1527.57) | 147.36 (3.22) | 143.82 (3.11) |
| 中央値(範囲) | 119 (32, 1975) | 101.5 (41, 665) | 148.5 (31, 3648) | 140 (31, 15001) | 192.00 (31.00, 201.00) | 165.00 (32.00, 201.00) |
| ベースラインからの変化率（%）[2] | | | | | | |
| 52 週時, n | 12 | 30 | 141 | 320 | 280 | 313 |
| 平均値(SD)又は(SE)[1] | -17.33 (41.392) | -28.60 (40.269) | 74.35 (630.381) | -25.25 (197.162) | 1.69 (3.24) | -18.54 (2.59) |
| 中央値(範囲) | -18.63 (-72.3, 47.3) | -32.26 (-82.7, 64.9) | -32.26 (-93.3, 6360.0) | -53.91 (-99.0, 3180.7) | 0.00 (-76.80, 509.09) | -19.30 (-85.57, 415.38) |
| p 値 [3,4] | - | 0.3655 | - | <0.0001 | - | <0.0001 |

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.82, Table 9.82, IV-ISE T77

1. BEL113750 試験は平均値(SD)、BEL110751+BEL110752 試験併合は平均値(SE) 。
2. ベースラインに抗 dsDNA 抗体陽性（30 IU/mL 以上）の被験者対象。
3. BEL113750 試験は、ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群を比較した Wilcoxon 検定。
4. BEL110751 及び BEL110752 試験ではプラセボとの対比較に Wilcoxon の順位和検定を用いた。

### 2.7.3.3.2.1.10.3. 補体

**皮下投与試験**

BEL112341 試験の補体（C3、C4）のベースラインから 52 週時へのシフトテーブルを表 2.7.3.3-71 に示す。全体集団において、ベリムマブ 200 mg-sc 群では低値（C3：90 mg/dL 未満、C4：10 mg/dL 未満）から基準範囲内／高値へ変動した被験者割合が高く、基準範囲内／高値から低値に変動した被験者割合が低かった。

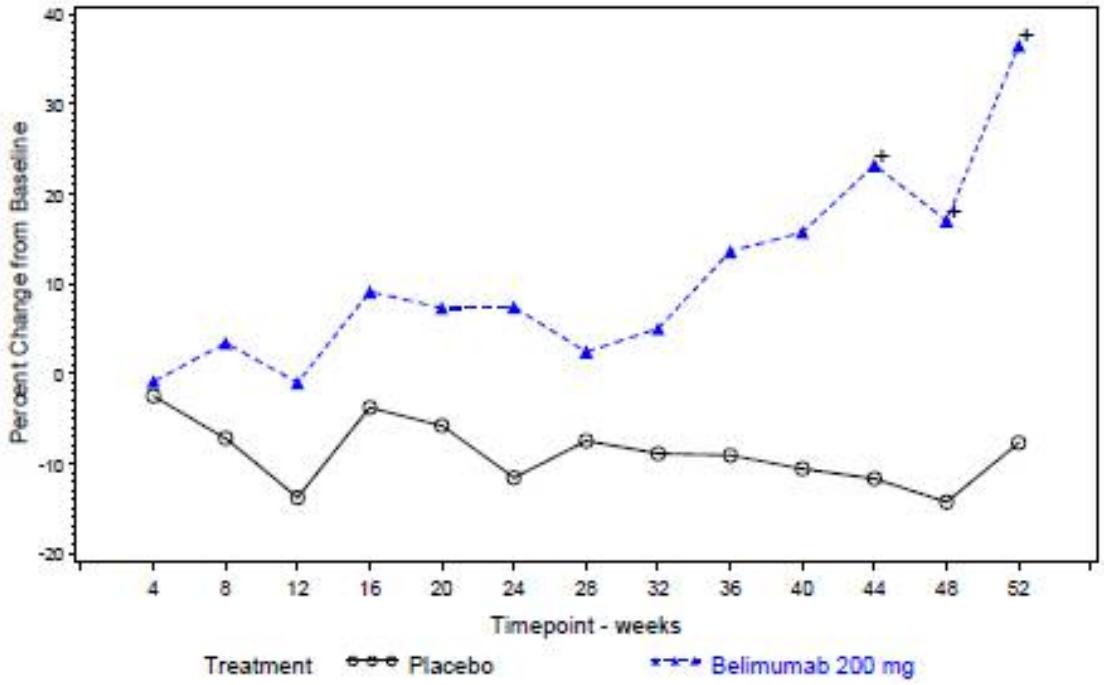
**表 2.7.3.3-71 補体（C3、C4）のベースラインから 52 週時へのシフトテーブル：BEL112341 試験（二重盲検期、ITT 集団）**

| | ベースライン時→52 週時 | プラセボ sc 群 N=280 n (%) | 200 mg-sc 群 N=556 n (%) | p 値 [1] |
|---|---|---|---|---|
| C3（mg/dL） | 低値（ベースライン時） | | | |
| | n | 83 | 201 | |
| | 低値→基準範囲内／高値 | 17 (20.5) | 84 (41.8) | |
| | 低値→低値 | 66 (79.5) | 117 (58.2) | 0.0006 |
| | 基準範囲内／高値 | | | |
| | n | 129 | 260 | |
| | 基準範囲内／高値→基準範囲内／高値 | 100 (77.5) | 240 (92.3) | |
| | 基準範囲内／高値→低値 | 29 (22.5) | 20 (7.7) | <0.0001 |
| C4（mg/dL） | 低値（ベースライン時） | | | |
| | n | 45 | 121 | |
| | 低値→基準範囲内／高値 | 9 (20.0) | 64 (52.9) | |
| | 低値→低値 | 36 (80.0) | 57 (47.1) | 0.0002 |
| | 基準範囲内／高値 | | | |
| | n | 167 | 340 | |
| | 基準範囲内／高値→基準範囲内／高値 | 155 (92.8) | 334 (98.2) | |
| | 基準範囲内／高値→低値 | 12 (7.2) | 6 (1.8) | 0.0036 |

Source: BEL112341 CSR (DB) Table 4.13
注：C3 低値：90 mg/dL 未満、C4 低値：10 mg/dL 未満、C3 基準範囲内／高値： 90 mg/dL 以上、C4 基準範囲内／高値：10 mg/dL 以上
1. ベースラインのカテゴリーで Fisher の直接確率検定を用いて変動を評価した。

BEL112341 試験において、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値のベースラインからの平均変化率の推移を図 2.7.3.3-25、図 2.7.3.3-26 に示す。全体集団において、ベリムマブ 200 mg-sc 群ではプラセボ sc 群に比べて有意な上昇が 12 週時から 52 週時までの間にみられた（ANCOVA）。52 週時の C3 の変化率（最小二乗平均値）はプラセボ sc 群で 6.6%、ベリムマブ 200 mg-sc 群で 22.6%であり（p<0.0001）、52 週時の C4 の変化率（最小二乗平均値）はプラセボ sc 群で 1.2%、ベリムマブ 200 mg-sc 群で 64.9%であった（p<0.0001）（表 2.7.3.3-72）。日本人集団でも、ベリムマブ 200 mg-sc 群ではプラセボ sc 群に比べて数値的により大きなベースラインからの上昇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）、全体集団の結果と一致した。52 週時の C3 の変化率（最小二乗平均値）はプラセボ sc 群で 0.3%、ベリムマブ 200 mg-sc 群で 35.6%であり、52 週時の C4 の変化率（最小二乗平均値）はプラセボ sc 群で 7.9%、ベリムマブ 200 mg-sc 群で 25.6%であった。

＜日本人＞




＜全体＞

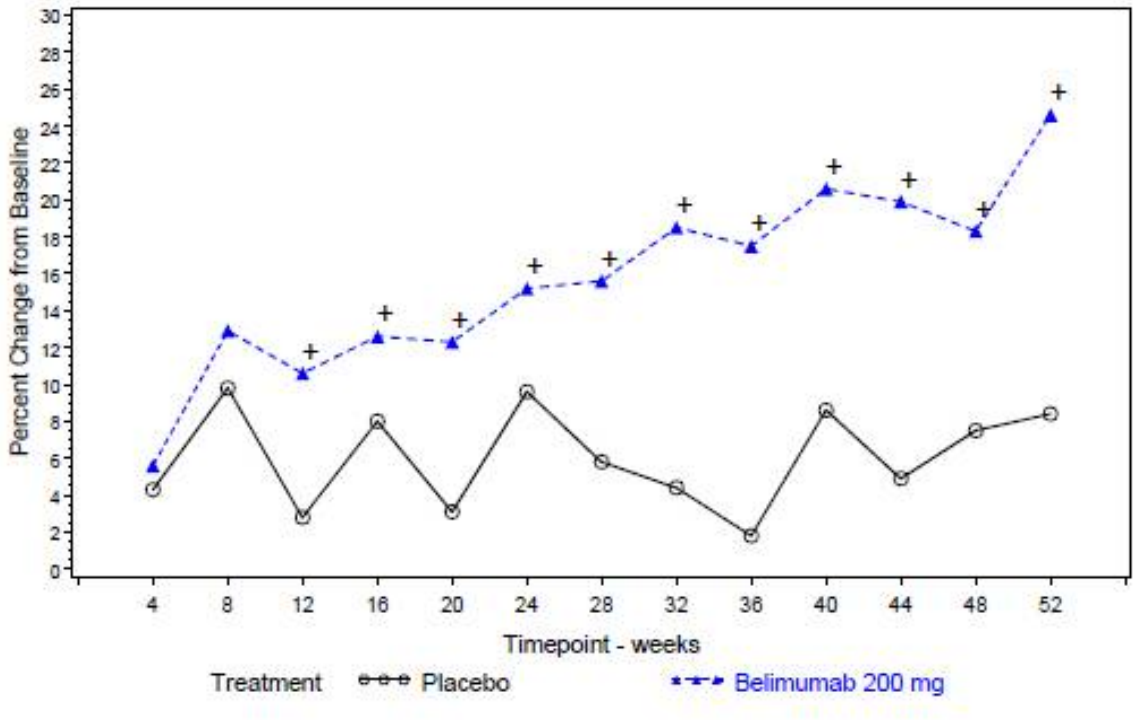
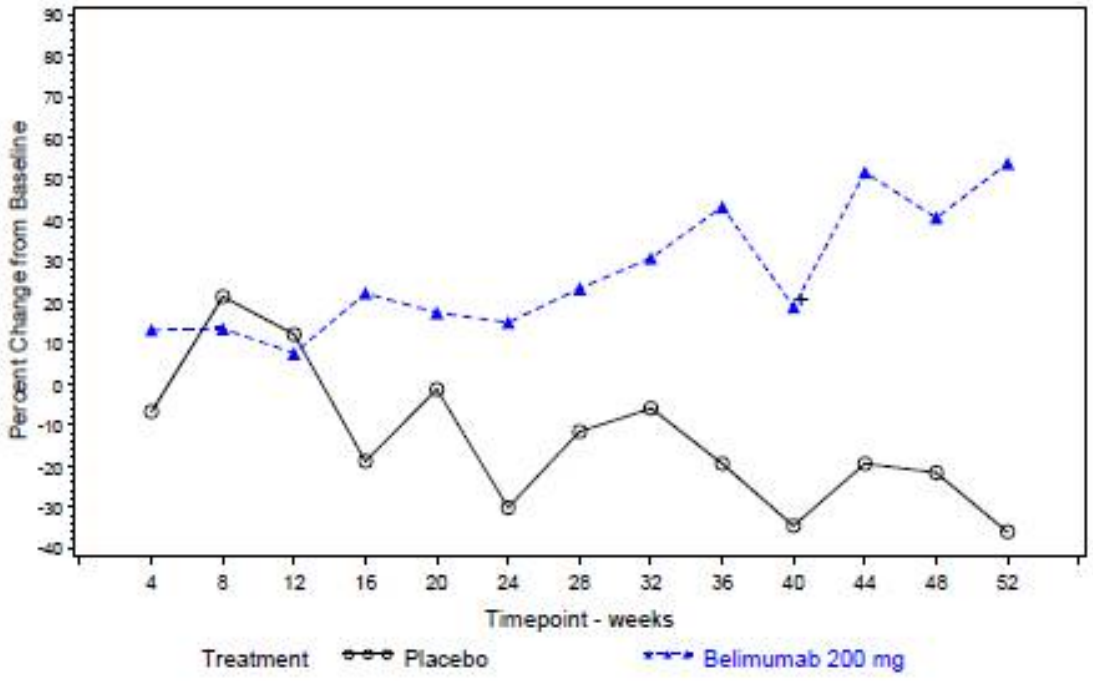



**図 2.7.3.3-25　C3 のベースラインからの平均変化率：BEL112341 試験（二重盲検期、ITT 集団のうちベースラインの C3 が低値の被験者）**

Data Source: BEL112341 CSR(DB) Figure 4.8, Figure 1004.08
+: p 値<0.05
注：p 値は、共変量として投与群、ベースラインの補体値、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）及び人種（黒人 vs.その他）を用いた ANCOVA にてベリムマブ 200 mg-sc 群とプラセボ sc 群を比較し算出した（日本人集団では共変量に人種を含めない）。

＜日本人＞




＜全体＞

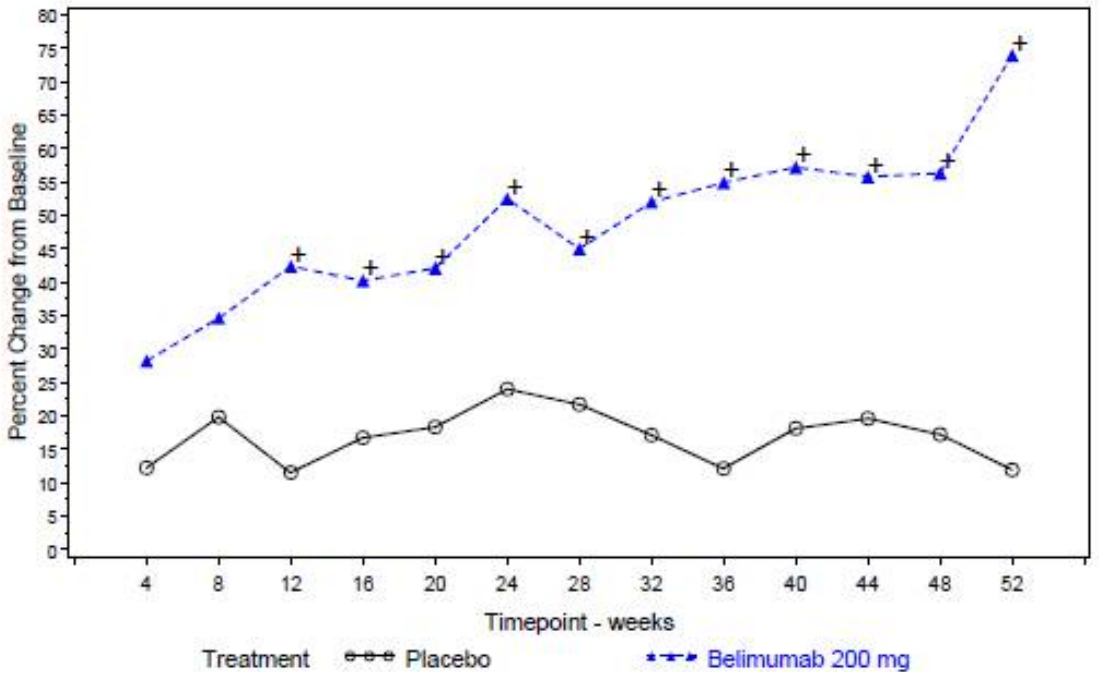



**図 2.7.3.3-26　C4 のベースラインからの平均変化率：BEL112341 試験（二重盲検期、ITT 集団のうちベースラインの C4 が低値の被験者）**

Data Source: BEL112341 CSR (DB), Figure 4.8, Figure 1004.08
+: p 値<0.05
注：p 値は、共変量として投与群、ベースラインの補体値、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）及び人種（黒人 vs.その他）を用いた ANCOVA にてベリムマブ 200 mg-sc 群とプラセボ sc 群を比較し算出した（日本人集団では共変量に人種を含めない）。

**表 2.7.3.3-72　52 週時の C3、C4 のベースラインからの変化率：BEL112341 試験（二重盲検期、ITT 集団のうちベースラインの C3 又は C4 が低値の被験者）**

| C3 (mg/dL) | 日本人 | | 全体 | |
|---|---|---|---|---|
| | プラセボ sc 群 N=10 | 200 mg-sc 群 N=8 | プラセボ sc 群 N=111 | 200 mg-sc 群 N=245 |
| ベースライン, n | 10 | 8 | 111 | 245 |
| 平均値(SD) | 69.1 (13.20) | 60.3 (15.85) | 67.2 (16.68) | 70.1 (13.56) |
| 中央値(範囲) | 67.0 (48, 88) | 57.0 (38, 87) | 69.0 (25, 89) | 74.0 (27, 89) |
| ベースラインからの変化率（%）[1] | | | | |
| 52 週時, n | 10 | 6 | 83 | 201 |
| 平均値(SD) | - 7.7 (18.17) | 36.5 (25.05) | 8.4 (30.36) | 24.6 (33.87) |
| 中央値(範囲) | -3.2 (-39, 17) | 29.0 (6, 69) | 2.5 (-42, 156) | 16.7 (-31, 217) |
| 最小二乗平均値(SE)[2] | 0.3 (6.16) | 35.6 (7.05) | 6.6 (4.60) | 22.6 (3.45) |
| プラセボ sc 群との差[2] | - | 35.3 | - | 16.0 |
| 95%CI[2] | - | 14.9, 55.7 | - | 8.0, 23.9 |
| p 値[2] | - | 0.0027 | - | <0.0001 |
| C4 (mg/dL) | 日本人 | | 全体 | |
| | プラセボ sc 群 N=4 | 200 mg-sc 群 N=7 | プラセボ sc 群 N=71 | 200 mg-sc 群 N=146 |
| ベースライン, n | 4 | 7 | 71 | 146 |
| 平均値(SD) | 6.3 (0.96) | 6.1 (1.21) | 6.6 (1.92) | 6.7 (1.85) |
| 中央値(範囲) | 6.5 (5, 7) | 6.0 (4, 8) | 7.0 (2, 9) | 7.0 (2, 9) |
| ベースラインからの変化率（%）[1] | | | | |
| 52 週時, n | 4 | 5 | 45 | 121 |
| 平均値(SD) | -36.1 (36.05) | 53.7 (48.53) | 11.9 (46.05) | 74.0 (85.83) |
| 中央値(範囲) | -32.1 (-80, 0) | 33.3 (14, 138) | 0.0 (-80, 220) | 50.0 (-44, 467) |
| 最小二乗平均値(SE)[2] | 7.9 (7.98) | 25.6 (5.93) | 1.2 (14.63) | 64.9 (10.68) |
| プラセボ sc 群との差[2] | - | 17.8 | - | 63.7 |
| 95%CI[2] | - | -13.1, 48.6 | - | 37.7, 89.7 |
| p 値[2] | - | 0.1983 | - | <0.0001 |

Data Source: BEL112341 CSR(DB) Table 4.10, Table 1004.10

1. ベースライン時にスコアが 0 であった被験者は除く

2. 共変量として投与群、ベースラインの補体値、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、及び人種（黒人 vs.その他）を用いた ANCOVA にてベリムマブ 200 mg-sc 群とプラセボ sc 群を比較し算出した（日本人集団では共変量に人種を含めない）。

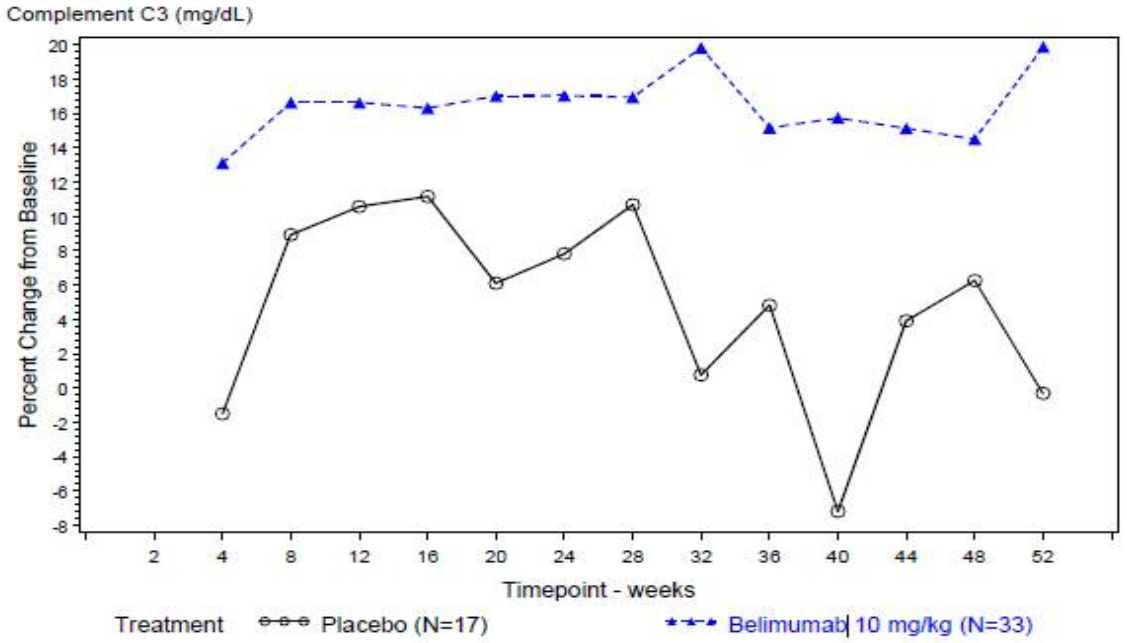
**静脈内投与試験**

BEL112341 試験の全体集団及び日本人集団でみられた補体値（C3、C4）の上昇については、静脈内投与の第 III 相試験でも認められた。BEL110751 及び BEL110752 試験の補体値（C3、C4）の変化率の推移を付録 図 2.7.3.6-17、BEL113750 試験の補体値（C3、C4）の変化率の推移を図 2.7.3.3-27、図 2.7.3.3-28 に示す。なお、補体低値の基準は、BEL113750 試験は BEL112341 試験と同じであったが（C3 低値：90 mg/dL 未満、C4 低値：10 mg/dL 未満）、BEL110751 及び BEL110752 試験では C3 は同じ基準である一方、C4 低値を 16 mg/dL 未満と定義した。統計解析手法も異なり、BEL113750 試験では BEL112341 試験と同じ ANCOVA、BEL110751 及び BEL110752 試験では Wilcoxon 順位和検定を用いた。

BEL113750 試験の全体集団（北東アジア人）では、ベースラインに補体低値であった被験者において、ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群では 52 週間を通して C3 及び C4 のいずれも全体的

に上昇し、4 週時から 52 週時までの間に両群間に有意差が示された（ANCOVA）（図 2.7.3.3-27、図 2.7.3.3-28）。52 週時の変化率（最小二乗平均値）は、C3 値はプラセボ iv 群 0.14%、10 mg/kg-iv 群 6.41%であり（p=0.0007）、C4 値はプラセボ iv 群 5.68%、10 mg/kg 群 32.21%であった（p<0.0001）（表 2.7.3.3-73）。日本人集団でもベリムマブ 10 mg/kg-iv 群ではプラセボ iv 群より C3 及び C4 いずれも 52 週間を通して上昇し、52 週時の変化率（平均値）は、C3 値はプラセボ iv 群-0.32%、ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群 19.87%であり、C4 値はプラセボ iv 群 25.00%、ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群 62.77%であった。

＜日本人＞




＜全体（北東アジア）＞

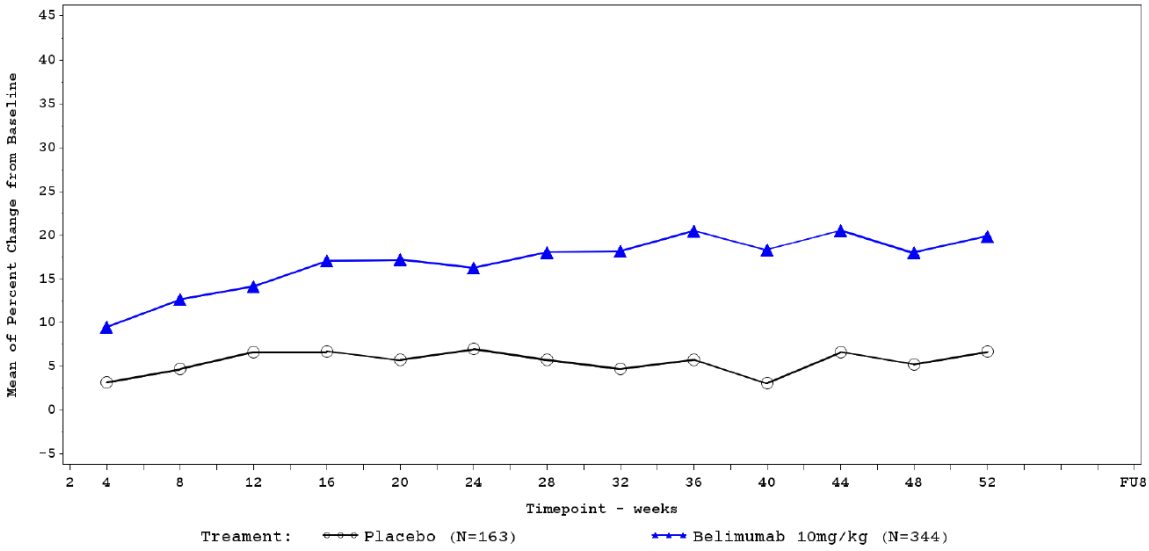
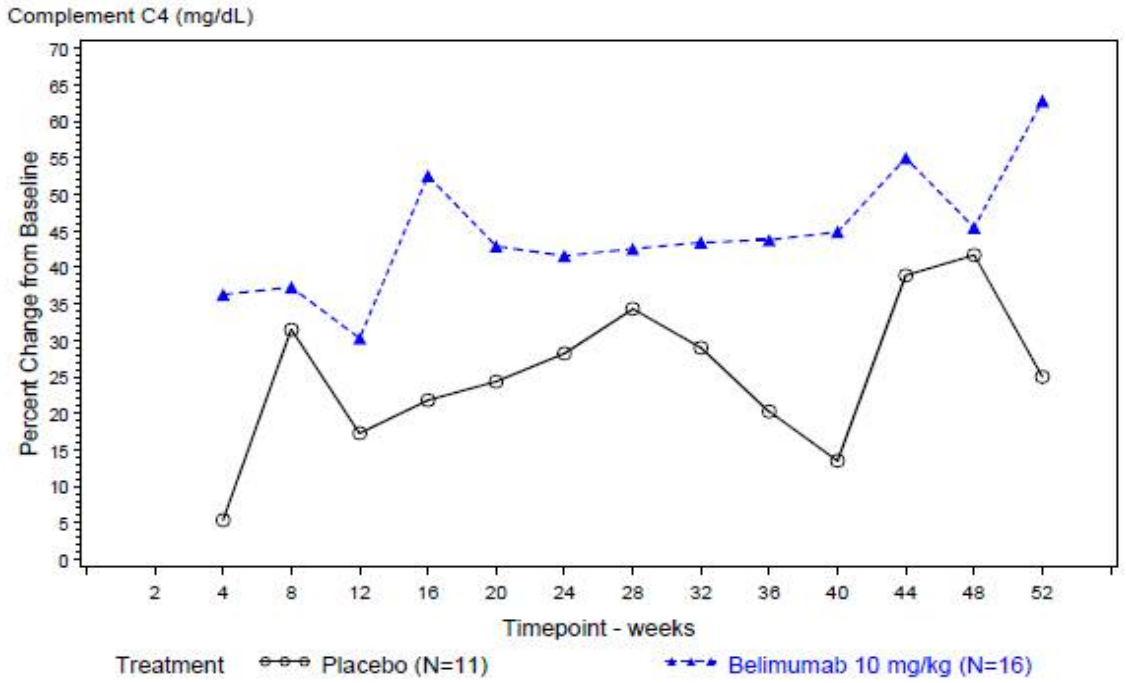



**図 2.7.3.3-27　C3 値のベースラインからの平均変化率の推移：BEL113750 試験、Safety 集団のうちベースラインに C3 が低値であった被験者）**

Data Source: BEL113750 CSR Figure 3.24, Figure 9.01

＜日本人＞




＜全体（北東アジア）＞

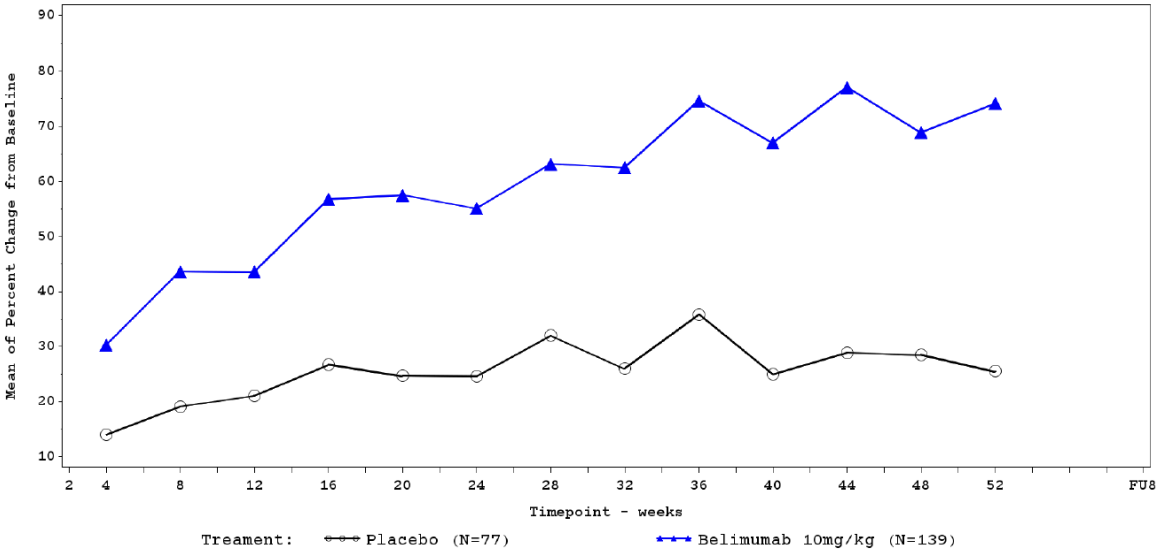



**図 2.7.3.3-28　　C4 値のベースラインからの平均変化率の推移：BEL113750 試験、Safety 集団のうちベースラインに C4 が低値であった被験者）**

Data Source: BEL113750 CSR Figure 3.24, Figure 9.01

**表 2.7.3.3-73　52 週時の補体値のベースラインからの平均変化率（BEL113750 試験：Safety 集団、BEL110751+BEL110752 併合：MITT 集団、ベースラインに C3 又は C4 が低値であった被験者）**

| C3 (mg/dL)[6] | BEL113750 | | | | BEL110751+BEL110752 併合 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 日本人 | | 全体（北東アジア人） | | | |
| | プラセボ iv 群 N=17 | 10 mg/kg-iv 群 N=33 | プラセボ iv 群 N=163 | 10 mg/kg-iv 群 N=344 | プラセボ iv 群 N=248 | 10 mg/kg-iv 群 N=262 |
| ベースライン, n | 17 | 33 | 163 | 344 | 248 | 262 |
| 平均値(SD)又は(SE)[1] | 62.76 (18.606) | 60.58 (15.580) | 64.87 (15.237) | 66.64 (15.181) | 67.097 (1.016) | 67.027 (0.997) |
| 中央値(範囲) | 58.00 (30.0,88.0) | 59.00 (32.0,89.0) | 67.00 (27.0,89.0) | 68.00 (21.0,89.0) | 69.000 (20.000, 89.000) | 70.000 (24.000,89.000) |
| ベースラインからの変化率（%）[4] | | | | | | |
| 52 週時, n | 10 | 28 | 116 | 281 | 176 | 202 |
| 平均値(SD)又は(SE)[1] | -0.32 (19.492) | 19.87 (29.742) | 6.69 (26.270) | 19.93 (30.400) | 8.35 (2.38) | 25.32 (2.64) |
| 中央値(範囲) | 5.92 (-37.5, 21.5) | 16.16 (-40.4, 96.9) | 4.61 (-74.4, 100.0) | 16.28 (-48.0, 167.7) | 2.19 (-64.04, 195.45) | 16.95 (-54.05, 244.44) |
| 最小二乗平均値(SE)[2] | -0.32 (8.709) | 19.87 (5.205) | 1.56 (2.857) | 15.13 (2.074) | - | - |
| プラセボ iv 群との差[2] | - | 20.18 | - | 13.57 | - | - |
| 95%CI | - | (-0.39, 40.76) | - | (7.82, 19.32) | - | - |
| p 値[2, 3] | - | 0.0543 | - | <0.0001 | - | <0.0001 |
| C4 (mg/dL) | BEL113750 | | | | BEL110751+BEL110752 併合 | |
| | 日本人 | | 全体（北東アジア人） | | | |
| | プラセボ iv 群 N=11 | 10 mg/kg-iv 群 N=16 | プラセボ iv 群 N=77 | 10 mg/kg-iv 群 N=139 | プラセボ iv 群 N=303 | 10 mg/kg-iv 群 N=327 |
| ベースライン, n | 11 | 16 | 77 | 139 | 303 | 327 |
| 平均値(SD)又は(SE)[1] | 6.82 (0.751) | 5.94 (2.265) | 6.58 (1.584) | 6.32 (1.934) | 9.21 (0.21) | 9.11 (0.20) |
| 中央値(範囲) | 7.00 (6.0,8.0) | 7.00 (2.0,9.0) | 7.00 (3.0,9.0) | 7.00 (1.0,9.0) | 9.00 (3.00, 15.00) | 9.00 (3.00, 15.00) |
| ベースラインからの変化率（%）[5] | | | | | | |
| 52 週時, n | 6 | 14 | 46 | 105 | 218 | 259 |
| 平均値(SD)又は(SE)[1] | 25.00 (33.325) | 62.77 (45.190) | 25.55 (66.171) | 74.17 (66.685) | 27.27 (5.93) | 68.82 (5.46) |
| 中央値(範囲) | 28.57 (-33.3, 66.7) | 58.33 (0.0, 155.6) | 12.50 (-85.7, 285.7) | 60.00 (-50.0, 260.0) | 12.92 (-62.50, 800.00) | 50.00 (-46.67, 766.67) |
| 最小二乗平均値(SE)[2] | 25.00 (17.240) | 62.77 (11.286) | 17.45 (10.574) | 64.69 (7.614) | - | - |
| プラセボ iv 群との差[2] | - | 37.77 | - | 47.25 | - | - |
| 95%CI | - | (-5.52, 81.06) | - | (23.89, 70.61) | - | - |
| p 値[2, 3] | - | 0.0834 | - | 0.0001 | - | <0.0001 |

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.114, Table 3.115, Table 9.114, Table 9.115, IV-ISE T79, T81

1. BEL113750 試験は平均値(SD)、BEL110751+BEL110752 試験併合は平均値(SE)
2. BEL113750 試験は、ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群を比較した ANCOVA を用いた。共変量は投与群、ベースラインのバイオマーカー値、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）、国とした。日本人集団では、投与群のみを独立変数とした。
3. BEL110751 及び BEL110752 試験ではプラセボとの対比較に Wilcoxon の順位和検定を用いた。
4. ベースラインの C3 低値は、BEL113750 試験及び BEL110751+BEL110752 試験併合で 90 mg/dL 未満
5. ベースラインの C4 低値は、BEL113750 試験で 10 mg/dL 未満及び BEL110751+BEL110752 試験併合で 16 mg/dL 未満
6. BEL110751+BEL110752 試験併合では単位を mg/L から mg/dL に換算して提示



Sep 06 2017 09:29:12

#### 2.7.3.3.2.1.10.4. B 細胞サブセット

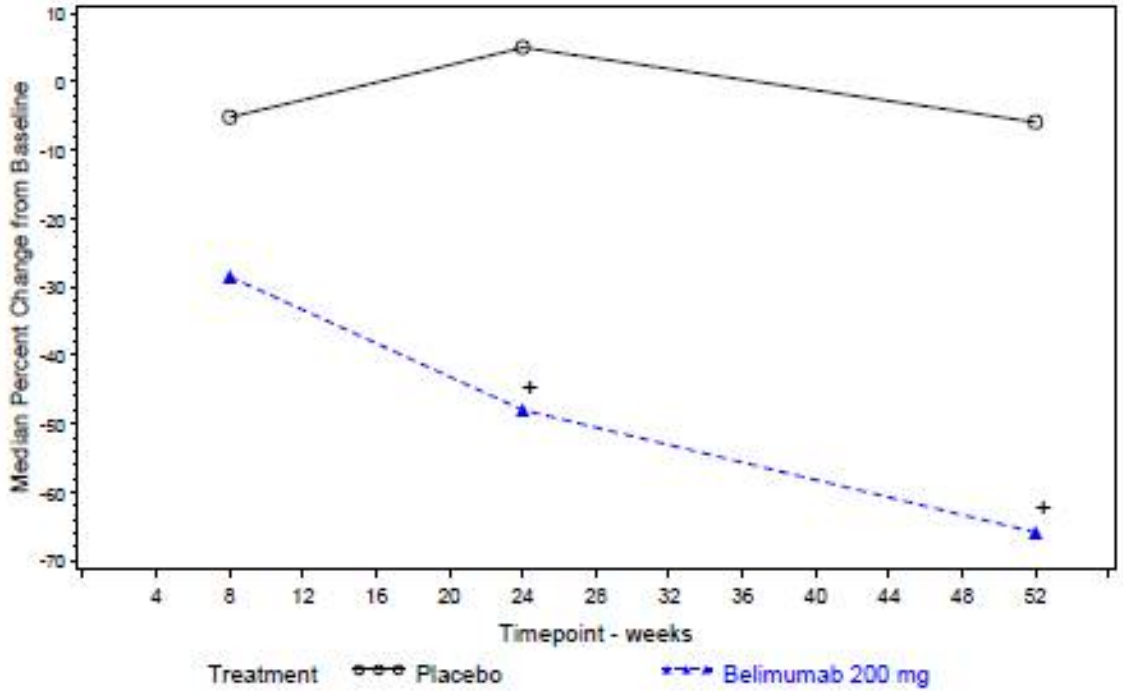
B 細胞サブセットの評価は、皮下投与の BEL112341 試験、静脈内投与の BEL110751 試験及び BEL113750 試験の日本人集団でのみ実施した。

#### 2.7.3.3.2.1.10.4.1. CD19+、CD20+B 細胞

**皮下投与試験**

BEL112341 試験の CD19+及び CD20+B 細胞数のベースラインからの変化率（中央値）の推移を図 2.7.3.3-29、図 2.7.3.3-30 に示す。全体集団において、ベリムマブ 200 mg-sc 群では 24、52 週時の CD19+及び CD20+B 細胞数がプラセボ sc 群に比べて有意にベースラインから減少した（Wilcoxon 順位和検定）。52 週時の CD19+B 細胞の変化率（中央値）は、プラセボ sc 群で-9.9%、ベリムマブ 200 mg-sc 群で-57.9%であり（p<0.0001）（表 2.7.3.3-74）、CD20+B 細胞の変化率（中央値）は、プラセボ sc 群で-10.6%、ベリムマブ 200 mg-sc 群で-57.0%であった（p<0.0001）。日本人集団では、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（2.7.3.3.1.4.3.）、ベリムマブ 200 mg-sc 群ではプラセボ sc 群に比べて減少し、全体集団の結果と一致した。52 週時の CD19+B 細胞の変化率（中央値）は、プラセボ sc 群で-5.9%、ベリムマブ 200 mg-sc 群で-65.9%であり、CD20+B 細胞の変化率（中央値）は、プラセボ sc 群で-6.0%、ベリムマブ 200 mg-sc 群で-61.4%であった。

＜日本人＞




＜全体＞

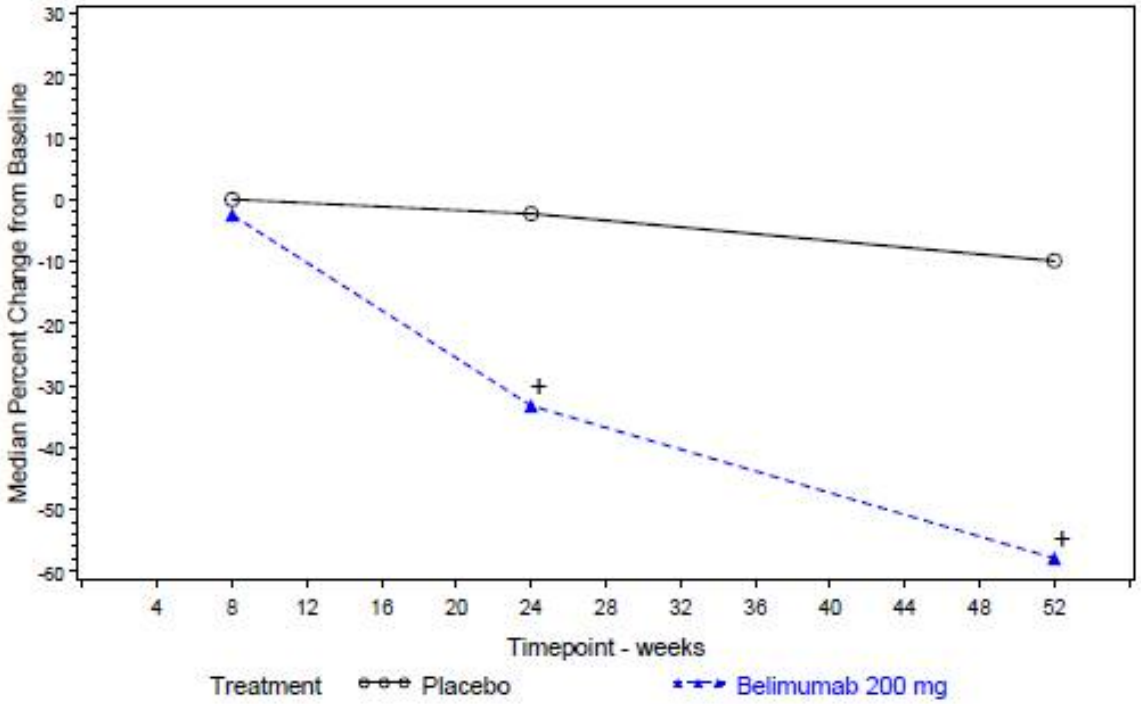
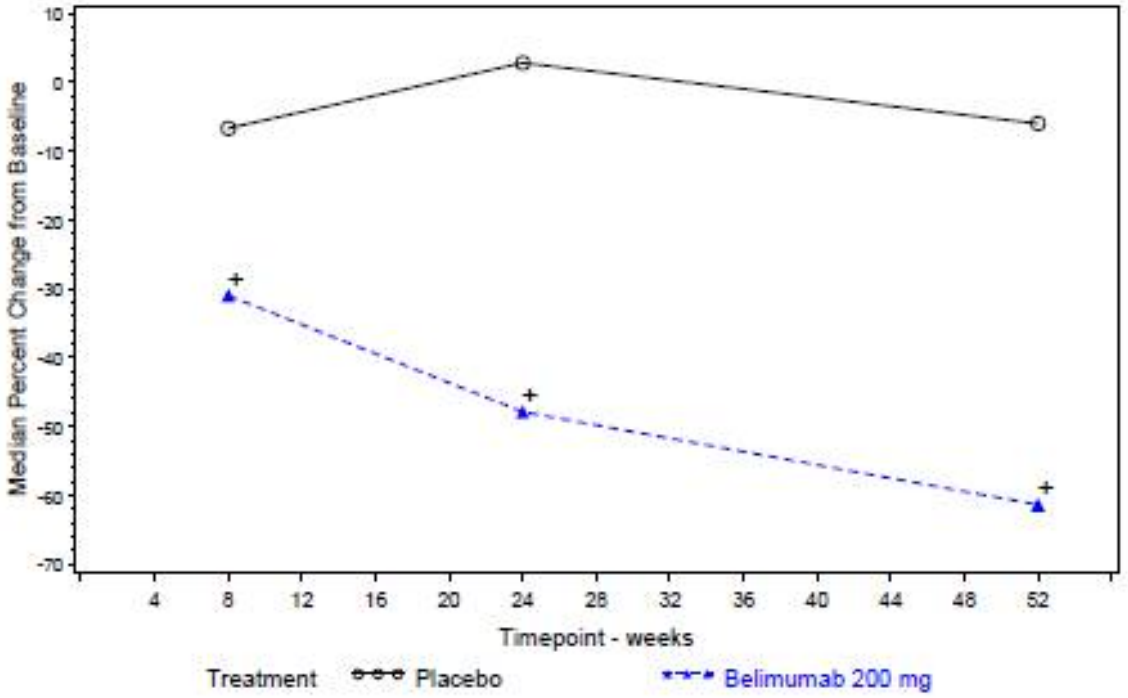



**図 2.7.3.3-29　CD19＋B 細胞のベースラインからの変化率（中央値）**
**：BEL112341 試験（二重盲検期、ITT 集団）**

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Figure 104.11, Figure 1104.11
+: p 値<0.05
注：p 値は、Wilcoxon 順位和検定を用いてベリムマブ 200 mg-sc 群とプラセボ sc 群を比較し算出した。
Normalised (COUNT/mL) = (cell event count)/(CD19+ event count)*(CD19+ count/uL)*1000

＜日本人＞




＜全体＞

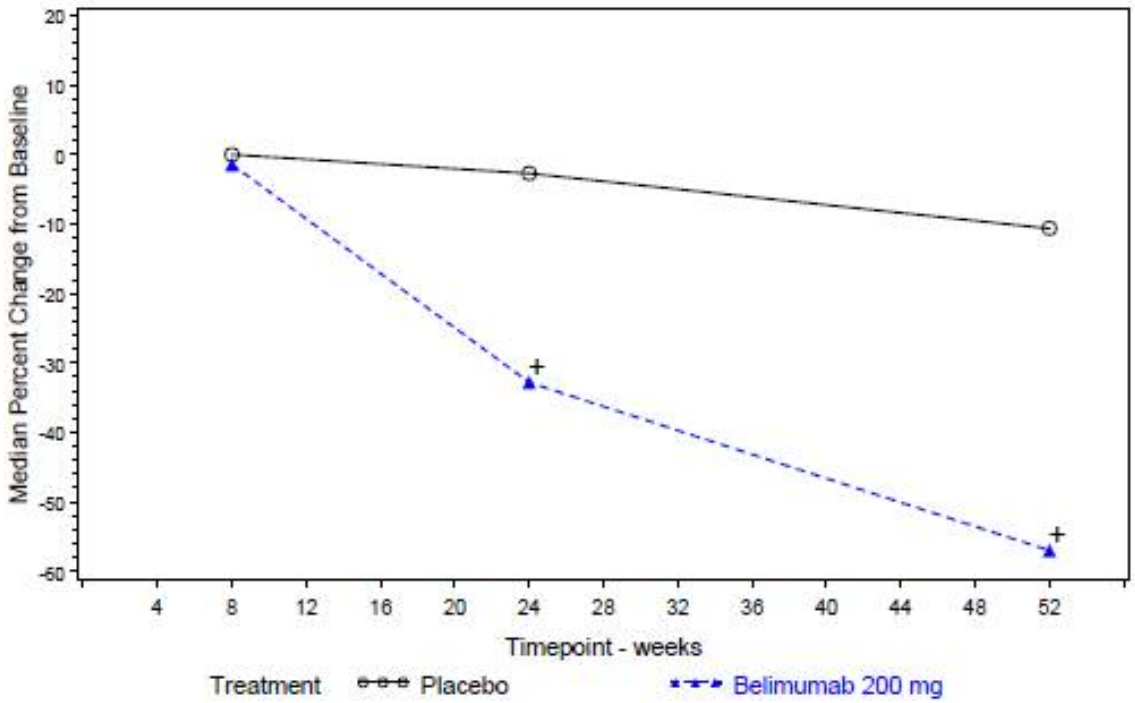



**図 2.7.3.3-30　CD20＋細胞のベースラインからの変化率（中央値）：BEL112341 試験（二重盲検期、ITT 集団）**

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Figure 104.11, Figure 1104.11
+: p 値<0.05
注：p 値は、Wilcoxon 順位和検定を用いてベリムマブ 200 mg-sc 群とプラセボ sc 群を比較し算出した。
Normalised (COUNT/mL) = (cell event count)/(CD19+ event count)*(CD19+ count/uL)*1000

**表 2.7.3.3-74　52 週時の CD19＋、CD20＋のベースラインからの変化率：BEL112341 試験（二重盲検期、ITT 集団）**

| | 日本人 | | 全体 | |
|---|---|---|---|---|
| | 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 |
| CD19＋(/μL) | | | | |
| ベースライン, n | 16 | 13 | 274 | 547 |
| 平均値(SD) | 106.5 (117.07) | 118.3 (93.47) | 170.9 (203.49) | 158.6 (151.64) |
| 中央値(範囲) | 70.5 (13, 417) | 87.0 (20, 327) | 105.0 (4, 1532) | 113.0 (4, 1189) |
| ベースラインからの変化率（%）[1] | | | | |
| 52 週時, n | 16 | 10 | 206 | 452 |
| 平均値(SD) | 44.5 (128.92) | -63.7 (26.68) | 5.6 (74.25) | -43.1 (48.82) |
| 中央値(範囲) | -5.9 (-67, 348) | -65.9 (-91, 4) | -9.9 (-83, 348) | -57.9 (-97, 363) |
| p 値 [2] | - | 0.0020 | - | <0.0001 |
| CD20＋(/μL) | | | | |
| ベースライン, n | 16 | 13 | 272 | 539 |
| 平均値(SD) | 103.9 (116.54) | 112.3 (93.40) | 165.0 (201.97) | 153.8 (150.88) |
| 中央値(範囲) | 68.5 (12, 413) | 72.0 (13, 324) | 99.0 (7, 1517) | 109.0 (4, 1177) |
| ベースラインからの変化率（%）[1] | | | | |
| 52 週時, n | 16 | 7 | 203 | 433 |
| 平均値(SD) | 44.5 (130.68) | -56.2 (29.86) | 5.8 (75.25) | -30.5 (169.06) |
| 中央値(範囲) | -6.0 (-67, 360) | -61.4 (-91, 6) | -10.6 (-85, 360) | -57.0 (-97, 2892) |
| p 値 [2] | - | 0.0252 | - | <0.0001 |

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 104.14, Table 1104.14
1. ベースライン時にスコアが 0 であった被験者は除く
2. p 値は、Wilcoxon 順位和検定を用いてベリムマブ 200 mg-sc 群とプラセボ sc 群を比較し算出した。

**静脈内投与試験**

BEL112341 試験の全体集団及び日本人集団でみられた CD19+、CD20+の減少については、静脈内投与の第 III 相試験でも認められた。BEL110751 試験の CD19+、CD20+の変化率の推移を付録 図 2.7.3.6-18 に、BEL113750 試験（日本人集団）の CD19+、CD20+の変化率の推移を図 2.7.3.3-31、図 2.7.3.3-32 に示す。

BEL113750 試験の日本人集団において、CD19+B 細胞は 8 週時から 52 週時までの間でプラセボ iv 群と比べて 10 mg/kg 群で減少した。52 週時の CD19+B 細胞のベースラインからの変化率（中央値）は、プラセボ iv 群で-23.03%、ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群で-51.47%であった（表 2.7.3.3-75）。CD20+B 細胞でも同様の推移がみられ、52 週時のベースラインからの変化率（中央値）は、プラセボ iv 群で-24.23%、ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群で-48.57%であった（表 2.7.3.3-75）。

＜日本人＞

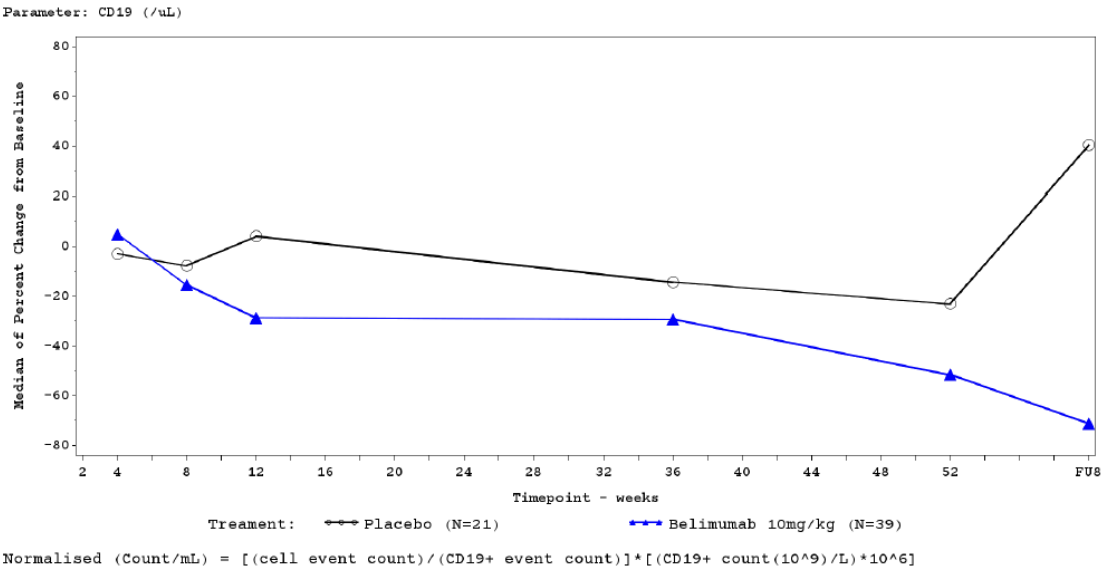



**図 2.7.3.3-31　CD19+B 細胞のベースラインからの変化率（中央値）の推移：BEL113750 試験（Safety 集団）**

Data Source: BEL113750 CSR Figure 3.27

＜日本人＞

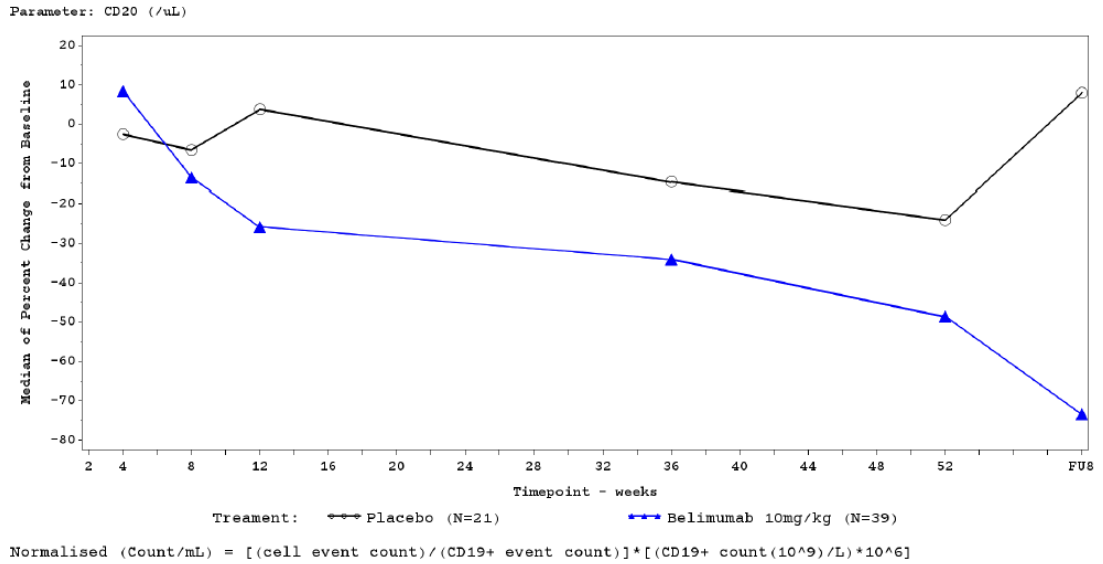



**図 2.7.3.3-32　CD20+B 細胞のベースラインからの変化率（中央値）の推移：BEL113750 試験（Safety 集団）**

Data Source: BEL113750 CSR Figure 3.27

**表 2.7.3.3-75　52 週時の CD19+、CD20+B 細胞のベースラインからの変化率：BEL113750 試験（Safety 集団）、BEL110751 試験（MITT 集団）**

| | BEL113750（日本人） | | BEL110751（全体） | |
|---|---|---|---|---|
| | プラセボ iv 群 N=21 | 10 mg/kg-iv 群 N=39 | プラセボ iv 群 N=275 | 10 mg/kg-iv 群 N=273 |
| CD19+B 細胞(/μL) | | | | |
| ベースライン, n | 19 | 36 | 262 | 260 |
| 平均値(SD)又は(SE)[1] | 92.8 (77.21) | 68.1 (59.83) | 137.0 (8.63) | 134.4 (7.73) |
| 中央値(範囲) | 57.0 (12, 244) | 53.0 (4, 253) | 93.00 (4.00, 947.00) | 94.50 (5.00, 859.00) |
| ベースラインからの変化率（%） | | | | |
| 52 週時, n | 10 | 32 | 189 | 193 |
| 平均値(SD)又は(SE)[1] | 0.55 (66.672) | -42.71 (43.332) | 4.44 (4.85) | -33.47 (4.14) |
| 中央値(範囲) | -23.03 (-66.0, 146.9) | -51.47 (-92.9, 123.1) | -9.76 (-84.08, 438.46) | -48.39 (-93.88, 400.00) |
| p 値 [2] | - | 0.0189 | - | <0.0001 |
| CD20+ B 細胞(/μL) | | | | |
| ベースライン, n | 19 | 35 | 249 | 251 |
| 平均値(SD)又は(SE)[1] | 86.2 (72.92) | 65.2 (56.77) | 135.7 (8.88) | 131.3 (7.86) |
| 中央値(範囲) | 56.0 (12, 239) | 49.0 (10, 250) | 92.00 (5.00, 938.00) | 94.00 (4.00, 850.00) |
| ベースラインからの変化率（%） | | | | |
| 52 週時, n | 10 | 30 | 172 | 173 |
| 平均値(SD)又は(SE)[1] | -2.60 (66.436) | -42.47 (43.771) | 7.13 (5.42) | -29.40 (5.13) |
| 中央値(範囲) | -24.23 (-70.9, 151.6) | -48.57 (-91.6, 116.7) | -9.17 (-84.28, 479.17) | -46.08 (-93.85, 525.00) |
| p 値 [2] | - | 0.0350 | - | <0.0001 |

Data Source: BEL113750 CSR Table 3.96, BEL110751 IV-ISE TE29.8_W76, TE29.1_W76
1. BEL113750 試験は平均値(SD)、BEL110752+BEL110751 併合は平均値(SE)
2. Wilcoxon 検定

### 2.7.3.3.2.1.10.4.2.　ナイーブ B 細胞、活性化 B 細胞、メモリーB 細胞、形質細胞様細胞、形質細胞、SLE サブセット、Transitional B 細胞

**皮下投与試験**

BEL112341 試験のナイーブ B 細胞、活性化 B 細胞、メモリーB 細胞、形質細胞様細胞、形質細胞、SLE サブセット、Transitional B 細胞数のベースラインからの変化率（中央値）の推移を付録 図 2.7.3.6-3～図 2.7.3.6-9 に示す。全体集団において、ベリムマブ 200 mg-sc 群では 8、24、52 週時のナイーブ B 細胞数がプラセボ sc 群に比べて有意にベースラインから減少した（p<0.0001）。ナイーブ B 細胞の 52 週時の変化率（中央値）は、ベリムマブ 200 mg-sc 群で-70.4%及びプラセボ sc 群で-10.6%であった。活性化 B 細胞については、両群間に有意差はみられなかった。メモリーB 細胞数は、ベリムマブ 200 mg-sc 群ではプラセボ sc 群に比べて有意なベースラインからの増加がみられた（p<0.0001）。メモリーB 細胞数の変化率（中央値）は、プラセボ sc 群では 8、24、52 週時と増加がみられなかったのに対して（-20.0～0.0%）、ベリムマブ 200 mg-sc 群では 8 週時に 150.0%まで増加した後、24 週時 86.4%、52 週時 22.2%と経時的に増加幅が減少した。形質細胞様細胞及び形質細胞数の変化率（中央値）は、ベリムマブ 200 mg-sc 群及びプラセボ sc 群で同様であった。Transitional B 細胞数の変化率（中央値）については両群間で有意差がみられ（p<0.0001）、52 週時はベリ

ムマブ 200 mg-sc 群で-62.3%及びプラセボ sc 群で-2.7%であった。SLE サブセットについても、両群間で有意差がみられ（p<0.0001）、52 週時の変化率はベリムマブ 200 mg-sc 群で-56.4%及びプラセボ sc 群で-18.2%であった。これらの形質細胞様細胞、形質細胞、SLE サブセット、Transitional B 細胞については B 細胞内の割合が少なく、また被験者間のばらつきがより大きいため、結果の解釈には留意すべきである。

一方、BEL112341 試験の日本人集団では、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、これらの B 細胞サブセットのほとんど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 週時に減少を示し（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（メモリーB 細胞は全体集団と同様に増加し、形質細胞については減少が示せなかった）。

**静脈内投与試験**

BEL110751 試験及び BEL113750 試験（日本人集団）における、ナイーブ B 細胞、活性化 B 細胞、メモリーB 細胞、形質細胞様細胞、形質細胞、SLE サブセット及び短寿命形質細胞数のベースラインからの変化率（中央値）の推移を付録 図 2.7.3.6-19～図 2.7.3.6-22 に示す。

BEL113750 試験の日本人集団で、ナイーブ B 細胞数は 52 週間を通してプラセボ iv 群と比べてベリムマブ 10 mg/kg-iv 群の方が減少した（52 週時の変化率の中央値：10 mg/kg-iv 群 -68.91%、プラセボ iv 群-21.43%、以降同順）。メモリーB 細胞数は 10 mg/kg-iv 群では 52 週間を通してベースラインより増加し、変化率は 12 週時まで増加した後、52 週時までは増加幅は小さくなった（52 週時の変化率の中央値：28.43%、0%）。ナイーブ B 細胞及びメモリーB 細胞数については BEL110751 試験でも同様の結果がみられており、8～52 週時の変化率で 10 mg/kg 群とプラセボ iv 群との間に統計学的有意差が示された。また、BEL113750 試験の日本人集団で、SLE サブセット及び短寿命形質細胞数についても 10 mg/kg 群ではプラセボ iv 群と比べて減少を示した（SLE サブセットの 52 週時の変化率の中央値：-58.71%、31.30%、短寿命形質細胞の 52 週時の変化率の中央値：-65.68%、42.10%）。ただし、形質細胞様細胞、形質細胞、SLE サブセット及び短寿命形質細胞は B 細胞内で占める割合が低く被験者間のばらつきも大きいため、結果は慎重に解釈する必要がある。

### 2.7.3.3.2.1.10.5. バイオマーカーのまとめ

BEL112341 試験の全体集団では、SLE のバイオマーカーである免疫グロブリン、自己抗体、補体、B 細胞サブセットにおいて、ベリムマブ 200 mg-sc 群ではプラセボ sc 群に比べて統計学的に有意な変化がみられた。日本人集団でも薬力学的反応が明確に得られており、IgG、IgM、IgA、抗 dsDNA、補体及びほとんどの B 細胞サブセットにおいて、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大きな変化がみられ、全体集団の結果と概ね一致していた。SLE 患者にベリムマブ 200 mg を週 1 回皮下投与した時にみられた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結果と一貫性がみられた。皮下投与の BEL112341 試験及び静脈内投与の BEL113750 試験共に、日本人集団と全体集団で一貫して同じ薬力学的反応がみられたことより、ベリムマブは民族性を問わず BLyS 活性を阻害して臨床効果を示すとの結論が裏付けられる。

#### 2.7.3.3.2.2. 第 III 相試験（BEL112341 試験オープンラベル期：24 週間）

BEL112341 試験では、二重盲検期の後に 24 週間のオープンラベル期を設定した。オープンラベル期は、52 週間の二重盲検期を完了した被験者のみを対象とし、SLE 標準治療薬に加えてプラセボ sc 群及びベリムマブ 200 mg-sc 群共にベリムマブ 200 mg を 24 週間皮下投与した。本項では、オープンラベル期の対象集団について簡潔に述べたうえで、オープンラベル期で得られた全体集団及び日本人集団の有効性成績を要約する（日本人集団については、SRI レスポンス、SLE flare、SLICC 障害指数及びバイオマーカーのみ提示）。なお、対象集団に関するより詳細な要約は、付録 2.7.3.6.7.及び 2.7.6.（BEL112341 試験）に提示する。

全体集団では、二重盲検期を完了した 677 例のうち 662 例がオープンラベル期に移行し、オープンラベル期でベリムマブ 200 mg の投与を 1 回以上受けた（プラセボ sc－200 mg-sc 群 206 例、200 mg-sc－200 mg-sc 群 456 例）。ほとんどの被験者（94.4%）は 24 週間のオープンラベル期を完了した。中止例の割合は、プラセボ sc－200 mg-sc 群（7.3%）が 200 mg-sc－200 mg-sc 群（4.8%）に比べて高かった。中止理由で最も多かったのは、両群共に「有害事象」であった（付録 表 2.7.3.6-36）。日本人集団では、二重盲検期を完了した 26 例全例がオープンラベル期に移行し、26 例全例が 24 週間のオープンラベル期を完了した（プラセボ sc－200 mg-sc 群 16 例、200 mg-sc－200 mg-sc 群 10 例）。

オープンラベル期の曝露期間は、全体集団と日本人集団でいずれの群でも同程度であった（いずれの群も中央値 168.0 日）。また、全体集団及び日本人集団ともに、ほとんどの被験者で治験薬投与は遵守された（各群の治験薬遵守率の平均値：96.23～98.71%）（付録 表 2.7.3.6-37）。

オープンラベル期のベースラインはベリムマブ投与開始直前の利用可能な値とした。ベースラインは、プラセボ sc－200 mg-sc 群では二重盲検期の最終時点（52 週時）、200 mg-sc－200 mg-sc 群では二重盲検期の Day 0 としたため、ベースラインの時期は両群で異なった。そのため、プラセボ sc－200 mg-sc 群では二重盲検期で疾患活動性に関する指標が改善されており、ベースラインの疾患活動性は 200 mg-sc－200 mg-sc 群に比べ低かった。全体集団及び日本人集団共に、プラセボ sc－200 mg-sc 群では BILAG でカテゴリーA 又はカテゴリーB の臓器系病変がない被験者、SELENA SLEDAI スコアが低い被験者及び PGA スコアが低い被験者の割合が 200 mg-sc－200 mg-sc 群に比べ高かった（表 2.7.3.3-76）。

従って、オープンラベル期の有効性評価に際しては、二重盲検期を完了した被験者のみを対象としていること、プラセボ sc－200 mg-sc 群では 200 mg-sc－200 mg-sc 群に比べてベリムマブ 200 mg への総曝露期間が短く、ベリムマブ投与前のベースライン（二重盲検期の 52 週時）の疾患活動性が低いこと、オープンラベル期のデータは統計学的な仮説検定を行っていないことに留意する必要がある。

**表 2.7.3.3-76　ベースラインの疾患活動性：BEL112341 試験（オープンラベル期、ITT 集団）**

| | 日本人 | | | 全体 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ sc－200 mg-sc 群 N=16 | 200 mg-sc－200 mg-sc 群 N=10 | 合計 N=26 | プラセボ sc－200 mg-sc 群 N=206 | 200 mg-sc－200 mg-sc 群 N=456 | 合計 N=662 |
| SLE 罹病期間 [1](年) | | | | | | |
| 平均値(SD) | 11.5 (8.86) | 10.3 (8.74) | 11.0 (8.66) | 7.2 (6.62) | 6.5 (6.56) | 6.7 (6.58) |
| 中央値(範囲) | 10.3 (1-33) | 10.3 (0-24) | 10.3 (0-33) | 4.8 (1-33) | 4.5 (0-35) | 4.7 (0-35) |
| BILAG[2], n (%) | | | | | | |
| 1A 以上及び／又は 2B 以上 | 2 (12.5) | 7 (70.0) | 9 (34.6) | 42 (20.4) | 314 (68.9) | 356 (53.8) |
| 1A 以上 | 0 | 1 (10.0) | 1 (3.8) | 5 (2.4) | 69 (15.1) | 74 (11.2) |
| 1B 以上 | 11 (68.8) | 10 (100.0) | 21 (80.8) | 123 (59.7) | 405 (88.8) | 528 (79.8) |
| 0A かつ 0B | 5 (31.3) | 0 | 5 (19.2) | 79 (38.3) | 26 (5.7) | 105 (15.9) |
| SELENA SLEDAI スコア, n (%) | | | | | | |
| 9 点以下 | 13 (81.3) | 6 (60.0) | 19 (73.1) | 169 (82.0) | 171 (37.5) | 340 (51.4) |
| 10～11 点 | 2 (12.5) | 1 (10.0) | 3 (11.5) | 17 (8.3) | 130 (28.5) | 147 (22.2) |
| 12 点以上 | 1 (6.3) | 3 (30.0) | 4 (15.4) | 20 (9.7) | 155 (34.0) | 175 (26.4) |
| SELENA SLEDAI スコア(点) | | | | | | |
| 平均値(SD) | 6.1 (3.47) | 9.6 (2.27) | 7.4 (3.49) | 5.8 (3.90) | 10.4 (3.16) | 9.0 (4.03) |
| 範囲 | 0-12 | 8-14 | 0-14 | 0-24 | 2-24 | 0-24 |
| SLE flare, n (%) | | | | | | |
| 1 回以上の SLE flare | 0 | 1 (10.0) | 1 (3.8) | 21 (10.2) | 51 (11.2) | 72 (10.9) |
| 1 回以上の重度の SLE flare | 0 | 0 | 0 | 2 (1.0) | 4 (0.9) | 6 (0.9) |
| PGA スコア, n (%) | | | | | | |
| 0～1 点 | 13 (81.3) | 0 | 13 (50.0) | 122 (59.2) | 29 (6.4) | 151 (22.8) |
| 1 点超～2.5 点 | 3 (18.8) | 10 (100.0) | 13 (50.0) | 84 (40.8) | 423 (92.8) | 507 (76.6) |
| 2.5 点超 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (0.7) | 3 (0.5) |
| 欠測 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| PGA スコア | | | | | | |
| n | 16 | 10 | 26 | 206 | 455 | 661 |
| 平均値(SD) | 0.49 (0.478) | 1.64 (0.320) | 0.93 (0.706) | 0.76 (0.554) | 1.58 (0.411) | 1.32 (0.597) |
| SLICC 障害指数, n (%) | | | | | | |
| 0 点 | 10 (62.5) | 6 (60.0) | 16 (61.5) | 123 (59.7) | 293 (64.3) | 416 (62.8) |
| 1 点 | 6 (37.5) | 3 (30.0) | 9 (34.6) | 57 (27.7) | 96 (21.1) | 153 (23.1) |
| 1 点超 | 0 | 1 (10.0) | 1 (3.8) | 26 (12.6) | 67 (14.7) | 93 (14.0) |
| SLICC 障害指数(点) | | | | | | |
| 平均値(SD) | 0.4 (0.50) | 0.5 (0.71) | 0.4 (0.58) | 0.7 (1.20) | 0.6 (0.99) | 0.6 (1.06) |
| 尿蛋白(g/24 hr) | | | | | | |
| n | 16 | 10 | 26 | 202 | 456 | 658 |
| 平均値(SD) | 0.55 (1.053) | 0.65 (0.944) | 0.59 (0.994) | 0.39 (0.892) | 0.35 (0.626) | 0.36 (0.718) |
| 尿蛋白 ≥2 g/24 hr, n (%) | 1 (6.3) | 1 (10.0) | 2 (7.7) | 9 (4.4) | 11 (2.4) | 20 (3.0) |

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 11.8, Table 1011.08

1. SLE 罹病期間= (ベリムマブ初回投与日 － SLE 診断日+1) /365.25.

2. 複数のカテゴリーに重複してカウントされた被験者あり。
   ・1A 以上及び／又は 2B 以上：カテゴリーA の臓器系が 1 つ以上、及び／又はカテゴリーB の臓器系が 2 つ以上
   ・1A 以上：カテゴリーA の臓器系が 1 つ以上
   ・1B 以上：カテゴリーB の臓器系が 1 つ以上
   ・0A かつ 0B：カテゴリーA の臓器系がない、かつカテゴリーB の臓器系がない

#### 2.7.3.3.2.2.1. SRI レスポンダー率

オープンラベル期 24 週時／終了時の SRI レスポンダー率を表 2.7.3.3-77 に示す。

オープンラベル期 6 ヵ月間のベリムマブ 200 mg 皮下投与により、SRI レスポンスの改善がみられた。全体集団において、オープンラベル期 24 週時／終了時の SRI レスポンダー率は両群合わせた全体で 61.4%であり、群別では、プラセボ sc－200 mg-sc 群で 16.1%、200 mg-sc－200 mg-sc 群で 76.3%であった。日本人集団では、オープンラベル期 24 週時／終了時の SRI レスポンダー率は両群合わせた全体で 36.4%であった。群別でみると、プラセボ sc－200 mg-sc 群で 8.3%、200 mg-sc－200 mg-sc 群で 70.0%であり、全体集団と同様の傾向がみられた。

**表 2.7.3.3-77 24 週時／終了時の SRI レスポンダー率：BEL112341 試験（オープンラベル期、ITT 集団）**

| | 日本人 [1] | | | 全体 [2] | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ sc－200 mg-sc 群 N=16 | 200 mg-sc－200 mg-sc 群 N=10 | 合計 N=26 | プラセボ sc－200 mg-sc 群 N=206 | 200 mg-sc－200 mg-sc 群 N=456 | 合計 N=662 |
| SRI レスポンダー, n/n (%) | 1/12 (8.3) | 7/10 (70.0) | 8/22 (36.4) | 23/143 (16.1) | 332/435 (76.3) | 355/578 (61.4) |

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 12.1, Table 1012.01

1. 日本人集団で、ベースラインの SELENA SLEDAI スコアが 4 点未満であったプラセボ sc－200 mg-sc 群の 4 例は SRI／その構成要素の評価に含めなかった。

2. 全体集団で、次の被験者は SRI／その構成要素の評価に含めなかった。ベースラインの PGA 評価がなかった 200 mg-sc－200 mg-sc 群の 1 例、ベースラインの SELENA SLEDAI スコアが 4 点未満であった 200 mg-sc－200 mg-sc 群の 2 例とプラセボ sc－200 mg-sc 群の 55 例、来院せず又は SRI の構成要素の欠測があった 200 mg-sc－200 mg-sc 群の 18 例とプラセボ sc－200 mg-sc 群の 8 例。

#### SRI の構成要素

オープンラベル期 24 週時／終了時の SRI の構成要素を表 2.7.3.3-78 に示す。

オープンラベル期 6 ヵ月間のベリムマブ 200 mg 皮下投与により、SELENA SLEDAI スコアの 4 点以上の改善（減少）は持続した。全体集団において、オープンラベル期 24 週時／終了時に SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善した被験者割合は、両群合わせた全体で 64.0%であった（プラセボ sc－200 mg-sc 群で 17.5%、200 mg-sc－200 mg-sc 群で 79.3%）。また、PGA の悪化がなかった被験者割合、BILAG でベースラインからカテゴリーA に悪化した臓器系がなくカテゴリーB に悪化した臓器系が 2 つ以上なかった被験者割合は、いずれも両群合わせた全体で 95.3%であった。日本人集団では、オープンラベル期 24 週時／終了時に SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善した被験者割合は 40.9%、PGA の悪化がなかった被験者割合は 90.9%、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 つ以上なかった被験者割合は 86.4%であった（いずれも両群合わせた全体）。

**表 2.7.3.3-78　24 週時／終了時の SRI 構成要素：BEL112341 試験（オープンラベル期、ITT 集団）**

| | 日本人[1] | | | 全体[2] | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ sc－200 mg-sc 群 N=16 | 200 mg-sc－200 mg-sc 群 N=10 | 合計 N=26 | プラセボ sc－200 mg-sc 群 N=206 | 200 mg-sc－200 mg-sc 群 N=456 | 合計 N=662 |
| SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善 | | | | | | |
| 24 週時／終了時, n | 12 | 10 | 22 | 143 | 435 | 578 |
| レスポンダー, n (%) | 1 (8.3) | 8 (80.0) | 9 (40.9) | 25 (17.5) | 345 (79.3) | 370 (64.0) |
| PGA の悪化なし | | | | | | |
| 24 週時／終了時, n | 12 | 10 | 22 | 143 | 435 | 578 |
| レスポンダー, n (%) | 10 (83.3) | 10 (100.0) | 20 (90.9) | 125 (87.4) | 426 (97.9) | 551 (95.3) |
| BILAG で 1A/2B の悪化なし | | | | | | |
| 24 週時／終了時, n | 12 | 10 | 22 | 143 | 435 | 578 |
| レスポンダー, n (%) | 10 (83.3) | 9 (90.0) | 19 (86.4) | 134 (93.7) | 417 (95.9) | 551 (95.3) |

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 12.2, Table 1012.02

1. 日本人集団で、ベースラインの SELENA SLEDAI スコアが 4 点未満であったプラセボ sc－200 mg-sc 群の 4 例は SRI／その構成要素の評価に含めなかった。

2. 全体集団で、次の被験者は SRI／その構成要素の評価に含めなかった。ベースラインの PGA 評価がなかった 200 mg-sc－200 mg-sc 群の 1 例、ベースラインの SELENA SLEDAI スコアが 4 点未満であった 200 mg-sc－200 mg-sc 群の 2 例とプラセボ sc－200 mg-sc 群の 55 例、来院せず又は SRI の構成要素の欠測があった 200 mg-sc－200 mg-sc 群の 18 例とプラセボ sc－200 mg-sc 群の 8 例。

### SRI レスポンダーの内訳

オープンラベル期 24 週時／終了時の SRI ノンレスポンダーの内訳を表 2.7.3.3-79 に示す。全体集団において、オープンラベル期 24 週時／終了時に SRI レスポンスが得られなかった理由のうち最も多かったのは「SELENA SLEDAI スコアの改善が 4 点未満」であり、両群合わせた全体で 36.0%であった（プラセボ sc－200 mg-sc 群で 82.5%、200 mg-sc－200 mg-sc 群で 20.7%）。日本人集団でも、オープンラベル期 24 週時／終了時に SRI レスポンスが得られなかった理由のうち最も多かったのは「SELENA SLEDAI スコアの改善が 4 点未満」であった。

**表 2.7.3.3-79　24 週時／終了時の SRI ノンレスポンダーの内訳：BEL112341 試験（オープンラベル期、ITT 集団）**

| | 日本人[1] | | | 全体[2] | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ sc－200 mg-sc 群 N=16 | 200 mg-sc－200 mg-sc 群 N=10 | 合計 N=26 | プラセボ sc－200 mg-sc 群 N=206 | 200 mg-sc－200 mg-sc 群 N=456 | 合計 N=662 |
| n | 12 | 10 | 22 | 143 | 435 | 578 |
| SRI レスポンダー, n (%) | 1 (8.3) | 7 (70.0) | 8 (36.4) | 23 (16.1) | 332 (76.3) | 355 (61.4) |
| SRI ノンレスポンダー, n (%) | 11 (91.7) | 3 (30.0) | 14 (63.6) | 120 (83.9) | 103 (23.7) | 223 (38.6) |
| SELENA SLEDAI スコアの改善が 4 点未満, n (%) | 11 (91.7) | 2 (20.0) | 13 (59.1) | 118 (82.5) | 90 (20.7) | 208 (36.0) |
| SELENA SLEDAI スコアの改善が 4 点以上, n (%) | 0 | 1 (10.0) | 1 (4.5) | 2 (1.4) | 13 (3.0) | 15 (2.6) |
| PGA の悪化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.5) | 2 (0.3) |
| BILAG で 1A/2B の悪化 | 0 | 1 (10.0) | 1 (4.5) | 1 (0.7) | 11 (2.5) | 12 (2.1) |
| PGA の悪化かつ BILAG で 1A/2B の悪化 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.2) |

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 12.3, Table 1012.03

1. 日本人集団で、ベースラインの SELENA SLEDAI スコアが 4 点未満であったプラセボ sc－200 mg-sc 群の 4 例は SRI／その構成要素の評価に含めなかった。

2. 全体集団で、次の被験者は SRI／その構成要素の評価に含めなかった。ベースラインの PGA 評価がなかった 200 mg-sc－200 mg-sc 群の 1 例、ベースラインの SELENA SLEDAI スコアが 4 点未満であった 200 mg-sc－200 mg-sc 群の 2 例とプラセボ sc－200 mg-sc 群の 55 例、来院せず又は SRI の構成要素の欠測があった 200 mg-sc－200 mg-sc 群の 18 例とプラセボ sc－200 mg-sc 群の 8 例。

### SRI5、SRI6、SRI7、SRI8 レスポンス

オープンラベル期 24 週時／終了時での、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 点に設定したレスポンダー率（SRI5、SRI6、SRI7、SRI8）を表 2.7.3.3-80 に示す。全体集団において、オープンラベル期 24 週時／終了時での SRI7 レスポンダー率は、両群合わせた全体で 40.1%（プラセボ sc－200 mg-sc 群で 8.8%、200 mg-sc－200 mg-sc 群で 45.3%）であり、日本人集団では 23.5%（プラセボ sc－200 mg-sc 群で 0.0%、200 mg-sc－200 mg-sc 群で 40.0%）であった。

**表 2.7.3.3-80　24 週時／終了時の SRI5～8 レスポンダー：BEL112341 試験（オープンラベル期、ITT 集団）**

| | 日本人[1] | | | 全体[2] | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ sc－200 mg-sc 群 N=16 | 200 mg-sc－200 mg-sc 群 N=10 | 合計 N=26 | プラセボ sc－200 mg-sc 群 N=206 | 200 mg-sc－200 mg-sc 群 N=456 | 合計 N=662 |
| SRI5 レスポンダー, n/n (%) | - | - | - | 6/106 (5.7) | 273/427 (63.9) | 279/533 (52.3) |
| SRI6 レスポンダー, n/n (%) | - | - | - | 6/102 (5.9) | 265/426 (62.2) | 271/528 (51.3) |
| SRI7 レスポンダー, n/n (%) | 0/7 (0.0) | 4/10 (40.0) | 4/17 (23.5) | 6/68 (8.8) | 185/408 (45.3) | 191/476 (40.1) |
| SRI8 レスポンダー, n/n (%) | - | - | - | 6/67 (9.0) | 181/407 (44.5) | 187/474 (39.5) |

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 12.6, Table 12.7, Table 12.8, Table 12.9, Table 1012.08
「-」：算出せず
注：SRI5、SRI6、SRI7、SRI8 レスポンスは、「SELENA SLEDAI スコアが 5 点以上、6 点以上、7 点以上又は 8 点以上改善」かつ「PGA の悪化なし（スコアの増加が 0.3 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。
1. 日本人集団で、ベースラインの SELENA SLEDAI スコアが 7 点未満であったプラセボ sc－200 mg-sc 群の 9 例は SRI7 の評価に含めなかった。
2. 全体集団で、次の被験者は SRI5～8 の評価に含めなかった。
・SRI5：ベースラインの PGA 評価がなかった 200 mg-sc－200 mg-sc 群の 1 例、ベースラインの SELENA SLEDAI スコアが 5 点未満であった 200 mg-sc－200 mg-sc 群の 10 例とプラセボ sc－200 mg-sc 群の 95 例、来院せず又は SRI の構成要素の欠測があった 200 mg-sc－200 mg-sc 群の 18 例とプラセボ sc－200 mg-sc 群の 5 例。
・SRI6：ベースラインの PGA 評価がなかった 200 mg-sc－200 mg-sc 群の 1 例、ベースラインの SELENA SLEDAI スコアが 6 点未満であった 200 mg-sc－200 mg-sc 群の 11 例とプラセボ sc－200 mg-sc 群の 99 例、来院せず又は SRI の構成要素の欠測があった 200 mg-sc－200 mg-sc 群の 18 例とプラセボ sc－200 mg-sc 群の 5 例。
・SRI7：ベースラインの PGA 評価がなかった 200 mg-sc－200 mg-sc 群の 1 例、ベースラインの SELENA SLEDAI スコアが 7 点未満であった 200 mg-sc－200 mg-sc 群の 31 例とプラセボ sc－200 mg-sc 群の 135 例、来院せず又は SRI の構成要素の欠測があった 200 mg-sc－200 mg-sc 群の 16 例とプラセボ sc－200 mg-sc 群の 3 例。
・SRI8：ベースラインの PGA 評価がなかった 200 mg-sc－200 mg-sc 群の 1 例、ベースラインの SELENA SLEDAI スコアが 8 点未満であった 200 mg-sc－200 mg-sc 群の 32 例とプラセボ sc－200 mg-sc 群の 136 例、来院せず又は SRI の構成要素の欠測があった 200 mg-sc－200 mg-sc 群の 16 例とプラセボ sc－200 mg-sc 群の 3 例。

#### 2.7.3.3.2.2.2.　SLE flare

**重度の SLE flare**

全体集団において、24 週間のオープンラベル期に重度 SLE flare（SFI で定義）を発現した被験者割合は、両群合わせた全体で 2.1%であった（プラセボ sc－200 mg-sc 群 1.0%、200 mg-sc－200 mg-sc 群 2.6%）（表 2.7.3.3-81）。日本人集団では、オープンラベル期に重度の SLE flare を発現した被験者はいなかった。なお、オープンラベル期の SLE flare 評価時期は、オープンラベル期 24 週時／終了時の 1 時点のみであることに留意する必要がある。

**表 2.7.3.3-81　最初の重度の SLE flare が発現するまでの時間：BEL112341 試験（オープンラベル期、ITT 集団）**

| | 日本人 | | | 全体 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ sc－200 mg-sc 群 N=16 | 200 mg-sc－200 mg-sc 群 N=10 | 合計 N=26 | プラセボ sc－200 mg-sc 群 N=206 | 200 mg-sc－200 mg-sc 群 N=456 | 合計 N=662 |
| n (%)[1] | 0 | 0 | 0 | 2 (1.0) | 12 (2.6) | 14 (2.1) |
| 中央値(日) (25%点, 75%点)[2] | - | - | - | - (-, -) | - (-, -) | - (-, -) |
| 最初の重度の SLE flare までの日数[3] | | | | | | |
| n | - | - | - | 2 | 12 | 14 |
| 中央値 | - | - | - | 168.5 | 169.0 | 169.0 |
| 範囲 | - | - | - | 167, 170 | 117, 194 | 117, 194 |
| 25%点, 75%点 | - | - | - | 167.0, 170.0 | 169.0, 170.0 | 169.0, 170.0 |

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 12.11, Table 1012.11
注：SELENA SLEDAI スコアの 12 点超への増加のみの重度 SLE flare は解析に含めない。重度の SLE flare が発現しなかった被験者では、オープンラベル期 24 週時までの最後の来院時データを用いて打切りとした。死亡例では、重度の SLE flare が発現していない場合は死亡日で打切りとした。最初の重度の SLE flare が発現するまでの時間は「最初の重度の SLE flare 発現日 - オープンラベル期の治験薬投与開始日+1」とした。
1. 24 週間のオープンラベル期において重度の SLE flare を発現した被験者
2. イベント数が少なく算出できない場合は「-」で示す。
3. 重度 SLE flare を発現した被験者を対象とする。

**SLE flare**

全体集団において、24 週間のオープンラベル期に SLE flare を発現した被験者割合は、両群合わせた全体で 14.5%（96/662 例）であった［プラセボ sc－200 mg-sc 群 18.4%（38/206 例）、200 mg-sc－200 mg-sc 群 12.7%（58/456 例）］。日本人集団では、24 週間のオープンラベル期に SLE flare を発現した被験者割合は、両群合わせた全体で 11.5%（3/26 例）であった［プラセボ sc－200 mg-sc 群で 12.5%（2/16 例）、200 mg-sc－200 mg-sc 群で 10.0%（1/10 例）］。

### 2.7.3.3.2.2.3.　SLICC 障害指数

**SLICC 障害指数スコアのベースラインからの変化**

全体集団で、ベースラインの SLICC 障害指数スコアは両群で同程度であった［平均値（SD）：プラセボ sc－200 mg-sc 群で 0.7（1.20）、200 mg-sc－200 mg-sc 群で 0.6（0.99）］。オープンラベル期 24 週時／終了時の SLICC 障害指数スコアのベースラインからの変化量は、各群及び両群合わせた全体のいずれも平均値及び中央値ともに 0.0 であった。日本人集団でも、ベースラインの SLICC 障害指数スコアは両群で同程度であった［平均値（SD）：プラセボ sc－200 mg-sc 群で 0.4（0.50）、200 mg-sc－200 mg-sc 群で 0.5（0.71）］。オープンラベル期 24 週時／終了時に、SLICC 障害指数スコアがベースラインから変化した被験者はいなかった（スコアの変化量は全例で 0）。

**SLICC 障害指数の悪化がみられた被験者**

全体集団で、オープンラベル期の 24 週時／終了時に SLICC 障害指数のベースラインからの悪化（スコアの変化量が 0 点超）がみられた被験者割合は、両群合わせた全体で 3.8%

（25/662 例）であった［プラセボ sc－200 mg-sc 群で 2.9%（6/206 例）、200 mg-sc－200 mg-sc 群で 4.2%（19/456 例］。

#### 2.7.3.3.2.2.4. SELENA SLEDAI

**SELENA SLEDAI 臓器系病変の改善**

SELENA SLEDAI のベースラインでは、粘膜皮膚系（76.3%）、免疫系（75.5%）及び筋骨格系（63.6%）に臓器系病変がみられた被験者が多かった（付録 表 2.7.3.6-39）。オープンラベル期 24 週時／終了時に、ベースラインでみられた SELENA SLEDAI 各臓器系病変が改善した被験者割合を表 2.7.3.3-82 に示す。筋骨格系（71.7%）及び粘膜皮膚系（66.3%）では多くの被験者で改善がみられた。免疫系が改善した被験者割合は 38.4%であった。他の臓器系でも改善がみられたが、被験者数が少ないため結果の解釈は慎重に行う必要がある。

**表 2.7.3.3-82　24 週時／終了時に SELENA SLEDAI 各臓器系病変の改善がみられた被験者割合：BEL112341 試験（オープンラベル期、ITT 集団）**

| | プラセボ sc－200 mg-sc 群<br>N=206 | 200 mg-sc－200 mg-sc 群<br>N=456 | 合計<br>N=662 |
|---|---|---|---|
| 粘膜皮膚系, n[1]<br>改善した被験者, n (%) | 108<br>21 (19.4) | 397<br>314 (79.1) | 505<br>335 (66.3) |
| 免疫系, n[1]<br>改善した被験者, n (%) | 151<br>39 (25.8) | 349<br>153 (43.8) | 500<br>192 (38.4) |
| 筋骨格系, n[1]<br>改善した被験者, n (%) | 54<br>8 (14.8) | 367<br>294 (80.1) | 421<br>302 (71.7) |
| 腎系, n[1]<br>改善した被験者, n (%) | 24<br>14 (58.3) | 42<br>26 (61.9) | 66<br>40 (60.6) |
| 血管系, n[1]<br>改善した被験者, n (%) | 7<br>3 (42.9) | 39<br>34 (87.2) | 46<br>37 (80.4) |
| 血液系, n[1]<br>改善した被験者, n (%) | 10<br>5 (50.0) | 35<br>29 (82.9) | 45<br>34 (75.6) |
| 心血管系及び呼吸器系, n[1]<br>改善した被験者, n (%) | 4<br>1 (25.0) | 20<br>17 (85.0) | 24<br>18 (75.0) |
| 中枢神経系, n[1]<br>改善した被験者, n (%) | 1<br>0 (0.0) | 7<br>4 (57.1) | 8<br>4 (50.0) |

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 12.18
注: ベースライン時に各臓器系病変を有する被験者を対象とした。
1. 改善率（%）算出の際に分母とした。

**SELENA SLEDAI スコアのベースラインからの変化**

オープンラベル期 24 週時／終了時に SELENA SLEDAI スコアのベースラインからの減少がみられ、両群合わせた全体で平均変化量は-4.6 点、平均変化率は-43.8%であった（表 2.7.3.3-83）。

**表 2.7.3.3-83　24 週時／終了時の SELENA SLEDAI スコアのベースラインからの変化量と変化率：BEL112341 試験（オープンラベル期、ITT 集団）**

| | プラセボ sc－200 mg-sc 群<br>N=206 | 200 mg-sc－200 mg-sc 群<br>N=456 | 合計<br>N=662 |
|---|---|---|---|
| ベースライン, n<br>平均値（SD） | 206<br>5.8 (3.90) | 456<br>10.4 (3.16) | 662<br>9.0 (4.03) |
| ベースラインからの変化量, n<br>平均値（SD） | 201<br>-0.7 (2.75) | 450<br>-6.3 (4.04) | 651<br>-4.6 (4.52) |
| ベースラインからの変化率（%）[1], n<br>平均値（SD） | 185<br>-9.2 (44.94) | 450<br>-58.0 (37.98) | 635<br>-43.8 (45.83) |

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 12.19, Table 12.20
1. ベースラインの SELENA SLEDAI スコアが 0 点の被験者は除外した。

### 2.7.3.3.2.2.5.　BILAG

**BILAG 臓器系の悪化**

ベースラインの BILAG でカテゴリーA の臓器系病変を有さない被験者のうち、オープンラベル期 24 週時／終了時に悪化がみられた被験者割合は全臓器系で低く、7%を超えなかった（表 2.7.3.3-84）。最も悪化率が高かったのは腎症であり、両群合わせた全体で 6.8%であった（プラセボ sc－200 mg-sc 群で 5.8%、200 mg-sc－200 mg-sc 群で 7.3%）。

**表 2.7.3.3-84　24 週時／終了時に BILAG 各臓器系で悪化がみられた被験者割合：BEL112341 試験（オープンラベル期、ITT 集団）**

| | プラセボ sc－200 mg-sc 群<br>N=206 | 200 mg-sc－200 mg-sc 群<br>N=456 | 合計<br>N=662 |
|---|---|---|---|
| 一般的全身症状, n[1]<br>悪化した被験者, n (%) | 206<br>0 (0.0) | 455<br>1 (0.2) | 661<br>1 (0.2) |
| 粘膜皮膚症状, n[1]<br>悪化した被験者, n (%) | 204<br>18 (8.8) | 432<br>5 (1.2) | 636<br>23 (3.6) |
| 神経系, n[1]<br>悪化した被験者, n (%) | 206<br>0 (0.0) | 455<br>1 (0.2) | 661<br>1 (0.2) |
| 筋骨格系, n[1]<br>悪化した被験者, n (%) | 204<br>11 (5.4) | 413<br>3 (0.7) | 617<br>14 (2.3) |
| 心血管系及び呼吸器系, n[1]<br>悪化した被験者, n (%) | 206<br>2 (1.0) | 456<br>2 (0.4) | 662<br>4 (0.6) |
| 血管炎, n[1]<br>悪化した被験者, n (%) | 206<br>2 (1.0) | 449<br>4 (0.9) | 655<br>6 (0.9) |
| 腎症, n[1]<br>悪化した被験者, n (%) | 206<br>12 (5.8) | 453<br>33 (7.3) | 659<br>45 (6.8) |
| 血液異常, n[1]<br>悪化した被験者, n (%) | 205<br>4 (2.0) | 455<br>25 (5.5) | 660<br>29 (4.4) |

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 12.24
注: 該当する臓器系でベースラインにカテゴリーA のない被験者を対象とした。ベースラインのカテゴリーが B の場合はカテゴリーA への変化、ベースラインのカテゴリーが C、D 又は E の場合はカテゴリーA 又は B への変化を悪化とした。
1. 悪化率（%）算出の際に分母とした。

#### 2.7.3.3.2.2.6. PGA

**PGA スコアのベースラインからの変化**

オープンラベル期 24 週時／終了時における PGA スコアのベースラインからの平均変化率（SD）は、両群合わせた全体で-37.2%（87.48）であった［プラセボ sc－200 mg-sc 群で 14.4%（136.58）、200 mg-sc－200 mg-sc 群で-59.5%（35.46）］。オープンラベル期 24 週時／終了時における PGA スコアのベースラインからの平均変化量（SD）も同様であり、両群合わせた全体で-0.689（0.6772）であった［プラセボ sc－200 mg-sc 群で-0.076（0.3614）、200 mg-sc－200 mg-sc 群で-0.963（0.6022）］。

#### 2.7.3.3.2.2.7. 腎炎 Flare

24 週間のオープンラベル期において、腎炎 flare を発現した被験者割合は両群合わせた全体で 2.9%（19/662 例）であった［プラセボ sc－200 mg-sc 群で 1.5%（3/206 例）、200 mg-sc－200 mg-sc 群で 3.5%（16/456 例）］。なお、オープンラベル期において腎炎 flare に関する臨床検査評価時点は、24 週時／終了時のみであることに留意する必要がある。

また、ベースラインの尿蛋白値が 0.5 g/24 hr を超えていた被験者のうち、腎炎 flare を発現した被験者割合は両群合わせた全体で 8.4%（9/107 例）であった［プラセボ sc－200 mg-sc 群で 6.3%（2/32 例）、200 mg-sc－200 mg-sc 群で 9.3%（7/75 例）］。

#### 2.7.3.3.2.2.8. 尿蛋白

ベースラインの尿蛋白値が 0.5 g/24 hr を超えていた 107 例（プラセボ sc－200 mg-sc 群で 32 例、200 mg-sc－200 mg-sc 群で 75 例）のうち、オープンラベル期 24 週時／終了時の尿蛋白値の変化率（中央値）は、両群合わせた全体で-26.15%であった（プラセボ sc－200 mg-sc 群で-9.55%、200 mg-sc－200 mg-sc 群で-33.20%）。

また、尿蛋白値がベースライン 0.5 g/24 hr 超（高値）からオープンラベル期 24 週時／終了時に 0.5 g/24 hr 以下（基準範囲内）に低下した被験者割合は、両群合わせた全体で 44%（46/104 例）であった［プラセボ sc－200 mg-sc 群で 23%（7/31 例）、200 mg-sc－200 mg-sc 群で 53%（39/73 例）］。

#### 2.7.3.3.2.2.9. ステロイド投与量

**ステロイド投与量のベースラインからの変化**

オープンラベル期 24 週時／終了時において、ステロイド 1 日投与量は全体としてベースラインから減量していた（表 2.7.3.3-85）。ステロイド 1 日投与量のベースラインからの平均変化量は、両群合わせた全体で-1.6 mg/日であった（プラセボ sc－200 mg-sc 群で-0.1 mg/日、200 mg-sc－200 mg-sc 群で-2.3 mg/日）。

**表 2.7.3.3-85　24 週時／終了時のステロイド投与量（mg/日）のベースラインからの変化量：BEL112341 試験（オープンラベル期、ITT 集団）**

| | プラセボ sc－200 mg-sc 群 N=206 | 200 mg-sc－200 mg-sc 群 N=456 | 合計 N=662 |
|---|---|---|---|
| ベースライン, n | 174 | 398 | 572 |
| 平均値(SD) | 10.9 (7.31) | 12.3 (7.13) | 11.9 (7.21) |
| 中央値 | 10.0 | 10.0 | 10.0 |
| 25%点, 75%点 | 5.0,15.0 | 7.5, 15.0 | 6.8, 15.0 |
| 範囲 | 1, 40 | 3, 40 | 1, 40 |
| ベースラインからの変化量 | | | |
| オープンラベル期 24 週時／終了時, n | 161 | 367 | 528 |
| 平均値(SD) | -0.1 (2.11) | -2.3 (6.78) | -1.6 (5.85) |
| 中央値 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| 25%点, 75%点 | 0.0, 0.0 | -2.5, 0.0 | -1.0, 0.0 |
| 範囲 | -15, 15 | -35, 50 | -35, 50 |

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 12.35

**ステロイド投与量のベースラインからの減量又は増量**

オープンラベル期 24 週時／終了時のステロイド 1 日投与量が、ベースラインから減量した被験者割合は 25.3%であり、ベースラインから増量した被験者割合は 4.2%であった（表 2.7.3.3-86）。

**表 2.7.3.3-86　ステロイド 1 日投与量がベースラインから減量／増量した被験者割合：BEL112341 試験（オープンラベル期、ITT 集団）**

| | プラセボ sc－200 mg-sc 群 N=206 | 200 mg-sc－200 mg-sc 群 N=456 | 合計 N=662 |
|---|---|---|---|
| ベースラインから減量した被験者, n/n (%)[1] | 20/174 (11.5) | 125/398 (31.4) | 145/572 (25.3) |
| ベースラインから増量した被験者, n/n (%) | 8/206 (3.9) | 20/456 (4.4) | 28/662 (4.2) |

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 12.36 , Table 12.37
1. ベースラインにステロイドを使用していた被験者を分母とする。

**ステロイド投与量の 7.5 mg/日以下への減量又は 7.5 mg/日超への増量**

ステロイド平均投与量がベースラインに 7.5 mg/日超であった被験者のうち、オープンラベル期 24 週時／終了時に 7.5 mg/日以下に減量した被験者割合は、両群合わせた全体で 20.4%であった（表 2.7.3.3-87）。また、ステロイド平均投与量がベースラインに 7.5 mg/日以下であった被験者のうち、オープンラベル期 24 週時／終了時に 7.5 mg/日超に増量した被験者割合は、両群合わせた全体で 3.9%であった（表 2.7.3.3-87）。

**表 2.7.3.3-87　ステロイド 1 日投与量が 7.5 mg/日以下へ減量、又は 7.5 mg/日超へ増量した被験者割合：BEL112341 試験（オープンラベル期、ITT 集団）**

| | プラセボ sc－200 mg-sc 群<br>N=206 | 200 mg-sc－200 mg-sc 群<br>N=456 | 合計<br>N=662 |
|---|---|---|---|
| ベースラインの 7.5 mg/日超から 7.5 mg/日以下に減量した被験者, n/n (%) | 10/102 (9.8) | 67/275 (24.4) | 77/377 (20.4) |
| ベースラインの 7.5 mg/日以下から 7.5 mg/日超に増量した被験者, n/n (%) | 2/104 (1.9) | 9/181 (5.0) | 11/285 (3.9) |

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 12.38, Table 12.39

### 2.7.3.3.2.2.10.　患者報告アウトカム

**FACIT-F スコア**

オープンラベル期 24 週時／終了時において、FACIT-F スコアのベースラインからの平均変化量は両群合わせた全体で 4.0 点であった（プラセボ sc－200 mg-sc 群で 0.7 点、200 mg-sc－200 mg-sc 群で 5.6 点）。

また、オープンラベル期 24 週時／終了時に MCID を超える FACIT-F スコアの改善（4 点以上）が認められた被験者割合は、両群合わせた全体で 43.4%（232/535 例）であった［プラセボ sc－200 mg-sc 群で 25.9%（45/174 例）、200 mg-sc－200 mg-sc 群で 51.8%（187/361 例）］。

### 2.7.3.3.2.2.11.　バイオマーカー

**免疫グロブリン**

IgG、IgA、IgM 値のベースラインからオープンラベル期 24 週時／終了時へのシフトを表 2.7.3.3-88 に示す。全体として変動を示した被験者は少なく、基準範囲内／高値から低値へ変動した被験者割合は、IgG では 1.1%、IgA では 1.6%、IgM では 23.3%であった（いずれも両群合わせた全体）。

**表 2.7.3.3-88　免疫グロブリン（IgG、IgA、IgM）のベースラインから 24 週時／終了時へのシフト：BEL112341 試験（オープンラベル期、ITT 集団）**

| ベースライン時→24 週時／終了時 | | 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 (%) |
|---|---|---|---|---|
| IgG | 低値（ベースライン時） | | | |
| | n | 4 | 9 | 13 |
| | 低値→基準範囲内／高値 | 0 | 5 (55.6) | 5 (38.5) |
| | 低値→低値 | 4 (100.0) | 4 (44.4) | 8 (61.5) |
| | 基準範囲内／高値（ベースライン時） | | | |
| | n | 195 | 442 | 637 |
| | 基準範囲内／高値→基準範囲内／高値 | 193 (99.0) | 437 (98.9) | 630 (98.9) |
| | 基準範囲内／高値→低値 | 2 (1.0) | 5 (1.1) | 7 (1.1) |
| IgA | 低値（ベースライン時） | | | |
| | n | 2 | 5 | 7 |
| | 低値→基準範囲内／高値 | 0 | 0 | 0 |
| | 低値→低値 | 2 (100.0) | 5 (100.0) | 7 (100.0) |
| | 基準範囲内／高値（ベースライン時） | | | |
| | n | 197 | 446 | 643 |
| | 基準範囲内／高値→基準範囲内／高値 | 196 (99.5) | 437 (98.0) | 633 (98.4) |
| | 基準範囲内／高値→低値 | 1 (0.5) | 9 (2.0) | 10 (1.6) |
| IgM | 低値（ベースライン時） | | | |
| | n | 35 | 57 | 92 |
| | 低値→基準範囲内／高値 | 1 (2.9) | 3 (5.3) | 4 (4.3) |
| | 低値→低値 | 34 (97.1) | 54 (94.7) | 88 (95.7) |
| | 基準範囲内／高値（ベースライン時） | | | |
| | n | 164 | 394 | 558 |
| | 基準範囲内／高値→基準範囲内／高値 | 145 (88.4) | 283 (71.8) | 428 (76.7) |
| | 基準範囲内／高値→低値 | 19 (11.6) | 111 (28.2) | 130 (23.3) |

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 14.3
注：IgG 低値：6.94 g/L 未満、IgG 基準範囲内／高値：6.94 g/L 以上
注：IgA 低値：0.81 g/L 未満、IgA 基準範囲内／高値：0.81 g/L 以上
注：IgM 低値：0.48 g/L 未満、IgM 基準範囲内／高値：0.48 g/L 以上

オープンラベル期 24 週時／終了時における、IgG、IgA、IgM 値のベースラインからの変化率を表 2.7.3.3-89 に示す。IgG、IgA、IgM のいずれもベースラインからの減少がみられており、全体集団でオープンラベル期 24 週時／終了時の平均変化率は、IgG で-10.965%、IgA で-13.422%、IgM で-29.252%であった（いずれも両群合わせた全体）。日本人集団でも、同程度のベースラインからの減少がみられた。

**表 2.7.3.3-89　24 週時／終了時の IgG、IgA、IgM のベースラインからの変化率：BEL112341 試験（オープンラベル期、ITT 集団）**

| | 日本人 | | | 全体 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ sc－200 mg-sc 群 N=16 | 200 mg-sc－200 mg-sc 群 N=10 | 合計 N=26 | プラセボ sc－200 mg-sc 群 N=206 | 200 mg-sc－200 mg-sc 群 N=456 | 合計 N=662 |
| IgG (g/L) | | | | | | |
| ベースライン, n | 16 | 10 | 26 | 205 | 456 | 661 |
| 平均値(SD) | 13.956 (2.9271) | 15.730 (2.9473) | 14.638 (3.0071) | 14.925 (4.6245) | 15.602 (5.7127) | 15.392 (5.4044) |
| 中央値(範囲) | 13.150 (7.30, 18.90) | 16.350 (10.50, 19.40) | 14.400 (7.30, 19.40) | 14.200 (4.81, 30.80) | 14.550 (4.70, 53.50) | 14.500 (4.70, 53.50) |
| ベースラインからの変化率（%）[1] | | | | | | |
| 24 週時／終了時, n | 16 | 10 | 26 | 199 | 451 | 650 |
| 平均値(SD) | -8.343 (9.4856) | -14.144 (14.8558) | -10.574 (11.9046) | -8.122 (11.0857) | -12.220 (17.5933) | -10.965 (15.9900) |
| 中央値(範囲) | -8.490 (-22.31, 13.08) | -16.121 (-34.54, 14.45) | -9.470 (-34.54, 14.45) | -9.211 (-47.58, 42.61) | -13.669 (-59.42, 75.74) | -11.819 (-59.42, 75.74) |
| IgA (g/L) | | | | | | |
| ベースライン, n | 16 | 10 | 26 | 205 | 456 | 661 |
| 平均値(SD) | 2.853 (1.4688) | 3.336 (1.1461) | 3.038 (1.3508) | 3.369 (1.4134) | 3.284 (1.6766) | 3.310 (1.5990) |
| 中央値(範囲) | 2.785 (0.07, 6.14) | 3.150 (2.04, 5.69) | 2.805 (0.07, 6.14) | 3.140 (0.07, 9.52) | 3.035 (0.60, 13.00) | 3.090 (0.07, 13.00) |
| ベースラインからの変化率（%）[1] | | | | | | |
| 24 週時／終了時, n | 16 | 10 | 26 | 199 | 451 | 650 |
| 平均値(SD) | -12.059 (9.7388) | -17.826 (6.9393) | -14.277 (9.0790) | -11.086 (10.9922) | -14.452 (16.0128) | -13.422 (14.7330) |
| 中央値(範囲) | -15.389 (-24.25, 5.43) | -21.111 (-26.42, -3.93) | -16.089 (-26.42, 5.43) | -12.393 (-40.11, 31.03) | -15.126 (-92.25, 54.80) | -14.119 (-92.25, 54.80) |
| IgM (g/L) | | | | | | |
| ベースライン, n | 16 | 10 | 26 | 205 | 456 | 661 |
| 平均値(SD) | 0.652 (0.3665) | 0.568 (0.3949) | 0.620 (0.3721) | 1.094 (0.6845) | 1.127 (0.7864) | 1.117 (0.7559) |
| 中央値(範囲) | 0.490 (0.29, 1.23) | 0.360 (0.28, 1.44) | 0.385 (0.28, 1.44) | 0.970 (0.17, 5.77) | 0.955 (0.06, 6.27) | 0.960 (0.06, 6.27) |
| ベースラインからの変化率（%）[1] | | | | | | |
| 24 週時／終了時, n | 16 | 10 | 26 | 199 | 451 | 650 |
| 平均値(SD) | -22.271 (13.8432) | -45.110 (7.5048) | -31.056 (16.2374) | -19.708 (17.3604) | -33.463 (19.7817) | -29.252 (20.0880) |
| 中央値(範囲) | -23.858 (-45.71, 2.80) | -46.878 (-55.88, -34.29) | -31.379 (-55.88, 2.80) | -20.624 (-74.34, 71.83) | -34.426 (-78.57, 61.54) | -30.054 (-78.57, 71.83) |

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 14.1, Table 1014.01
1. ベースライン時に値が 0 であった被験者は除く。

**自己抗体**

抗 dsDNA 抗体判定のベースラインからオープンラベル期 24 週時／終了時へのシフトを表 2.7.3.3-90 に示す。全体集団で、抗 dsDNA 抗体が陽性から陰性に転じた被験者の割合は 19.2%であり、陰性から陽性に転じた被験者の割合は 3.0%であった（両群合わせた全体）。

**表 2.7.3.3-90　抗 dsDNA 抗体判定のベースラインから 24 週時／終了時へのシフト：BEL112341 試験（オープンラベル期、ITT 集団）**

| ベースライン時<br>→24 週時／終了時 | プラセボ sc－200 mg-sc 群<br>N=206<br>n (%) | 200 mg-sc－200 mg-sc 群<br>N=456<br>n (%) | 合計<br>N=662<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| ベースライン陽性 [1] | | | |
| n | 121 | 326 | 447 |
| 陽性から陰性 | 16 (13.2) | 70 (21.5) | 86 (19.2) |
| 変化なし | 105 (86.8) | 256 (78.5) | 361 (80.8) |
| ベースライン陰性 [1] | | | |
| n | 77 | 122 | 199 |
| 陰性から陽性 | 2 (2.6) | 4 (3.3) | 6 (3.0) |
| 変化なし | 75 (97.4) | 118 (96.7) | 193 (97.0) |

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 14.8
1. 抗 dsDNA 抗体陽性（30 IU/mL 以上）

ベースラインの抗 dsDNA 抗体が陽性であった被験者を対象とした、オープンラベル期 24 週時／終了時の抗 dsDNA 抗体価のベースラインからの変化率を表 2.7.3.3-91 に示す。オープンラベル期 24 週時／終了時において抗 dsDNA 抗体価のベースラインからの減少が両群共にみられ、全体集団では抗 dsDNA 抗体価の変化率（中央値）は両群合わせた全体で-54.0%であった（プラセボ sc－200 mg-sc 群で-35.6%、200 mg-sc－200 mg-sc 群で-62.8%）。日本人集団でも、同様にベースラインからの減少がみられた。

**表 2.7.3.3-91　24 週時／終了時の抗 dsDNA 抗体のベースラインからの変化率：BEL112341 試験（オープンラベル期、ITT 集団のうちベースラインの抗 dsDNA 抗体が陽性の被験者）**

| | 日本人 | | | 全体 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ sc－200 mg-sc 群<br>N=6 | 200 mg-sc－200 mg-sc 群<br>N=7 | 合計<br>N=13 | プラセボ sc－200 mg-sc 群<br>N=126 | 200 mg-sc－200 mg-sc 群<br>N=333 | 合計<br>N=459 |
| 抗 dsDNA 抗体(IU/mL) | | | | | | |
| ベースライン, n | 6 | 7 | 13 | 126 | 333 | 459 |
| 平均値(SD) | 232.7<br>(258.54) | 155.7<br>(182.80) | 191.2<br>(214.83) | 263.5<br>(335.11) | 655.4<br>(1682.84) | 547.8<br>(1454.02) |
| 中央値(範囲) | 168.5<br>(35, 729) | 105.0<br>(31, 560) | 120.0<br>(31, 729) | 142.0<br>(31, 1960) | 192.0<br>(31, 15001) | 167.0<br>(31, 15001) |
| ベースラインからの変化率（%）[1] | | | | | | |
| 24 週時／終了時, n | 6 | 7 | 13 | 121 | 326 | 447 |
| 平均値(SD) | -24.0 (34.79) | -67.2 (19.41) | -47.2 (34.56) | -22.4 (53.20) | -26.0 (329.92) | -25.0 (282.98) |
| 中央値(範囲) | -18.6<br>(-69, 31) | -63.6<br>(-95, -45) | -53.4<br>(-95, 31) | -35.6<br>(-83, 336) | -62.8<br>(-99, 5462) | -54.0<br>(-99, 5462) |

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 14.5, Table 1014.05
1. ベースライン時に値が 0 であった被験者は除く。

**補体**

補体（C3、C4）のベースラインからオープンラベル期 24 週時／終了時へのシフトを表 2.7.3.3-92 に示す。全体集団において、低値から基準範囲内／高値へ変動した被験者割合は C3 で 44.1%、C4 で 54.4%であった（いずれも両群合わせた全体）。一方、基準範囲内／高

値から低値に変動した被験者割合は、C3 で 8.6%、C4 で 3.5%であった（いずれも両群合わせた全体）。

**表 2.7.3.3-92　補体のベースラインから 24 週時／終了時へのシフト：BEL112341 試験（オープンラベル期、ITT 集団）**

| | ベースライン時→24 週時／終了時 | 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 (%) |
|---|---|---|---|---|
| C3 (mg/dL) | 低値（ベースライン時） | | | |
| | n | 88 | 198 | 286 |
| | 低値→基準範囲内／高値 | 31 (35.2) | 95 (48.0) | 126 (44.1) |
| | 低値→低値 | 57 (64.8) | 103 (52.0) | 160 (55.9) |
| | 基準範囲内／高値（ベースライン時） | | | |
| | n | 110 | 250 | 360 |
| | 基準範囲内／高値→基準範囲内／高値 | 98 (89.1) | 231 (92.4) | 329 (91.4) |
| | 基準範囲内／高値→低値 | 12 (10.9) | 19 (7.6) | 31 (8.6) |
| C4 (mg/dL) | 低値（ベースライン時） | | | |
| | n | 43 | 117 | 160 |
| | 低値→基準範囲内／高値 | 23 (53.5) | 64 (54.7) | 87 (54.4) |
| | 低値→低値 | 20 (46.5) | 53 (45.3) | 73 (45.6) |
| | 基準範囲内／高値（ベースライン時） | | | |
| | n | 155 | 331 | 486 |
| | 基準範囲内／高値→基準範囲内／高値 | 151 (97.4) | 318 (96.1) | 469 (96.5) |
| | 基準範囲内／高値→低値 | 4 (2.6) | 13 (3.9) | 17 (3.5) |

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 14.13
注： C3 低値：90 mg/dL 未満、C4 低値：10 mg/dL 未満、C3 基準範囲内／高値： 90 mg/dL 以上、C4 基準範囲内／高値： 10 mg/dL 以上。

ベースラインに補体（C3、C4）が低値であった被験者を対象とした、オープンラベル期 24 週時／終了時の各補体値のベースラインからの変化率を表 2.7.3.3-93 に示す。オープンラベル期 24 週時／終了時において補体値のベースラインからの増加が両群共にみられ、全体集団では各補体値の平均変化率は両群合わせた全体で、C3 で 25.3%、C4 で 70.3%であった（C3：プラセボ sc－200 mg-sc 群で 16.7%、200 mg-sc－200 mg-sc 群で 29.1%、C4：プラセボ sc－200 mg-sc 群で 50.6%、200 mg-sc－200 mg-sc 群で 77.6%）。日本人集団でも、同様にベースラインからの増加がみられた。

**表 2.7.3.3-93　24 週時／終了時の補体のベースラインからの変化率：BEL112341 試験（オープンラベル期、ITT 集団のうちベースラインの C3 又は C4 低値の被験者）**

| C3 (mg/dL) | 日本人 | | | 全体 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ sc－200 mg-sc 群 N=11 | 200 mg-sc－200 mg-sc 群 N=6 | 合計 N=17 | プラセボ sc－200 mg-sc 群 N=91 | 200 mg-sc－200 mg-sc 群 N=201 | 合計 N=292 |
| ベースライン, n | 11 | 6 | 17 | 91 | 201 | 292 |
| 平均値(SD) | 65.3 (17.23) | 65.5 (14.22) | 65.4 (15.77) | 71.9 (15.06) | 70.1 (12.87) | 70.7 (13.59) |
| 中央値(範囲) | 64.0 (41, 85) | 62.0 (51, 87) | 63.0 (41, 87) | 77.0 (18, 89) | 73.0 (29, 89) | 74.0 (18, 89) |
| ベースラインからの変化率（%）[1] | | | | | | |
| 24 週時／終了時, n | 11 | 6 | 17 | 88 | 198 | 286 |
| 平均値(SD) | 9.6 (25.08) | 28.5 (21.49) | 16.3 (24.98) | 16.7 (23.46) | 29.1 (38.11) | 25.3 (34.71) |
| 中央値(範囲) | 9.9 (-24, 71) | 21.9 (5, 58) | 14.3 (-24, 71) | 14.2 (-43, 114) | 21.8 (-35, 262) | 18.0 (-43, 262) |
| C4 (mg/dL) | 日本人 | | | 全体 | | |
| | プラセボ sc－200 mg-sc 群 N=4 | 200 mg-sc－200 mg-sc 群 N=5 | 合計 N=9 | プラセボ sc－200 mg-sc 群 N=45 | 200 mg-sc－200 mg-sc 群 N=119 | 合計 N=164 |
| ベースライン, n | 4 | 5 | 9 | 45 | 119 | 164 |
| 平均値(SD) | 4.3 (2.75) | 6.6 (0.89) | 5.6 (2.19) | 6.8 (2.11) | 6.8 (1.85) | 6.8 (1.92) |
| 中央値(範囲) | 4.5 (1, 7) | 6.0 (6, 8) | 6.0 (1, 8) | 7.0 (1, 9) | 7.0 (2, 9) | 7.0 (1, 9) |
| ベースラインからの変化率（%）[1] | | | | | | |
| 24 週時／終了時, n | 4 | 5 | 9 | 43 | 117 | 160 |
| 平均値(SD) | 172.0 (231.19) | 71.0 (29.76) | 115.9 (152.72) | 50.6 (82.69) | 77.6 (83.44) | 70.3 (83.85) |
| 中央値(範囲) | 110.7 (-33, 500) | 71.4 (33, 100) | 71.4 (-33, 500) | 37.5 (-33, 500) | 66.7 (-33, 414) | 52.8 (-33, 500) |

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 14.10, Table 1014.10
1. ベースライン時に値が 0 であった被験者は除く。

**B 細胞**

オープンラベル期 24 週時／終了時の CD19+及び CD20+B 細胞数のベースラインからの変化率を表 2.7.3.3-94 に示す。オープンラベル期 24 週時／終了時において CD19+及び CD20+B 細胞数のベースラインからの減少が両群共にみられた。全体集団において、オープンラベル期 24 週時／終了時の変化率（中央値）は両群合わせた全体で、CD19+で-56.6%、CD20+で-55.8%であった（CD19+：プラセボ sc－200 mg-sc 群で-25.3%、200 mg-sc－200 mg-sc 群で-64.6%、CD20+：プラセボ sc－200 mg-sc 群で-26.4%、200 mg-sc－200 mg-sc 群で-64.5%）。日本人集団でも、同様にベースラインからの減少がみられた。

**表 2.7.3.3-94　CD19＋、CD20＋B 細胞のベースラインからの変化率：BEL112341 試験（オープンラベル期、ITT 集団）**

| | 日本人 | | | 全体 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ sc－200 mg-sc 群 N=16 | 200 mg-sc－200 mg-sc 群 N=10 | 合計 N=26 | プラセボ sc－200 mg-sc 群 N=206 | 200 mg-sc－200 mg-sc 群 N=456 | 合計 N=662 |
| CD19+ (/μL) | | | | | | |
| ベースライン, n | 16 | 10 | 26 | 201 | 448 | 649 |
| 平均値(SD) | 102.3 (104.20) | 119.3 (95.92) | 108.8 (99.49) | 146.3 (137.51) | 155.7 (147.42) | 152.8 (144.39) |
| 中央値(範囲) | 66.0 (13, 440) | 86.0 (20, 327) | 71.5 (13, 440) | 103.0 (7, 752) | 112.5 (4, 1189) | 109.0 (4, 1189) |
| ベースラインからの変化率（%）[1] | | | | | | |
| 24 週時／終了時, n | 16 | 10 | 26 | 194 | 443 | 637 |
| 平均値(SD) | -19.0 (40.92) | -64.9 (26.01) | -36.6 (42.03) | -3.1 (88.07) | -53.6 (41.14) | -38.2 (63.80) |
| 中央値(範囲) | -9.9 (-87, 70) | -67.0 (-94, 0) | -52.1 (-94, 70) | -25.3 (-91, 485) | -64.6 (-100, 255) | -56.6 (-100, 485) |
| CD20+ (/μL) | | | | | | |
| ベースライン, n | 16 | 10 | 26 | 200 | 442 | 642 |
| 平均値(SD) | 99.3 (104.25) | 113.6 (95.13) | 104.8 (99.14) | 141.2 (136.36) | 150.7 (146.43) | 147.7 (143.33) |
| 中央値(範囲) | 61.0 (11, 436) | 78.5 (13, 324) | 68.0 (11, 436) | 91.5 (4, 744) | 107.5 (4, 1177) | 106.0 (4, 1177) |
| ベースラインからの変化率（%）[1] | | | | | | |
| 24 週時／終了時, n | 16 | 10 | 26 | 192 | 421 | 613 |
| 平均値(SD) | -17.7 (45.40) | -63.0 (27.25) | -35.2 (44.82) | 2.1 (101.69) | -49.3 (80.63) | -33.2 (90.88) |
| 中央値(範囲) | -10.9 (-87, 95) | -65.6 (-94, 1) | -48.1 (-94, 95) | -26.4 (-91, 605) | -64.5 (-97, 1350) | -55.8 (-97, 1350) |

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 14.14, Table 1014.14
1. ベースライン時に値が 0 であった被験者は除く。

全体集団において、オープンラベル期 24 週時／終了時にナイーブ B 細胞、活性化 B 細胞、形質細胞様細胞、形質細胞、SLE サブセット、Transitional B 細胞数のベースラインからの減少が両群共にみられた（変化率の中央値）（付録 表 2.7.3.6-43）。なお、形質細胞様細胞、形質細胞、SLE サブセット、Transitional B 細胞については B 細胞内の割合が低く、また被験者間のばらつきがより大きいため、結果の解釈には留意すべきである。メモリーB 細胞については、オープンラベル期 24 週時／終了時にプラセボ sc－200 mg-sc 群ではベースラインから増加がみられたが（変化率の中央値 82.0%）、200 mg-sc－200 mg-sc 群では増加はみられなかった（変化率の中央値 0.0%）。これらの B 細胞については、日本人集団でも同様の傾向がオープンラベル期 24 週時／終了時にみられた。

#### 2.7.3.3.3. 部分集団における結果の比較

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、主に主要評価項目（52 週時の SRI レスポンダー率）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別の各サブグループ集団を用いた。

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 2.7.3.3-33 及び図 2.7.3.3-34 に、各集団の 52 週時の SRI レスポンダー率を表 2.7.3.3-95 に示す。

プロット図には、各集団内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（プロット点）とその 95%信頼区間（点をまたいで左右に伸びる横線）を示している。色の薄い破線（縦線）は全体集団におけるオッズ比（1.68）である。黒色の破線（縦線）はオッズ比 1 の位値、すなわち群間差（治療効果）がないことを表しており、この破線より右側の位置にあればベリムマブ 200 mg のレスポンスがプラセボより高いことを意味し、逆にこの破線より左側の位値にあればベリムマブ 200 mg のレスポンスがプラセボより低いことを意味する。

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（表 2.7.3.3-95）、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（図 2.7.3.3-33、図 2.7.3.3-34）。

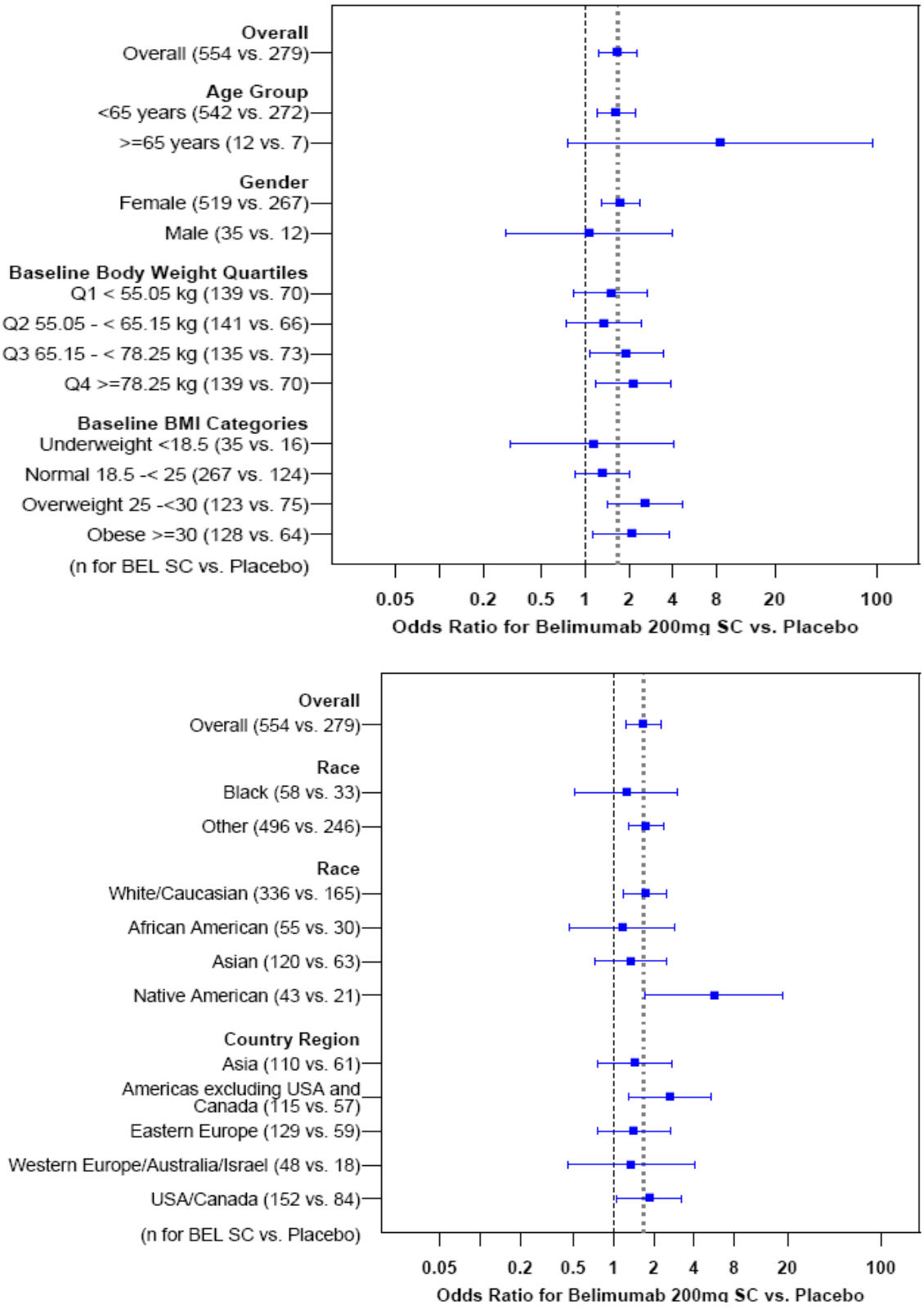



**図 2.7.3.3-33　52 週時の SRI レスポンダー率のオッズ比（サブグループ解析）：BEL112341 試験（二重盲検期、ITT 集団）**

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Figure 2.80

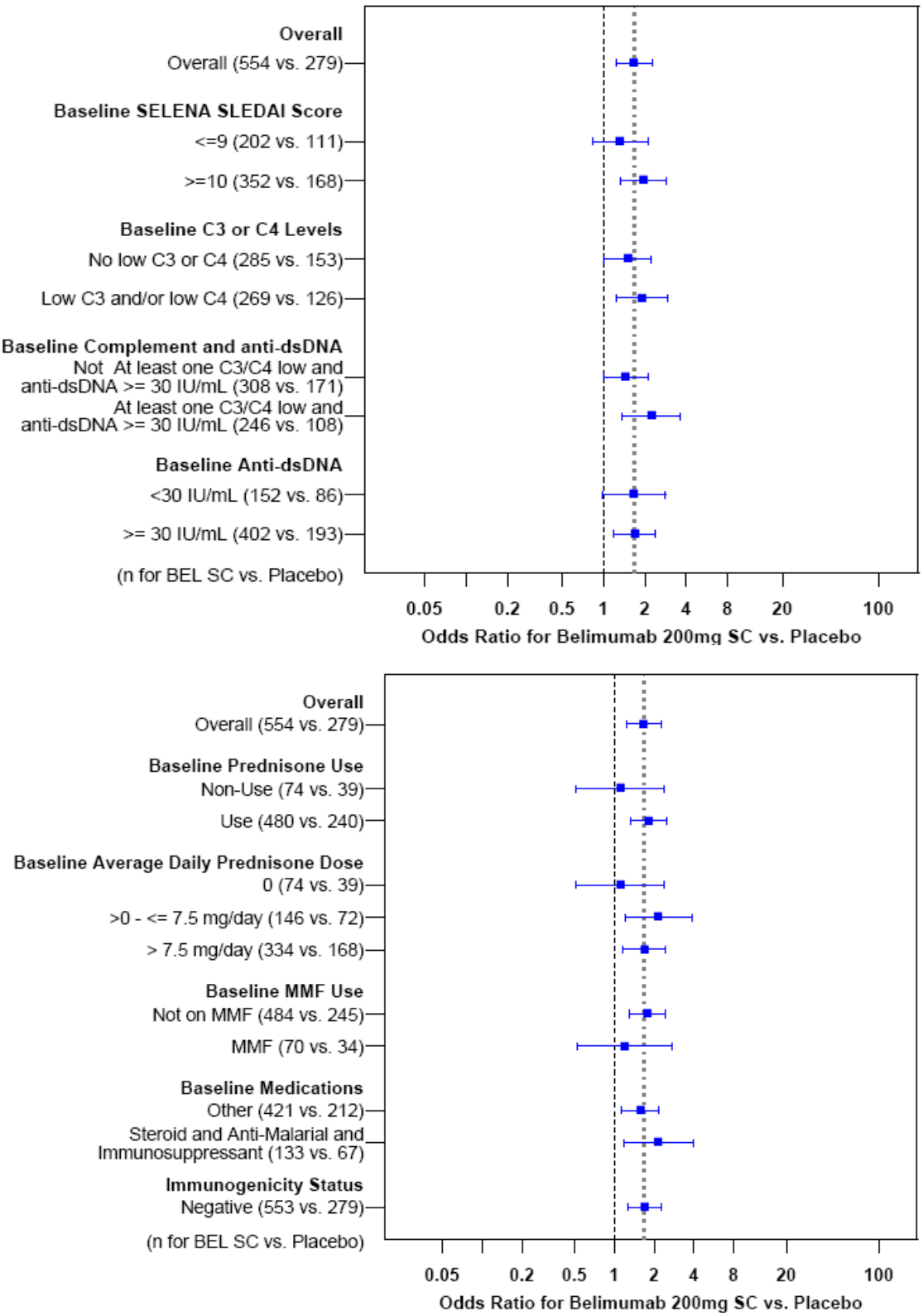



**図 2.7.3.3-34　52 週時の SRI レスポンダー率のオッズ比（サブグループ解析）：BEL112341 試験（二重盲検期、ITT 集団）**

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Figure 2.80

**表 2.7.3.3-95　52 週時の SRI レスポンダー率（サブグループ解析）：BEL112341 試験（二重盲検期、ITT 集団）**

| | プラセボ群<br>N=280<br>n/n (%) | 200 mg-sc 群<br>N=556<br>n/n (%) | 交互作用<br>p 値 [1] |
|---|---|---|---|
| 全体集団 | 135/279[2](48.4) | 340/554[2] (61.4) | ― |
| 年齢 | | | |
| 65 歳未満 | 134/272 (49.3) | 333/542 (61.4) | 0.1871 |
| 65 歳以上 | 1/7 (14.3) | 7/12 (58.3) | |
| 性別 | | | |
| 男性 | 6/12 (50.0) | 18/35 (51.4) | 0.4648 |
| 女性 | 129/267 (48.3) | 322/519 (62.0) | |
| ベースラインの体重 | | | |
| Q1 55.05 kg 未満 | 38/70 (54.3) | 89/139 (64.0) | 0.6648 |
| Q2 55.05～65.15 kg 未満 | 32/66 (48.5) | 79/141 (56.0) | |
| Q3 65.15～78.25 kg 未満 | 36/73 (49.3) | 88/135 (65.2) | |
| Q4 78.25 kg 以上 | 29/70 (41.4) | 84/139 (60.4) | |
| ベースラインの BMI | | | |
| 低体重 (18.5 未満) | 11/16 (68.8) | 25/35 (71.4) | 0.2532 |
| 標準 (18.5～25 未満) | 62/124 (50.0) | 152/267 (56.9) | |
| 過体重 (25～30 未満) | 34/75 (45.3) | 84/123 (68.3) | |
| 肥満 (30 以上) | 28/64 (43.8) | 79/128 (61.7) | |
| 人種（黒人／その他） | | | |
| 黒人 | 13/33 (39.4) | 26/58 (44.8) | 0.4721 |
| その他 | 122/246 (49.6) | 314/496 (63.3) | |
| 民族 | | | |
| 白人 | 81/165 (49.1) | 210/336 (62.5) | 0.1573 |
| 黒人ーアフリカ系アメリカ人 | 12/30 (40.0) | 24/55 (43.6) | |
| アジア人 | 32/63 (50.8) | 70/120 (58.3) | |
| アラスカ先住民又はアメリカインディアン | 10/21 (47.6) | 36/43 (83.7) | |
| 人種（層別因子） | | | |
| 黒人 | 11/29 (37.9) | 23/54 (42.6) | 0.4547 |
| その他 | 124/250 (49.6) | 317/500 (63.4) | |
| 地域及び国 [3] | | | |
| 米国／カナダ | 28/84 (33.3) | 73/152 (48.0) | 0.6754 |
| 米州（米国／カナダを除く） | 35/57 (61.4) | 93/115 (80.9) | |
| 西欧／オーストラリア／イスラエル | 8/18 (44.4) | 25/48 (52.1) | |
| 東欧 | 33/59 (55.9) | 83/129 (64.3) | |
| アジア | 31/61 (50.8) | 66/110 (60.0) | |
| ベースラインの SELENA SLEDAI スコア | | | |
| 9 点以下 | 46/111 (41.4) | 98/202 (48.5) | 0.2120 |
| 10 点以上 | 89/168 (53.0) | 242/352 (68.8) | |
| ベースラインの C3 又は C4 | | | |
| C3 と C4 いずれも低値でない | 74/153 (48.4) | 167/285 (58.6) | 0.4206 |
| C3 及び／又は C4 の低値 | 61/126 (48.4) | 173/269 (64.3) | |
| ベースラインの抗 dsDNA 抗体 | | | |
| 陰性（30 IU/mL 未満） | 40/86 (46.5) | 90/152 (59.2) | 0.9601 |
| 陽性（30 IU/mL 以上） | 95/193 (49.2) | 250/402 (62.2) | |
| ベースラインの C3/C4 及び抗 dsDNA 抗体値 | | | |
| C3 と C4 いずれも低値でない、抗 dsDNA 抗体陰性 | 84/171 (49.1) | 181/308 (58.8) | 0.2393 |
| C3 及び／又は C4 の低値、かつ抗 dsDNA 抗体陽性 | 51/108 (47.2) | 159/246 (64.6) | |

| | プラセボ群<br>N=280<br>n/n (%) | 200 mg-sc 群<br>N=556<br>n/n (%) | 交互作用<br>p 値 [1] |
|---|---|---|---|
| ベースラインのステロイド用量（平均値） | | | |
| 0 mg/日 | 18/39 (46.2) | 36/74 (48.6) | 0.3992 |
| 0 mg/日超 7.5 mg/日以下 | 35/72 (48.6) | 98/146 (67.1) | |
| 7.5 mg/日超 | 82/168 (48.8) | 206/334 (61.7) | |
| ベースラインのステロイド使用 | | | |
| なし | 18/39 (46.2) | 36/74 (48.6) | 0.2457 |
| あり | 117/240 (48.8) | 304/480 (63.3) | |
| ベースラインの SLE 標準治療薬の使用 | | | |
| その他 | 108/212 (50.9) | 261/421 (62.0) | 0.3571 |
| ステロイド＋抗マラリア薬＋免疫抑制剤 | 27/67 (40.3) | 79/133 (59.4) | |
| ベースラインの MMF の使用 | | | |
| なし | 120/245 (49.0) | 306/484 (63.2) | 0.3691 |
| あり | 15/34 (44.1) | 34/70 (48.6) | |
| 免疫原性 [4] | | | |
| 陰性 | 135/279 (48.4) | 340/553 (61.5) | ― |
| ベースラインの免疫抑制剤の使用 | | | |
| なし | 70/143 (49.0) | 201/310 (64.8) | 0.3374 |
| あり | 65/136 (47.8) | 139/244 (57.0) | |
| ベースラインの SELENA SLEDAI スコア | | | |
| 8 点以上 | 128/256 (50.0) | 327/517 (63.2) | ― |

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 2.1, Table 2.77, Table 2.78, Table 2.79, Table 2.80, Table 2.81, Table 2.82, Table 2.83, Table 2.84, Table 2.85, Table 2.86, Table 2.87, Table 2.88, Table 2.89, Table 2.90, Table 2.91, Table 2.92, Table 102.93, Table 102.99, Table 102.100

1. 治療へのサブグループの交互作用をロジスティック回帰モデルを用いて p 値を算出した（有意水準 0.10）。
2. 全体集団（ITT 集団）のうち 3 例（プラセボ sc 群 1 例、ベリムマブ 200 mg-sc 群 2 例）がベースラインの PGA 評価がなかったため、SRI の評価に含めなかった。
3. カナダ、オーストラリア、イスラエルから組入れられた被験者はなかった。
4. ベースラインの免疫原性検査で陽性例はなかった。

#### 2.7.3.3.3.1. 性別及び年齢

BEL112341 試験において 52 週時の SRI レスポンダー率を年齢別（65 歳未満 vs. 65 歳以上）及び性別に検討した結果、治療とサブグループとの間に統計学的に有意な交互作用（有意水準 0.10）は認められなかった。被験者の大半は 65 歳未満（97.7%）で、女性（94.4%）であった。これらの集団における SRI レスポンダー率はそれぞれ全体集団における SRI レスポンダー率と同程度であった（表 2.7.3.3-95）。なお、65 歳以上及び男性の被験者集団は比較的少数（それぞれ 19 例、47 例）であったため、これらのサブグループについて意味のある解釈を行うことは不可能である。静脈内投与の BEL110751 及び BEL110752 試験併合解析にて年齢別（45 歳以下 vs. 45 歳超）及び性別のサブグループ解析を行った場合でも、統計学的に有意な治療とサブグループとの交互作用は認められず、いずれのサブグループにおいてもプラセボ iv 群と比べてベリムマブ 10 mg/kg-iv 群の SRI レスポンダー率が高かった。BEL113750 試験の性別によるサブグループ解析においても同様の結果が得られている（年齢別のサブグループ解析は実施していない）。

#### 2.7.3.3.3.2. 体重及び BMI

BEL112341 試験では 52 週時の SRI レスポンダー率について、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）

及び BMI 別（低体重：18.5 未満、標準：18.5～25 未満、過体重：25～30 未満、肥満：30 以上）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（表 2.7.3.3-96）。体重の Q3 及び Q4 に分類される比較的体重が重い集団では Q1 及び Q2 に分類される比較的体重が軽い集団に比べて、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。また、BMI のカテゴリー別に検討した結果についても、体重について得られた結果と同様であった。過体重及び肥満の集団では低体重及び標準体重の集団に比べて、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。なお、低体重の集団は比較的少数（51 例）であったため、この集団の結果の解釈には限界がある。

なお、静脈内投与の海外第 III 相試験では、体重別及び BMI 別のサブグループ解析は評価していない。

**表 2.7.3.3-96　52 週時の SRI レスポンダー率（体重別及び BMI 別サブグループ解析）：BEL112341 試験（二重盲検期、ITT 集団）**

| | プラセボ sc 群<br>N=280 | 200 mg-sc 群<br>N=556 |
|---|---|---|
| ベースラインの体重四分位別 SRI レスポンダー率, n/n (%) | | |
| Q1：55.05 kg 未満 | 38/70 (54.3) | 89/139 (64.0) |
| Q2：55.05～65.15 kg 未満 | 32/66 (48.5) | 79/141 (56.0) |
| Q3：65.15～78.25 kg 未満 | 36/73 (49.3) | 88/135 (65.2) |
| Q4：78.25 kg 以上 | 29/70 (41.4) | 84/139 (60.4) |
| 交互作用 p 値 [1] | - | 0.6648 |
| ベースラインの BMI カテゴリー別 SRI レスポンダー率, n/n (%) | | |
| 低体重 (18.5 未満) | 11/16 (68.8) | 25/35 (71.4) |
| 標準 (18.5～25 未満) | 62/124 (50.0) | 152/267 (56.9) |
| 過体重 (25～30 未満) | 34/75 (45.3) | 84/123 (68.3) |
| 肥満 (30 以上) | 28/64 (43.8) | 79/128 (61.7) |
| 交互作用 p 値 [1] | - | 0.2532 |

Data Source: BEL112341 CSR(DB) Table 2.82, Table 2.83
1. 治療へのサブグループの交互作用の p 値は、ロジスティック回帰モデルを用いて算出した（有意水準 0.10）。

#### 2.7.3.3.3.3.　人種

BEL112341 試験では、52 週時の SRI レスポンダー率の人種によるサブグループ解析として、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）に加えて、層別因子に用いた人種分類（黒人 vs. その他）でも評価した。なお、各サブグループに含まれる被験者数は比較的少数であったため、結果の解釈は慎重に行う必要がある。

BEL112341 試験では、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の全ての集団において、ベリムマブ 200 mg-sc 群ではプラセボ sc 群と比べて SRI レスポンダー率が高かった（表 2.7.3.3-97）。これらの結果は、静脈内投与の BEL110751/BEL110752 試験併合解析で認められた結果と概して同様であった。

**表 2.7.3.3-97　52 週時の SRI レスポンダー率（人種別サブグループ解析）：BEL112341 試験（二重盲検期、ITT 集団）**

| | プラセボ sc 群<br>N=280 | 200 mg-sc 群<br>N=556 |
|---|---|---|
| 白人 | | |
| 52 週時, n | 165 | 336 |
| SRI レスポンダー, n (%) | 81 (49.1) | 210 (62.5) |
| プラセボ sc 群との差(%) | - | 13.41 |
| プラセボ sc 群とのオッズ比(95%CI)[1] | - | 1.73 (1.19, 2.52) |
| p 値 [1] | - | 0.0044 |
| アジア人 | | |
| 52 週時, n | 63 | 120 |
| SRI レスポンダー, n (%) | 32 (50.8) | 70 (58.3) |
| プラセボ sc 群との差(%) | - | 7.54 |
| プラセボ sc 群とのオッズ比(95%CI)[1] | - | 1.36 (0.73, 2.50) |
| p 値 [1] | - | 0.3298 |
| 黒人ーアフリカ系アメリカ人 | | |
| 52 週時, n | 30 | 55 |
| SRI レスポンダー率, n (%) | 12 (40.0) | 24 (43.6) |
| プラセボ sc 群との差(%) | - | 3.64 |
| プラセボ sc 群とのオッズ比(95%CI)[1] | - | 1.16 (0.47, 2.87) |
| p 値 [1] | - | 0.7458 |
| アラスカ先住民又はアメリカインディアン | | |
| 52 週時, n | 21 | 43 |
| SRI レスポンダー率, n (%) | 10 (47.6) | 36 (83.7) |
| プラセボ sc 群との差(%) | - | 36.10 |
| プラセボ sc 群とのオッズ比(95%CI)[1] | - | 5.66 (1.74, 18.38) |
| p 値 [1] | - | 0.0040 |
| 交互作用の p 値 [2] | - | 0.1573 |

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 2.79
1. オッズ比（95%CI）及び p 値はロジスティック回帰モデルを用いて算出（共変量による調整なし）
2. 治療へのサブグループの交互作用の p 値は、ロジスティック回帰モデルを用いて算出した（有意水準 0.10）。

層別因子とした人種分類（黒人 vs. その他）を用いたサブグループ解析では、黒人集団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（表 2.7.3.3-95）。

一方、静脈内投与の BEL110751+BEL110752 試験併合解析では、黒人集団でベリムマブの効果（SRI レスポンダー率）が低く、治療と人種サブグループとの間に統計学的に有意な交互作用が認められている（p<0.06、有意水準 0.10）。BEL110751/BEL110752 試験併合解析で黒人集団でベリムマブの効果が低かった理由としては、小規模なサブグループにおけるベースラインの疾患特性の不均衡（特にベースラインの疾患活動性の相違）の影響が考えられた。ベースラインの SELENA SLEDAI スコアが 10 点以上の黒人集団ではベリムマブによる SRI レスポンダー率の改善傾向が認められており、ベリムマブの有効性は黒人患者でも期待できる。更に、共変量で解析したロジスティック回帰分析においても人種は 52 週時の有効性に影響を与えると予測されるベースラインの重要な因子として特定されていない。

#### 2.7.3.3.3.4. 地域

BEL112341 試験では 52 週時の SRI レスポンダー率について、地域別［米国／カナダ、米州（米国／カナダを除く）、西欧／オーストラリア／イスラエル、東欧、及びアジア］にサブグループ解析を行った。その結果、いずれの地域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。なお、一部の地域では被験者数が少数であるため、これらの結果の解釈は慎重に行う必要がある。

**表 2.7.3.3-98　52 週時の SRI レスポンダー率（地域別サブグループ解析）：BEL112341 試験（二重盲検期、ITT 集団）**

| | プラセボ sc 群<br>N=280 | 200 mg-sc 群<br>N=556 |
|---|---|---|
| 米国／カナダ, n | 84 | 152 |
| SRI レスポンダー率, n (%) | 28 (33.3) | 73 (48.0) |
| プラセボ sc 群との差(%) | - | 14.69 |
| プラセボ sc 群とのオッズ比(95%CI)[1] | - | 1.85 (1.06, 3.22) |
| p 値 [1] | - | 0.0298 |
| アジア, n | 61 | 110 |
| SRI レスポンダー率, n (%) | 31 (50.8) | 66 (60.0) |
| プラセボ sc 群との差(%) | - | 9.18 |
| プラセボ sc 群とのオッズ比(95%CI)[1] | - | 1.45 (0.77, 2.73) |
| p 値 [1] | - | 0.2466 |
| 米州（米国／カナダを除く）, n | 57 | 115 |
| SRI レスポンダー率, n (%) | 35 (61.4) | 93 (80.9) |
| プラセボ sc 群との差(%) | - | 19.47 |
| プラセボ sc 群とのオッズ比(95%CI)[1] | - | 2.66 (1.31, 5.39) |
| p 値 [1] | - | 0.0068 |
| 西欧／オーストラリア／イスラエル, n | 18 | 48 |
| SRI レスポンダー率, n (%) | 8 (44.4) | 25 (52.1) |
| プラセボ sc 群との差(%) | - | 7.64 |
| プラセボ sc 群とのオッズ比(95%CI)[1] | - | 1.36 (0.46, 4.04) |
| p 値 [1] | - | 0.5810 |
| 東欧, n | 59 | 129 |
| SRI レスポンダー率, n (%) | 33 (55.9) | 83 (64.3) |
| プラセボ sc 群との差(%) | - | 8.41 |
| プラセボ sc 群とのオッズ比(95%CI)[1] | - | 1.42 (0.76, 2.66) |
| p 値 [1] | - | 0.2720 |
| 交互作用の p 値 [2] | - | 0.6754 |

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 2.81
注：カナダ、オーストラリア及びイスラエルから組入れられた被験者はなかった。
1. オッズ比（95%CI）及び p 値はロジスティック回帰モデルを用いて算出（共変量による調整なし）
2. 治療へのサブグループの交互作用の p 値は、ロジスティック回帰モデルを用いて算出した（有意水準 0.10）。

なお、地域別の Post-hoc サブグループ解析として、以下の有効性評価項目について主要解析と同じ共変量［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）］を用いたパラメトリック解析を行った（付録 表 2.7.3.6-1～表 2.7.3.6-

13）。なお、抗 dsDNA 抗体価及び B 細胞サブセットについては、主要解析と同じノンパラメトリック解析を用いた。

- 52 週時の SRI レスポンダー率（主要評価項目）
- 52 週時に SELENA SLEDAI がベースラインから 4 点以上改善した被験者の割合
- 52 週時の SRI7 レスポンダー率
- 重度 SFI flare が最初に発現するまでの時間（52 週間）（副次評価項目）
- 40 週から 52 週時までの間にステロイド使用量がベースラインから 25%以上減量し、かつ 7.5 mg/日以下となった被験者の割合（副次評価項目）
- バイオマーカー［抗 dsDNA 抗体価、補体値（C3、C4）、B 細胞サブセット（CD19+、CD20+、ナイーブ、メモリー、等）］の 52 週時のベースラインからの変化量

その結果、52 週時の SRI レスポンダー率は、前述の共変量による調整なしの解析と同様に、5 つの地域［米国、米州（米国／カナダを除く）、西欧、東欧、アジア］全てにおいてベリムマブ 200 mg-sc 群のプラセボ sc 群に対するオッズ比（1.30～2.41）は高かった（表 2.7.3.3-99、付録 表 2.7.3.6-5）。SELENA SLEDAI がベースラインから 4 点以上改善した被験者の割合（オッズ比 1.42～2.25、付録 表 2.7.3.6-6）、52 週時の SRI7 レスポンダー率（オッズ比 1.44～3.35、付録 表 2.7.3.6-7）、重度 SLE flare が発現するまでの時間（ハザード比 0.30～0.69、付録 表 2.7.3.6-8）についても 5 つの地域全てでベリムマブ 200 mg-sc 群の有効性が一貫して認められた。ステロイドが上記の減量基準に達した被験者の割合は、アジア、米州（米国／カナダを除く）及び東欧の 3 地域で、ベリムマブ 200 mg-sc 群ではプラセボ sc 群に比べて高かった（付録 表 2.7.3.6-9）。バイオマーカーについては、一部の結果を除き（西欧での抗 dsDNA 抗体価、東欧での活性化 B 細胞、形質細胞及び形質細胞様細胞、アジアでの活性化 B 細胞）、全ての地域でベリムマブ 200 mg 群ではプラセボ群に比べて改善した（付録 表 2.7.3.6-10～表 2.7.3.6-13）。以上のとおり、地域別のサブグループ Post-hoc 解析の結果、地域間でベースライン時の SLE の疾患特性や SLE 治療薬の使用状況に違いが認められたものの（付録 表 2.7.3.6-2、表 2.7.3.6-3）、全体集団と同様にアジアを含むほとんどの地域でベリムマブ 200 mg の臨床的及び血清学的な有効性が一貫して認められた。

また、被験者数が日本と同等以上の参加国については、主要評価項目及び副次評価項目の国別の Post-hoc サブグループ解析を行い、結果を付録 表 2.7.3.6.6. に添付した。

**表 2.7.3.3-99　52 週時の SRI レスポンダー率（地域別サブグループ解析、共変量で調整）：BEL112341 試験（二重盲検期、ITT 集団）**

| | 米国／カナダ | | 米州（米国／カナダ除く） | | 西欧／オーストラリア／イスラエル | | 東欧 | | アジア | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ sc 群 N=84 | 200 mg-sc 群 N=153 | プラセボ sc 群 N=57 | 200 mg-sc 群 N=115 | プラセボ sc 群 N=19 | 200 mg-sc 群 N=48 | プラセボ sc 群 N=59 | 200 mg-sc 群 N=129 | プラセボ sc 群 N=61 | 200 mg-sc 群 N=111 |
| SRI レスポンダー, n/n (%) | 28/84 (33.3) | 73/152 (48.0) | 35/57 (61.4) | 93/115 (80.9) | 8/18 (44.4) | 25/48 (52.1) | 33/59 (55.9) | 83/129 (64.3) | 31/61 (50.8) | 66/110 (60.0) |
| プラセボ sc 群との差, % | - | 14.69 | - | 19.47 | - | 7.64 | - | 8.41 | - | 9.18 |
| プラセボ sc 群とのオッズ比（95%CI）[1] | - | 1.86 (1.06, 3.27) | - | 2.41 (1.16, 4.98) | - | 1.30 (0.43, 3.96) | - | 1.42 (0.76, 2.68) | - | 1.53 (0.78, 2.99) |
| p-値 [1] | - | 0.0300 | - | 0.0179 | - | 0.6402 | - | 0.2728 | - | 0.2182 |

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 2.0101, Table 2.0102, Table 2.0103, Table 2.0104, Table 2.0105
注：カナダ、オーストラリア、イスラエルから組入れられた被験者はなかった。
1. 共変量としてベースラインの 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。

### 2.7.3.3.3.5.　ベースラインの疾患活動性

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、補体価（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低値かつ抗 dsNDA 抗体陽性の集団については、主要評価項目に加えて重要な副次評価項目についてもサブグループ解析を行い評価した。

その結果、治療とサブグループとの交互作用は統計学的に有意でなかったが、ベースライン時の SLE 疾患活動性がより高い集団では、ベリムマブ 200 mg-sc 群のレスポンダー率がプラセボ sc 群に比べて高かった（表 2.7.3.3-95）。これらの結果から、疾患活動性が高い被験者ほど、ベリムマブ 200 mg による治療効果がより確実に発揮されることが示唆された。結果の詳細を以下に述べる。

#### 2.7.3.3.3.5.1.　SELENA SLEDAI

**ベースラインの SELENA SLEDAI スコア別：9 点以下／10 点以上別の解析**

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／10 点以上別に各群に割り付けた。

BEL112341 試験において、52 週時の SRI レスポンダー率に関してベースラインの SELENA SLEDAI スコア別（8～9 点 vs. 10 点以上）のサブグループ解析を行った。その結果、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 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（表 2.7.3.3-100）。な

お、治療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。日本人集団でも同じサブグループ解析を行った結果、ベースライン時の SELENA SLEDAI スコア 10 点以上の被験者（プラセボ sc 群 83.3%、ベリムマブ 200 mg-sc 群 80.0%）では、ベリムマブ 200 mg-sc 群の SRI レスポンダー率はプラセボ sc 群を上回るには至らなかったものの、両群とも SELENA SLEDAI スコア 9 点以下の被験者（プラセボ sc 群 50.0%、ベリムマブ 200 mg-sc 群 37.5%）に比べて高い SRI レスポンダー率を示した。

**表 2.7.3.3-100　52 週時の SRI レスポンダー率（ベースラインの SELENA SLEDAI スコア別）：BEL112341 試験（二重盲検期、ITT 集団）**

| | 日本人 | | 全体 | |
|---|---|---|---|---|
| | 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 |
| ベースラインの SELENA SLEDAI スコアが 9 点以下（8～9 点）の被験者 | | | | |
| 52 週時, n | 4 | 8 | 111 | 202 |
| SRI レスポンダー, n (%) | 2 (50.0) | 3 (37.5) | 46 (41.4) | 98 (48.5) |
| プラセボ sc 群との差( %) | - | -12.50 | - | 7.07 |
| プラセボ sc 群とのオッズ比 (95%CI)[1] | - | 0.60 (0.05, 6.79) | - | 1.33 (0.83, 2.13) |
| p 値 [1] | - | 0.6800 | - | 0.2302 |
| ベースラインの SELENA SLEDAI スコアが 10 点以上の被験者 | | | | |
| 52 週時, n | 12 | 5 | 168 | 352 |
| SRI レスポンダー, n (%) | 10 (83.3) | 4 (80.0) | 89 (53.0) | 242 (68.8) |
| プラセボ sc 群との差(%) | - | -3.33 | - | 15.77 |
| プラセボ sc 群とのオッズ比 (95%CI)[1] | - | 0.80 (0.06, 11.50) | - | 1.95 (1.34, 2.85) |
| p 値 [1] | - | 0.8697 | - | 0.0005 |
| 交互作用の p 値 [2] | - | 0.8757 | - | 0.2120 |

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 2.88, Table 1002.88
1. オッズ比（95%CI）及び p 値はロジスティック回帰モデルを用いて算出（共変量による調整なし）
2. 治療へのサブグループの交互作用の p 値は、ロジスティック回帰モデルを用いて算出した（有意水準 0.10）。

なお、静脈内投与の第 III 相試験（BEL110751+BEL110752 試験併合解析、BEL113750 試験）でも、SELENA SLEDAI スコア 10 点以上の被験者では 9 点以下の被験者に比べて 52 週時の SRI レスポンダー率は高く、BEL112341 試験と同じ傾向が認められた（表 2.7.3.3-101）。

**表 2.7.3.3-101　52 週時の SRI レスポンダー率（ベースラインの SELENA SLEDAI スコア別）：BEL110751＋BEL110752 試験併合、BEL113750 試験（MITT 集団）**

| | BEL113750 | | | | BEL110752+BEL110751 併合 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 日本人 | | 全体（北東アジア人） | | | |
| | プラセボ iv 群 N=21 | 10 mg/kg-iv 群 N=39 | プラセボ iv 群 N=226 | 10 mg/kg-iv 群 N=451 | プラセボ iv 群 N=562 | 10 mg/kg-iv 群 N=563 |
| ベースラインの SELENA SLEDAI スコアが 9 点以下 | | | | | | |
| 52 週時, n | 5 | 15 | 94 | 213 | 263 | 267 |
| SRI レスポンダー率, n (%) | 0 | 4 (26.7) | 29 (30.9) | 76 (35.7) | 86 (32.7) | 98 (36.7) |
| プラセボ iv 群との差( %) | - | 26.67 | - | 4.83 | - | 4.00 |
| プラセボ iv 群とのオッズ比 (95% CI)[1, 2] | - | - | - | 1.24 (0.74, 2.09) | - | 1.16 (0.81, 1.67) |
| p 値 [1] | - | - | - | 0.4114 | - | - |
| ベースラインの SELENA SLEDAI スコアが 10 点以上 | | | | | | |
| 52 週時, n | 15 | 24 | 123 | 233 | 299 | 296 |
| SRI レスポンダー率, n (%) | 5 (33.3) | 14 (58.3) | 58 (47.2) | 164 (70.4) | 132 (44.1) | 187 (63.2) |
| プラセボ iv 群との差( %) | - | 25.00 | - | 23.23 | - | 19.03 |
| プラセボ iv 群とのオッズ比 (95% CI)[1, 2] | - | 2.80 (0.73, 10.75) | - | 2.66 (1.69, 4.19) | - | 2.22 (1.59, 3.10) |
| p 値 [1] | - | 0.1338 | - | <0.0001 | - | - |
| 交互作用の p 値 [3, 4] | - | - | - | 0.0302 | - | 0.0109 |

Data Source: BEL113750 CSR Table 2.62, Table 8.62, IV-ISE T85

1. BEL113750 試験は、プラセボ iv 群と 10 mg/kg-iv 群を比較したロジスティック回帰分析。独立変数は投与群とした。日本人のベースラインの SELENA SLEDAI スコアが 9 点以下のサブグループでは、オッズ比の 95%CI 及び p 値は収束の問題から提示していない。
2. BEL110752+BEL110751 併合は、ベリムマブの各用量群とプラセボ iv 群を比較したロジスティック回帰分析。共変量は、投与群、ベースラインの尿蛋白（2 g/24 hr 未満 vs. 2 g/24 hr 以上）、人種（AIA vs. その他）及び試験を含めた。
3. BEL113750 試験の治療とサブグループの交互作用は、ロジスティック回帰分析を用いた。
4. BEL110752+BEL110751 併合の治療とサブグループの交互作用は、脚注 2 のモデルにサブグループと交互作用を加えたロジスティック回帰分析を用いた。

### ベースラインの SELENA SLEDAI スコア別：カットオフ値を変更した Post-hoc 解析

また、BEL112341 試験及び BEL113750 試験では、ベースライン時の SELENA SLEDAI スコアが 8 点以下／9 点以上、10 点以下／11 点以上、11 点以下／12 点以上、12 点以下／13 点以上別に、サブグループ Post-hoc 解析を実施した（表 2.7.3.3-102、表 2.7.3.3-103）。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。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。

**表 2.7.3.3-102　52 週時の SRI レスポンダー率（ベースラインの SELENA SLEDAI スコア別）：BEL112341 試験（二重盲検期、ITT 集団）**

| サブグループ<br>ベースラインの SELENA SLEDAI スコア | 日本人 | | 全体 | |
|---|---|---|---|---|
| | プラセボ sc 群<br>N=16 | 200 mg-sc 群<br>N=13 | プラセボ sc 群<br>N=280 | 200 mg-sc 群<br>N=556 |
| 8 点以下の被験者, n | 4 | 8 | 104 | 188 |
| SRI レスポンダー, n (%) | 2 ( 50.0) | 3 ( 37.5) | 42 ( 40.4) | 90 ( 47.9) |
| プラセボ群との差, % | - | -12.50 | - | 7.49 |
| プラセボ群とのオッズ比(95% CI)[1] | - | 0.60<br>( 0.05, 6.79) | - | 1.36<br>( 0.83, 2.20) |
| p 値 [1] | - | 0.6800 | - | 0.2189 |
| 9 点以上の被験者, n | 12 | 5 | 175 | 366 |
| SRI レスポンダー, n (%) | 10 ( 83.3) | 4 ( 80.0) | 93 ( 53.1) | 250 ( 68.3) |
| プラセボ群との差, % | - | -3.33 | - | 15.16 |
| プラセボ群とのオッズ比(95% CI)[1] | - | 0.80<br>( 0.06, 11.50) | - | 1.90<br>( 1.31, 2.75) |
| p 値 [1] | - | 0.8697 | - | 0.0007 |
| 10 点以下の被験者, n | 8 | 9 | 179 | 349 |
| SRI レスポンダー, n (%) | 5 ( 62.5) | 4 ( 44.4) | 77 ( 43.0) | 193 ( 55.3) |
| プラセボ群との差, % | - | -18.06 | - | 12.28 |
| プラセボ群とのオッズ比(95% CI)[1] | - | 0.48<br>( 0.07, 3.35) | - | 1.64<br>( 1.14, 2.36) |
| p 値 [1] | - | 0.4592 | - | 0.0077 |
| 11 点以上の被験者, n | 8 | 4 | 100 | 205 |
| SRI レスポンダー, n (%) | 7 ( 87.5) | 3 ( 75.0) | 58 ( 58.0) | 147 ( 71.7) |
| プラセボ群との差, % | - | -12.50 | - | 13.71 |
| プラセボ群とのオッズ比(95% CI)[1] | - | 0.43<br>( 0.02, 9.36) | - | 1.84<br>( 1.11, 3.03) |
| p 値 [1] | - | 0.5903 | - | 0.0173 |
| 11 点以下の被験者, n | 8 | 9 | 185 | 363 |
| SRI レスポンダー, n (%) | 5 ( 62.5) | 4 ( 44.4) | 81 ( 43.8) | 205 ( 56.5) |
| プラセボ群との差, % | - | -18.06 | - | 12.69 |
| プラセボ群とのオッズ比(95% CI)[1] | - | 0.48<br>( 0.07, 3.35) | - | 1.67<br>( 1.17, 2.38) |
| p 値 [1] | - | 0.4592 | - | 0.0051 |
| 12 点以上の被験者, n | 8 | 4 | 94 | 191 |
| SRI レスポンダー, n (%) | 7 ( 87.5) | 3 ( 75.0) | 54 ( 57.4) | 135 ( 70.7) |
| プラセボ群との差, % | - | -12.50 | - | 13.23 |
| プラセボ群とのオッズ比(95% CI)[1] | - | 0.43<br>( 0.02, 9.36) | - | 1.79<br>( 1.07, 2.99) |
| p 値 [1] | - | 0.5903 | - | 0.0270 |

| サブグループ<br>ベースラインの SELENA SLEDAI スコア | 日本人 | | 全体 | |
|---|---|---|---|---|
| | プラセボ sc 群<br>N=16 | 200 mg-sc 群<br>N=13 | プラセボ sc 群<br>N=280 | 200 mg-sc 群<br>N=556 |
| 12 点以下の被験者, n | 11 | 11 | 221 | 454 |
| SRI レスポンダー, n (%) | 7 ( 63.6) | 6 ( 54.5) | 100 ( 45.2) | 268 ( 59.0) |
| プラセボ群との差, % | - | -9.09 | - | 13.78 |
| プラセボ群とのオッズ比(95% CI)[1] | - | 0.69<br>( 0.12, 3.78) | - | 1.74<br>( 1.26, 2.41) |
| p 値 [1] | - | 0.6651 | - | 0.0008 |
| 13 点以上の被験者, n | 5 | 2 | 58 | 100 |
| SRI レスポンダー, n (%) | 5 (100.0) | 1 ( 50.0) | 35 ( 60.3) | 72 ( 72.0) |
| プラセボ群との差, % | - | -50.00 | - | 11.66 |
| プラセボ群とのオッズ比(95% CI)[1] | - | - | - | 1.69<br>( 0.85, 3.35) |
| p 値 [1] | - | - | - | 0.1325 |

Data Source: BEL112341 CSR(DB) Table 10002.03, Table 10002.04, Table 10002.05, Table 10002.06, Table 11002.03, Table 11002.04, Table 11002.05, Table 11002.06

1.プラセボ sc 群と 200 mg-sc 群を比較したロジスティック回帰分析。共変量による調整は行っていない。

**表 2.7.3.3-103　52 週時の SRI レスポンダー率：**
**ベースラインの SELENA SLEDAI スコア別：BEL113750 試験（MITT 集団）**

| サブグループ<br>ベースラインの SELENA SLEDAI スコア | 日本人 | | 全体（北東アジア） | |
|---|---|---|---|---|
| | プラセボ iv 群<br>N=21 | 10 mg/kg-iv 群<br>N=39 | プラセボ iv 群<br>N=226 | 10 mg/kg-iv 群<br>N=451 |
| 8 点以下の被験者, n | 5 | 15 | 86 | 201 |
| SRI レスポンダー, n (%) | 0 | 4 (26.7) | 27 (31.4) | 70 (34.8) |
| プラセボ iv 群との差, % | - | 26.67 | - | 3.43 |
| プラセボ iv 群とのオッズ比<br>(95% CI)[1] | - | - | - | 1.17<br>( 0.68, 2.00) |
| p 値 [1] | - | - | - | 0.5737 |
| 9 点以上の被験者, n | 15 | 24 | 131 | 245 |
| SRI レスポンダー, n (%) | 5 ( 33.3) | 14 (58.3) | 60 (45.8) | 170 (69.4) |
| プラセボ iv 群との差, % | - | 25.00 | - | 23.59 |
| プラセボ iv 群とのオッズ比<br>(95% CI)[1] | - | 2.80<br>(0.73, 10.75) | - | 2.68<br>( 1.73, 4.16) |
| p 値 [1] | - | 0.1338 | - | <0.0001 |
| 10 点以下の被験者, n | 12 | 24 | 133 | 300 |
| SRI レスポンダー, n (%) | 2 ( 16.7) | 8 (33.3) | 51 (38.3) | 133 (44.3) |
| プラセボ iv 群との差, % | - | 16.67 | - | 5.99 |
| プラセボ iv 群とのオッズ比<br>(95% CI)[1] | - | 2.50<br>(0.44, 14.23) | - | 1.28<br>( 0.84, 1.94) |
| p 値 [1] | - | 0.3018 | - | 0.2454 |
| 11 点以上の被験者, n | 8 | 15 | 84 | 146 |
| SRI レスポンダー, n (%) | 3 ( 37.5) | 10 (66.7) | 36 (42.9) | 107 (73.3) |
| プラセボ iv 群との差, % | - | 29.17 | - | 30.43 |
| プラセボ iv 群とのオッズ比<br>(95% CI)[1] | - | 3.33<br>(0.56, 19.95) | - | 3.66<br>( 2.08, 6.45) |
| p 値 [1] | - | 0.1872 | - | <0.0001 |

| サブグループ<br>ベースラインの SELENA SLEDAI スコア | 日本人 | | 全体（北東アジア） | |
|---|---|---|---|---|
| | プラセボ iv 群<br>N=21 | 10 mg/kg-iv 群<br>N=39 | プラセボ iv 群<br>N=226 | 10 mg/kg-iv 群<br>N=451 |
| 11 点以下の被験者, n | 13 | 25 | 140 | 306 |
| SRI レスポンダー, n (%) | 2 ( 15.4) | 8 (32.0) | 53 (37.9) | 136 (44.4) |
| プラセボ iv 群との差, % | - | 16.62 | - | 6.59 |
| プラセボ iv 群とのオッズ比 (95% CI)[1] | - | 2.59 (0.46, 14.53) | - | 1.31 ( 0.87, 1.98) |
| p 値 [1] | - | 0.2800 | - | 0.1919 |
| 12 点以上の被験者, n | 7 | 14 | 77 | 140 |
| SRI レスポンダー, n (%) | 3 ( 42.9) | 10 (71.4) | 34 (44.2) | 104 (74.3) |
| プラセボ iv 群との差, % | - | 28.57 | - | 30.13 |
| プラセボ iv 群とのオッズ比 (95% CI)[1] | - | 3.33 (0.50, 22.14) | - | 3.65 ( 2.03, 6.58) |
| p 値 [1] | - | 0.2128 | - | <0.0001 |
| 12 点以下の被験者, n | 17 | 33 | 168 | 365 |
| SRI レスポンダー, n (%) | 3 ( 17.6) | 14 (42.4) | 63 (37.5) | 186 (51.0) |
| プラセボ iv 群との差, % | - | 24.78 | - | 13.46 |
| プラセボ iv 群とのオッズ比 (95% CI)[1] | - | 3.44 (0.83, 14.30) | - | 1.73 ( 1.19, 2.52) |
| p 値 [1] | - | 0.0894 | - | 0.0040 |
| 13 点以上の被験者, n | 3 | 6 | 49 | 81 |
| SRI レスポンダー, n (%) | 2 ( 66.7) | 4 (66.7) | 24 (49.0) | 54 (66.7) |
| プラセボ iv 群との差, % | - | 0.00 | - | 17.69 |
| プラセボ iv 群とのオッズ比 (95% CI)[1] | - | 1.00 (0.05, 18.91) | - | 2.08 ( 1.01, 4.31) |
| p 値 [1] | - | >0.9999 | - | 0.0476 |

Data Source: BEL113750 CSR Table 2.73, Table 2.74, Table 2.75, Table 2.76, Table 8.73, Table 8.74, Table 8.75, Table 8.76
1.プラセボ iv 群と 10 mg/kg-iv 群を比較したロジスティック回帰分析。共変量による調整は行っていない。

**ベースラインの SELENA SLEDAI スコア：8 点以上（Post-hoc 解析）**

BEL112341 試験でベースライン時の SELENA SLEDAI スコアが 8 点以上であった被験者は 836 例中 773 例（92.5%）を占めていた。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 レスポンダー率も算出した結果、ベリムマブ 200 mg-sc 群で 63.2%、プラセボ sc 群で 50.0%であり（オッズ比 1.72、95%信頼区間：1.26～2.34、p=0.0006）、全体集団と同程度の結果であった。一方、静脈内投与の BEL110751+BEL110752 試験併合解析でも、ベースライン時の SELENA SLEDAI スコアが 8 点以上であった集団を対象として 52 週時の SRI レスポンダー率を算出している。その結果、ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群で 57.4%、プラセボ iv 群で 41.7%であり（オッズ比 1.90、95%信頼区間：1.45～2.50）、BEL112341 試験と同程度の結果が得られた。

### 2.7.3.3.3.5.2. 補体

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補体値別（C3 低値及び／又は C4 低値 vs. C3 と C4 のいずれも低値でない）に各群に割り付けた。

BEL112341 試験において、52 週時の SRI レスポンダー率に関してベースラインの補体値別（C3 低値及び／又は C4 低値 vs. C3 と C4 のいずれも低値でない）のサブグループ解析を

行った。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、補体低値でない被験者（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（表 2.7.3.3-95）。この傾向は、静脈内投与の第 III 相試験でみられた傾向と同様であった。なお、治療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。

#### 2.7.3.3.3.5.3. 自己抗体

BEL112341 試験において、52 週時の SRI レスポンダー率に関してベースライン時の抗 dsDNA 抗体別（陽性 vs. 陰性）にサブグループ解析を行った結果、統計学的に有意な治療とサブグループとの交互作用は確認されなかった。抗 dsDNA 抗体が陽性（30 IU/mL 以上）の集団では、ベリムマブ 200 mg-sc 群におけるレスポンダー率がプラセボ sc 群と比較して高かった（表 2.7.3.3-95）。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 群では抗 dsDNA 抗体価の高いサブグループにおいて同様の結果が認められた。抗 dsDNA 抗体価の上昇は SLE の疾患活動性の亢進と関連しており、この結果より、疾患活動性が高い被験者に対してベリムマブ 200 mg はプラセボと比較してより高い治療効果を発揮するといえる。

#### 2.7.3.3.3.5.4. 補体低値かつ自己抗体陽性

補体低値（C3 低値及び／又は C4 低値）かつ抗 dsDNA 抗体陽性と定義される「疾患活動性が高度」の患者に対しては、特にベリムマブの治療効果が高いことが静脈内投与の海外第 III 相試験（BEL110751 及び BEL110752 試験）で示されている。従って、この被験者集団は特に注目するサブグループであった。

BEL112341 試験において、ベースライン時の補体低値かつ抗 dsDNA 抗体陽性の集団とそれ以外の集団とで、主要評価項目及び副次評価項目について比較した。その結果、治療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、補体低値かつ抗 dsDNA 抗体陽性の集団では、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が高かった（表 2.7.3.3-104）。重要な副次的評価項目である最初の重度 SFI flare が発現するまでの時間の解析についても、補体低値かつ抗 dsDNA 抗体陽性の集団ではそれ以外の集団に比べてベリムマブ 200 mg による SFI flare が発現するリスクの低減効果はより優れていた（表 2.7.3.3-104）。同じく重要な副次的評価項目である、40～52 週時を通してステロイド 1 日平均投与量がベースラインから 25%以上減量し 7.5 mg/日以下となった被験者の割合の解析についても、補体低値かつ抗 dsDNA 抗体陽性の集団ではそれ以外の集団に比べてベリムマブ 200 mg-sc 群ではステロイドをより減量できる傾向が認められたが、その差は統計学的に有意ではなかった（表 2.7.3.3-104）。

**表 2.7.3.3-104　主要及び副次評価項目：抗 dsDNA 抗体陽性かつ補体低値／それ以外のサブグループ解析：BEL112341 試験（二重盲検期、ITT 集団）**

| | 抗 dsDNA 抗体陽性かつ補体低値 | | それ以外 | |
|---|---|---|---|---|
| | プラセボ sc 群 N=108 | 200 mg-sc 群 N=248 | プラセボ sc 群 N=172 | 200 mg-sc 群 N=308 |
| 52 週時の SRI レスポンダー率 | | | | |
| n | 108 | 246 | 171 | 308 |
| SRI レスポンダー, % | 47.2 | 64.6 | 49.1 | 58.8 |
| プラセボ sc 群との差, % | - | 17.41 | - | 9.64 |
| プラセボ sc 群とのオッズ比（95%CI）[1] | - | 2.23 (1.36, 3.64) | - | 1.46 (1.00, 2.14) |
| p 値 [1] | - | 0.0014 | - | 0.0488 |
| 初回の重度 SLE flare が発現するまでの時間 | | | | |
| n | 108 | 248 | 172 | 308 |
| 重度 SLE flare を発現した被験者割合, %[2] | 31.5 | 14.1 | 9.9 | 7.8 |
| ハザード比（95%CI）[3] | - | 0.38 (0.24, 0.61) | - | 0.76 (0.41, 1.41) |
| p 値 [3] | - | <0.0001 | - | 0.3836 |
| 40～52 週時にステロイド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 | | | | |
| n[4] | 70 | 164 | 98 | 171 |
| 減量できた被験者割合, % | 11.4 | 20.7 | 12.2 | 15.8 |
| プラセボ sc 群との差, % | - | 9.30 | - | 3.54 |
| プラセボ sc 群とのオッズ比（95%CI）[5] | - | 2.08 (0.91, 4.77) | - | 1.31 (0.62, 2.74) |
| p 値 [5] | - | 0.0844 | - | 0.4767 |

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 1.35, Table 2.91, Table 2.23, Table 2.64

1. 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）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。
2. 52 週間において重度 SLE flare を発現した被験者の割合（ベースライン以降に発現した重度 SLE flare を対象とする）
3. ベースラインの SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs. 10 点以上）及び人種（黒人 vs.その他）を共変量とした Cox 比例ハザードモデルにて、ベリムマブ 200 mg-sc 群とプラセボ sc 群を比較した。
4. ベースラインのステロイド量が 7.5 mg/日超の被験者を対象とする。
5. 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）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。

以下に示すその他すべての評価項目に関する本サブグループ解析の結果からも、ベースライン時の補体低値かつ抗 dsDNA 抗体陽性の集団ではそれ以外の集団と比べて、ベリムマブ 200 mg の治療効果（プラセボ sc 群との群間差）が高いことが示された。

- 1 回目の SLE flare が発現するまでの時間
- SELENA SLEDAI スコアのベースラインから 4 点以上の改善がみられた被験者割合
- BILAG で 1A/2B の悪化がみられなかった被験者割合
- PGA でベースラインからの改善がみられた被験者割合
- FACIT-Fatigure スコアのベースラインからの変化量
- FACIT-Fatigure スコアの MCID を超える改善（4 点以上）がみられた被験者割合

#### 2.7.3.3.3.5.5. SLE 標準治療

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 mg/日超～7.5 mg/日以下、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（表 2.7.3.3-95）。

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が高かった（1.82 vs. 1.11）。ベースライン時のステロイド平均 1 日使用量別（0 mg/日、0 mg/日超～7.5 mg/日以下、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は順に 1.11、2.16、1.69 であり、ステロイドの使用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 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が高かった（2.17 vs. 1.57）。この結果は、すでに最大限の 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、静脈内投与の海外第 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+BEL110752 試験併合解析では、免疫抑制剤の使用の有無別にサブグループ解析が実施された。その結果、治療とサブグループ間に有意な交互作用は示されず、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。また、BEL110751+BEL110752 試験併合データを用いて、52 週時の SRI レスポンスの予測因子を探索するためのロジスティック回帰分析を行った結果においても、治療と免疫抑制剤の使用との間に交互作用は認められなかった。

#### 2.7.3.3.3.6. 部分集団解析のまとめ

ベリムマブは疾患活動性が低い患者に対しても有効性を示す可能性はあるが、SRI を評価項目とした場合、このような患者集団における有効性を明らかにすることは難しい。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な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。

### 2.7.3.4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

#### 2.7.3.4.1. 海外での用法・用量の設定根拠

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

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

##### 2.7.3.4.1.1. 第 III 相試験（BEL112341 試験）

BEL112341 試験の用法・用量（ベリムマブ 1 回 200 mg を 1 週間毎に皮下投与）は、ベリムマブ 200 mg を毎週皮下投与した時のバイオアベイラビリティから（BEL114448 試験）、海外で承認されたベリムマブ静脈内投与の用法・用量（ベリムマブ 1 回 10 mg/kg を初回、2 週、4 週後、それ以降は 4 週間毎に静脈内投与）での曝露量（定常状態での 1 ヵ月あたりの AUC 推定値）と同程度となることがシミュレーションで予測され、設定した（BEL112341 治験実施計画書：用法用量の設定根拠参照）。

第Ⅲ相試験（BEL112341 試験）では、主要有効性評価項目を 52 週時の SRI レスポンダー率として、疾患活動性を有し、SLE 標準治療を受けている自己抗体陽性の SLE 患者にベリムマブ 200 mg を毎週皮下投与した時の有効性、安全性、バイオマーカー及び薬物動態を評価した。

**主要有効性評価項目：52 週時の SRI レスポンダー率**

52 週時の SRI レスポンダー率では、ベリムマブ 200 mg-sc 群（61.4%）のプラセボ sc 群（48.4%）に対する優越性が検証された（オッズ比 1.68、95%信頼区間：1.25～2.25、p=0.0006）。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、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と同程度であった（BEL110751 試験及び BEL110752 試験の併合：オッズ比 1.68、95%信頼区間：1.32～2.15、p<0.0001）。また、52 週時の SRI レスポンスの各構成要素のいずれも、ベリムマブ 200 mg-sc 群がプラセボ sc 群と比較して統計学的に有意に高かった。

**副次評価項目**

**SLE flare**

52 週を通した重度 SLE flare のベリムマブ 200 mg-sc 群のハザードは、プラセボ sc 群と比較して約 50%減少し、統計学的な有意差が示された（ハザード比 0.51、95%信頼区間：0.35～0.74、p=0.0004）。BEL112341 試験のベリムマブ 200 mg-sc 群で認められた重度 SLE flare のハザードの低下は、ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群と同程度であった（BEL110751 試験及び BEL110752 試験の併合：ハザード比 0.64、95%信頼区間：0.49～0.84、p=0.0011）。

**ステロイド減量**

ベースライン時のステロイド使用量が 7.5 mg/日を超えていた被験者（503/836 例、60.2%）のうち、40 週から 52 週時までの間ベースラインから 25%以上減量し、かつ 7.5 mg/日以下であった被験者の割合は、統計学的な有意差は認められなかったものの、プラセボ sc 群（11.9%）と比べてベリムマブ 200 mg-sc 群（18.2%）の方が高い割合を示した（オッズ比 1.65、95%信頼区間：0.95～2.84、p=0.0732）。上記のステロイド減量基準を満たした被験者の割合は、ベリムマブ 200 mg-sc 群とベリムマブ 10 mg/kg-iv 群（併合）と同程度であり、ベリムマブ 10 mg/kg-iv 群（17.9%）はプラセボ iv 群（12.3%）と比べて統計学的に有意に高かった（p=0.0451）。また、52 週間のステロイドの累積投与量（平均値）は、統計学的な有意差は認められなかったものの（p=0.4299）、プラセボ sc 群（4567.3 mg）に比べてベリムマブ 200 mg-sc 群（3933.8 mg）の方が少なかった。

**バイオマーカー**

BEL112341 試験では、免疫グロブリンの減少、抗 dsDNA 抗体の減少、補体値の上昇、B 細胞サブセットのほとんどで細胞数減少に対するベリムマブ 200 mg の効果が認められた。これらバイオマーカーに対する効果は、静脈内投与の第 III 相試験のベリムマブ 10 mg/kg-iv 群でも認められた（2.7.3.3.2.1.10）。

**安全性**

BEL112341 試験では、ベリムマブ 200 mg-sc 群の良好な忍容性が確認され、その安全性プロファイルはプラセボ sc 群、静脈内投与試験で見られたベリムマブ 10 mg/kg-iv 群と同様であった。

**薬物動態**

皮下投与の母集団 PK モデルと静脈内投与の母集団 PK モデル[Struemper, 2013]を用いて、ベリムマブを 200 mg 週 1 回 24 週間皮下投与したときと、ベリムマブ 10 mg/kg を 2 週に 1 回（0、2 及び 4 週時投与）及びその後 4 週に 1 回 24 週間静脈内投与したときのベリムマブ濃度推移をシミュレーションした。その結果、皮下投与後の定常状態のベリムマブの平均血清中濃度（Cavg）（104 µg/mL）は、静脈内投与後に得られた Cavg（110 µg/mL）と同程度であった（2.7.2.3.1.3.4.1）。

#### 2.7.3.4.1.2. 患者集団毎の投与量調節

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.）。しかし、体重が重い被験者で、ベリムマブ 200 mg の効果が減弱することはなく（2.7.3.3.3.2）、母集団 PK/PD 解析でも、ベリムマブ皮下投与時の曝露量は 52 週時の SRI レスポンスの統計学的に有意な予測因子ではないことが示された（2.7.2.3.3.1.）。

母集団 PK 解析より、年齢、性別、人種、疾患活動性、併用薬、ベースラインの疾患特性、腎機能障害、肝機能及び疾患の状態による用量調整は不要であると考えられた。これらの特性は、ベリムマブ皮下投与時の曝露量に対する統計学的に有意な予測因子でなく、臨床的に明らかな影響を及ぼさないと考えられた。

#### 2.7.3.4.1.3. 薬物相互作用

BEL112341 試験の母集団 PK 解析により、併用 SLE 治療薬［免疫抑制剤、抗マラリア薬、副腎皮質ステロイド、HMG-CoA 還元酵素阻害薬、アンジオテンシン系高血圧治療薬、NSAID 及びアスピリン等］がベリムマブの薬物動態に及ぼす影響は認められなかった（2.7.1.2.3.）。本結果は、静脈内投与の海外第 II 相（LBSL02 試験）及び第 III 相試験（BEL110751 試験及び BEL110752 試験）の母集団 PK 解析の結果と一致した。

以上より、臨床試験で併用された SLE 治療薬にベリムマブを追加投与する際の用量調整は不要であると考えた。

#### 2.7.3.4.1.4. BEL117100 試験及び 200339 試験

BEL117100 試験では、PFS と AI が生物学的に同等であることが示された（2.7.1.2.3.）。

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

以上より、AI でも PFS と同一の用法用量（ベリムマブ 200 mg を毎週皮下投与）が支持された。

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

### 2.7.3.4.2. 日本人での用法・用量の設定根拠

本邦では、BEL116119 試験で日本人健康成人にベリムマブ 200 mg を単回皮下投与した時の薬物動態成績が得られ、外国人（欧米人）の成績と大きな違いがなかった（2.7.2.3.1.1.）。また、本試験では、ベリムマブ 200 mg を単回皮下投与した時の安全性も確認されたことより（2.7.4.2.1.9.1.1.）、日本からも BEL112341 試験に参加した。

上述の通り、BEL112341 試験の用法・用量「ベリムマブ 200 mg を毎週皮下投与」は、海外で承認されたベリムマブ静脈内投与の用法・用量（ベリムマブ 1 回 10 mg/kg を 4 週間毎に静脈内投与）と同程度の曝露量となるように設定された。日本人 SLE 患者対して、ベリムマブ 1 回 10 mg/kg を 4 週間毎に静脈内投与した時の有効性及び安全性は、ベリムマブ 10 mg/kg のプラセボに対する優越性が検証された BEL113750 試験（日本、中国及び韓国との第 III 相国際共同試験）で確認されている。

したがって、日本人 SLE 患者にベリムマブを皮下投与した時の有効性、バイオマーカー、安全性及び薬物動態は、BEL1112341 試験成績を主体とし、BEL110751 試験、BEL110752 試験及び BEL113750 試験成績も、ベリムマブ皮下投与の効果を支持する成績として用いた。

### 2.7.3.4.2.1. 第 III 相試験（BEL112341 試験）

以下に日本人集団の成績を示す。また、アジア地域を含む 5 つの地域別［アジア、米国、米州（米国／カナダを除く）、西欧、東欧］の結果も参考までに提示した。

**主要有効性評価項目：52 週時の SRI レスポンダー率**

日本人集団では、プラセボ sc 群（75.0%）がベリムマブ 200 mg-sc 群（53.8%）と比べて高い SRI レスポンダー率（52 週時）を示したが、ベースライン時の層別因子も含めたロジスティック回帰モデルを用いた 52 週時の SRI レスポンダー率のオッズ比（95%信頼区間）は 1.02（0.14～7.65）であった。

人種別／地域別の部分集団解析では、アジア地域を含むいずれの地域でも、ベリムマブ 200 mg-sc 群がプラセボ sc 群と比べて高い SRI レスポンダー率（52 週時）を示し、全体集団との一貫性が認められた（2.7.3.3.3.4.）。

**表 2.7.3.4-1 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 | | 全体 | |
|---|---|---|---|---|
| | 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 |
| SRI レスポンダー[1], n/n (%) | 12/16 (75.0) | 7/13 (53.8) | 135/279 (48.4) | 340/554 (61.4) |
| プラセボ sc 群との差, % | - | -21.15 | - | 12.98 |
| プラセボ sc 群とのオッズ比（95%CI）[2] | - | 1.02 (0.14, 7.65) | - | 1.68 (1.25, 2.25) |
| p 値[2] | - | 0.9876 | - | 0.0006 |

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

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（日本人集団では共変量に人種は含めない）。

**副次評価項目**

**SLE flare**

日本人集団では、ベリムマブ 200 mg-sc 群の 2 例で重度 SLE flare が発現したが、プラセボ sc 群で見られず、ハザード比は症例数が少なかったため、算出できなかった。地域別の部分集団解析では、重度 SLE flare のプラセボ群に対するベリムマブ 200 mg-sc 群のハザードは、アジア地域（50%減少）を含む全ての地域で 31～70%の範囲で減少し、全体集団との一貫性が認められた（2.7.3.3.3.4.）。

**ステロイド減量**

日本人集団では、ベースライン時のステロイド使用量が 7.5 mg/日を超えていた被験者のうち、40 週から 52 週時までの間ベースラインから 25%以上減量し、かつ 7.5 mg/日以下となった被験者は、ベリムマブ 200 mg-sc 群の 1 例のみであった。地域別の部分集団解析では、上記のステロイド減量基準を達成した被験者の割合は、アジア、東欧、米州（米国／カナダを除く）では、プラセボ群（0～14.3%）と比べてベリムマブ 200 mg 群（9.7～22.1%）の方が高い割合を示し、全体集団との一貫性が認められた（2.7.3.3.3.4.）。また、52 週間のステロイドの累積投与量（平均値）は、日本人集団でも、全体集団と同様に、ベリムマブ 200 mg-sc 群（3088.4 mg）ではプラセボ sc 群（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、ベースライン時のステロイド投与量（平均値）がベリムマブ 200 mg-sc 群（7.9 mg/日）よりプラセボ sc 群（9.8 mg/日）で多かったことに留意する必要がある。

**バイオマーカー**

- 免疫グロブリン（IgG、IgA、IgM）

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認められた。

- 抗 dsDNA 抗体

日本人集団でも、ベースライン時に抗 dsDNA 抗体が陽性であった被験者のベースラインからの減少率（中央値）は、ほとんどの評価時点でプラセボ sc 群と比べてベリムマブ 200 mg-sc 群で大きく、全体集団との一貫性が認められた。

- 補体値

BEL112341 試験の日本人集団でも、ベースライン時に補体低値であった被験者のベースラインからの上昇率（最小二乗平均値）は、ほとんどの評価時点でプラセボ sc 群と比べてベリムマブ 200 mg-sc 群で大きく、全体集団との一貫性が認められた。

- B 細胞サブセット

日本人集団でも、B 細胞サブセットのほとんどで細胞数減少に対するベリムマブ 200 mg-sc の効果が認められ、全体集団と一致した傾向が認められた。

**安全性**

BEL112341 試験の日本人集団では、全体集団と同様にベリムマブの良好な忍容性が確認された。また、BEL113750 試験で得られた成績も同様であり、日本人の SLE 患者に対するベリムマブの安全性に民族差は認められなかった。

**薬物動態**

BEL112341 試験でベリムマブ 200 mg を週 1 回皮下に反復投与したときの薬物動態を検討した結果、全体集団の投与 112 日目及び 168 日目の血清中ベリムマブ濃度（平均値）は、それぞれ 104.5 µg/mL 及び 106.5 µg/mL であり、投与 16 週目までには定常状態に達していると考えられた。日本人集団での血清中ベリムマブ濃度（平均値）は、投与 112 日目までは、全体集団と比べてやや高い傾向がみられたが、投与 112 日目以降は全体集団と同程度であった。したがって、ベリムマブ 200 mg を週 1 回皮下に反復投与したときの日本人及び外国人 SLE 患者の血清中ベリムマブ濃度には顕著な差はないと考えられた。

### 2.7.3.4.2.2. 日本人 SLE 患者にベリムマブ 200 mg を皮下投与した時の有効性の考察

BEL112341 試験では、標準治療に加えてベリムマブ 200 mg を毎週皮下投与することにより、プラセボに比べてベリムマブ 200 mg による有意な疾患活動性の低下効果、重度の SLE flare の発現ハザードの低下効果が確認された。また、ステロイド減量効果を有することも確認され、ベリムマブ 10 mg/kg を 4 週間毎に静脈内投与した時（BEL110751 試験及び BEL110752 試験）の有効性と一致した成績が得られた。

日本人集団では、有効性の主要評価項目である 52 週時の SRI レスポンダー率は、ベリムマブ 200 mg-sc 群と比べてプラセボ sc 群で高かったが、層別因子で調整したオッズ比（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。プラセボ sc 群で高い SRI レスポンダー率（52 週時）を示した要因として、日本人症例が 29 例と少数例であり、国毎に層別化されなかったことに伴いベースライン時の SELENA SLEDAI スコアに両群間での不均衡が認められ、高い SELENASLEDAI スコアを有する被験者がプラセボ sc 群に偏っていたことが考えられた。重度の SLE flare のハザードの低下、ステロイド減量効果については、日本人集団の症例数が少なかったため、評価は困難であった。しかし、ベリムマブの治療効果をより高い精度・確度で評価できると考えられる SRI7 及び SRI8 レスポンス（SELENA SLEDAI の改善幅：7 点及び 8 点）では、日本人集団でのベリムマブの臨床的ベネフィットが期待できる結果が得られた。また、ベリムマブ 200 mg の皮下投与によって、バイオマーカー（抗 dsDNA 抗体価、補体値）における明らかな改善効果が全体集団と同様に日本人集団でも確認された。

日本人症例数は少なく限られていたが、日本を含むアジア、その他の計 5 つの地域の部分集団解析では、主要評価項目（52 週時の SRI レスポンダー率）、重度の SLE flare のハザード及びステロイド減量に関する重要な副次評価項目で、全体集団との一貫性が確認され、いずれの地域においてもベリムマブ 200 mg の効果が示唆された。

一方、静脈内投与の BEL113750 試験では、全体集団（北東アジア人）で、主要有効性評価項目の 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。日本人集団でも、52 週時の SRI レスポンダー率はプラセボ iv 群（25.0%）と比べてベリムマブ 10 mg/kg-iv 群（46.2%）の方が高く、全体集団との一貫性が確認された。また、重要な副次評価項目でも、全体集団で、重度 SLE flare のハザード低下、ステロイド減量に対するベリムマブの統計学的に有意な効果が確認され、日本人集団でも全体集団との一貫性が示された。これらの BEL113750 試験の成績は、BEL112341 試験、BEL110751 試験及び BEL110752 試験と一致した。以上のことから、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も考え合わせると、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は、全体集団と同様に期待できると考えられた。

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

### 2.7.3.5. 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 の発現リスクを低減させ、また、血清学的異常値の改善効果（抗 dsDNA 抗体値の減少、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（2.7.3.3.2.1.1.7.）。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（2.7.3.3.2.1.10.）。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。

### 2.7.3.6. 付録

2.7.3.6.1. 臨床的有効性及び安全性試験の要約

2.7.3.6.2. 主要な有効性試験の結果の要約

2.7.3.6.3. 本文中に含めない有効性結果（BEL112341 試験、二重盲検期）

2.7.3.6.4. 本文中に含めない有効性結果（BEL110751、BEL110752、BEL113750 試験）

2.7.3.6.5. バイオマーカーのベースラインからの変化

2.7.3.6.6. 被験者数が日本と同等以上の参加国における主要及び副次評価項目の結果（BEL112341 試験）

2.7.3.6.7. 本文中に含めない有効性結果（BEL112341 試験、オープンラベル期）

### 2.7.4 の略号等一覧

| 略号 | 内容 |
|---|---|
| aCL 抗体 | 抗カルジオリピン抗体 |
| 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 |
| ALP | アルカリホスファターゼ |
| ALT | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| ANA | 抗核抗体 |
| AST | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| BILAG | British Isles Lupus Assessment Group |
| BLyS | B リンパ球刺激因子 |
| BMI | Body mass index |
| BPR | BENLYSTA Pregnancy Registry |
| CMQ | Customized MedDRA Query |
| CRD 試験 | 反復投与対照試験 |
| CRF | 症例報告書 |
| CSR | 総括報告書 |
| C-SSRS | コロンビア自殺評価スケール |
| DB | 二重盲検期 |
| DMID | Division of Microbiology and Infectious Diseases |
| 抗 dsDNA 抗体 | 抗 2 本鎖 DNA 抗体 |
| GSK | GlaxoSmithKline |
| SRT | 安全性評価チーム |
| γ-GTP | γ-グルタミルトランスフェラーゼ |
| HMG-CoA | ヒドロキシメチルグルタリル CoA |
| ICH | 日米 EU 医薬品規制調和国際会議 |
| 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 |
| IU | 国際単位 |
| IV | 静脈内投与 |
| IV-CRD 試験 | 静脈内反復投与対照試験 |
| IV-LTC 試験 | 静脈内長期継続投与試験 |
| 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 |
| LLN | 基準値下限 |
| LOQ | 定量下限 |
| MedDRA | ICH 国際医薬用語集 |
| MITT | Modified Intention-to-Treat |
| NA | Not Available |
| NIH | National Institutes of Health |
| NSAID | 非ステロイド性抗炎症薬 |
| PFS | プレフィルドシリンジ製剤 |
| PGA | 医師による全般的評価 |
| PK | 薬物動態 |
| PML | 進行性多巣性白質脳症 |
| PT | 基本語 |

| 略号 | 内容 |
|---|---|
| QT | QT 間隔 |
| QTc | 補正 QT 間隔 |
| SC | 皮下投与 |
| IV/SC-CRD | 静脈内反復投与対照試験と BEL112341 試験を併合した試験 |
| SD | 標準偏差 |
| SELENA SLEDAI | Safety of Estrogen 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 |
| SLICC 障害指数 | Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index |
| 抗 Sm 抗体 | 抗 Smith 抗体 |
| SMQ | MedDRA 標準検索式 |
| SOC | 器官別大分類 |
| ULN | 基準値上限 |
| VAS | 視覚的評価スケール |

## 2.7.4. 臨床的安全性

### 2.7.4.1. 医薬品への曝露

#### 2.7.4.1.1. 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

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）及び 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（IV-CRD 試験）。更に、オートインジェクター製剤（AI）を用いて SLE 患者が自己皮下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、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が、SLE 患者にベリムマブ 10 mg/kg を 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。

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。

なお、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）における安全性の結果については 2.7.4.2.1.6.に集約して示す。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）については、2.7.4.2.1.7.並びに 2.7.4.2.1.8.に簡潔に示した。

#### 2.7.4.1.1.1. ベリムマブ皮下投与時の安全性を検討した臨床試験

SLE 患者におけるベリムマブの安全性を検討した試験は以下の通りである。本項ではこれらの試験の結果に基づきベリムマブを皮下投与したときの安全性を評価した。

**反復投与対照試験（CRD 試験）**

【BEL112341 試験（PFS を使用した皮下投与試験）】

- 日本を含む約 30 ヵ国で SLE 患者を対象にベリムマブ 200 mg 又はプラセボを週 1 回皮下投与したときの安全性及び有効性を評価した第 III 相、プラセボ対照、反復投与試験。52 週間の二重盲検期とその後に続く 6 ヵ月間のオープンラベル期からなる試験。

BEL112341 試験では PFS を用いてベリムマブ皮下投与時の安全性を評価した。

【静脈内反復投与対照試験（IV-CRD 試験）】

- BEL110751 試験及び BEL110752 試験：SLE 患者を対象にベリムマブを静脈内投与したときの有効性及び安全性を評価したプラセボ対照、反復投与、第 III 相試験。ベリムマブ 1 mg/kg、10 mg/kg 又はプラセボを 2 週間ごとに 3 回投与後、4 週間ごとに投与した。試験期間は、BEL110751 試験が 76 週間、BEL110752 試験が 52 週間であった。
- LBSL02 試験：SLE 患者を対象にベリムマブを静脈内投与したときの有効性及び安全性を評価した第 II 相、プラセボ対照、反復投与試験。ベリムマブ 1 mg/kg、4 mg/kg、10 mg/kg 又はプラセボを 2 週間ごとに 3 回投与後、4 週間ごとに投与した。52 週間（治療期）及び 24 週間（継続投与期）からなる。

**AI を使用した皮下投与試験**

- 200339 試験：AI を用いて、SLE 患者自身がベリムマブ（200 mg）を週 1 回 8 週間皮下投与したときの適切性、操作性及び信頼性を評価した第 IIb 相試験

**北東アジアで実施した静脈内投与試験**

- BEL113750 試験：日本、韓国及び中国の SLE 患者を対象としてベリムマブ静脈内投与の有効性及び安全性を評価することを目的とした第 III 相試験
- BEL114333 試験：BEL113750 試験の二重盲検期（52 週時まで）で満足な反応が得られた被験者のうち、日本及び韓国の被験者を対象としてベリムマブの静脈内投与を継続する第 III 相長期継続投与試験。中国の被験者は BEL113750 試験のオープンラベル期に移行してベリムマブの投与を継続した。なお、BEL114333 試験にはベリムマブ皮下投与の BEL112341 試験を完了した日本の被験者も移行した。

BEL113750 試験については、全体集団（北東アジア人）及び日本人集団（日本の医療機関で組み入れられた被験者）の安全性の結果を集約して記載する（2.7.4.2.1.6.）。

また、BEL113750 試験（オープンラベル期）と BEL114333 試験は現時点で総括報告書が作成されていない。そのため、2016 年 3 月 8 日までにこれらの試験で報告された重篤な有害事象及び妊婦使用例について、安全性データベースのデータ（両試験の併合データ）を元に簡潔に記載する（2.7.4.2.1.7.）。

**静脈内長期継続投与試験（IV-LTC 試験）**

- BEL112626 試験：LBSL02 試験で満足な反応が得られた被験者を対象としてベリムマブの静脈内投与を継続する第 II 相長期継続投与試験。
- BEL112233 試験及び BEL112234 試験：BEL110751 試験又は BEL110752 試験を満足な結果で完了した被験者を対象としてベリムマブの静脈内投与を継続する第 III 相長期継続投与試験。BEL110751 試験又は BEL110752 試験を完了した被験者のうち、米国の被験者は BEL112233 試験に、米国以外の被験者は BEL112234 試験に移行した。また、BEL112234 試験には、ベリムマブ皮下投与の BEL112232 試験（旧番号：HGS1006-C1070）のメキシコの被験者も移行した。

これら 3 試験について [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にデータカットオフし、中間集計を行った。本概要ではこれら 3 試験の安全性データを併合した結果（IV-LTC 試験）を記載する（2.7.4.2.1.8.）。

SLE 患者に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 2.7.4.1-1 に示す。

**その他の試験**

- BEL114448 試験（旧番号：HGS1006-C1105）、BEL116119 試験、BEL117100 試験：健康被験者を対象とした第 I 相試験。BEL114448 及び BEL116119 試験では、静脈内投与及び皮下投与の両投与経路を評価した。BEL114448 試験はベリムマブを単回及び反復投与（週 1 回、4 週間）し、BEL116119 試験は 200 mg を単回投与した。BEL117100 試験は薬物動態（PK）を検討したブリッジング試験で、PFS 又は AI を用いてベリムマブ 200 mg を単回皮下投与した。第 I 相試験における安全性については、2.7.4.2.1.9.に簡潔に示す。

**表 2.7.4.1-1　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<br>実施国<br>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]<br>登録／完了／実施中 | 試験の進行状況 |
|---|---|---|---|---|
| 皮下投与（PFS）の試験 | | | | |
| BEL112341<br>（旧番号：HGS1006-C1115）<br>北米、中南米、欧州、アジア（日本含む）<br><br>評価 | 第 III 相<br>多施設共同<br>無作為化<br>プラセボ対照<br>二重盲検<br>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<br>200 mg 群<br>556/463/－<br>プラセボ sc 群<br>280/214/－<br>オープンラベル期<br>200 mg-sc－<br>200 mg-sc 群<br>456/434/－<br>プラセボ sc－<br>200 mg-sc 群<br>206/191/－ | 完了 |
| 皮下投与（AI）の試験 | | | | |
| 200339<br>米国<br><br>評価 | 第 IIb 相<br>多施設共同<br>非無作為化<br>非対照<br>非盲検<br>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<br>米国、カナダ<br><br>評価 | 第 II 相<br>多施設共同<br>プラセボ対照<br>無作為化<br>二重盲検<br>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。<br>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<br>1 mg/kg-iv 群<br>114/87/－<br>4 mg/kg-iv 群<br>111/94/－<br>10 mg/kg-iv 群<br>111/90/－<br>プラセボ iv 群<br>113/93/－<br>継続投与期<br>345/321/－ | 完了 |
| BEL110751<br>（旧番号：HGS1006-C1056）<br>欧州、北米、ラテンアメリカ<br><br>評価 | 第 III 相<br>多施設共同<br>無作為化<br>プラセボ対照<br>二重盲検<br>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<br>1 mg/kg-iv 群<br>271/216/－<br>10 mg/kg-iv 群<br>273/209/－<br>プラセボ iv 群<br>275/205/－<br>76 週時<br>1 mg/kg-iv 群<br>271/199/－<br>10 mg/kg-iv 群<br>273/191/－<br>プラセボ iv 群<br>275/186/－ | 完了 |

| 試験番号<br>実施国<br>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]<br>登録／完了／実施中 | 試験の進行状況 |
|---|---|---|---|---|
| BEL110752<br>（旧番号：HGS1006-C1057）<br>アジア太平洋地域、ラテンアメリカ、東欧<br><br>評価 | 第 III 相<br>多施設共同<br>無作為化<br>プラセボ対照<br>二重盲検<br>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<br>288/240/－<br>10 mg/kg-iv 群<br>290/241/－<br>プラセボ iv 群<br>287/226/－ | 完了 |
| BEL113750<br>（二重盲検期）<br>日本、韓国及び中国<br><br>評価 | 第 III 相<br>多施設共同<br>無作為化<br>プラセボ対照<br>二重盲検<br>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<br>470/388/－<br>プラセボ iv 群<br>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<br>日本、韓国及び中国<br><br>評価 | 第 III 相<br>多施設共同<br>非無作為化<br>非対照<br>非盲検<br>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<br>[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ |
| BEL112626<br>（旧番号：LBSL99）<br>米国、カナダ<br><br>参考 | 第 IIb 相<br>多施設共同<br>非無作為化<br>非対照<br>非盲検<br>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<br>296/－/130<br>完了時<br>296/96/－ | 完了 |
| BEL112233<br>（旧番号：HGS1006-C1066）<br>米国<br><br>参考 | 第 IIIb 相<br>多施設共同<br>非無作為化<br>非対照<br>非盲検<br>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<br>268/－/170<br>完了時<br>268/140/－ | 完了 |
| BEL112234<br>（旧番号：HGS1006-C1074）<br>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<br><br>参考 | 第 IIIb 相<br>多施設共同<br>非無作為化<br>非対照<br>非盲検<br>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<br>[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。

#### 2.7.4.1.1.2. 安全性の評価方法

##### 2.7.4.1.1.2.1. 解析対象集団

CRD 試験のうち、BEL112341 試験の安全性の解析は、無作為化され治験薬の投与を 1 回以上受けた全ての被験者を対象とした［Intention-to-treat（ITT）集団］。解析は、割り付けられた治療を受けたかどうかに関わらず無作為化された群に基づき行った。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み入れら

れ、治験薬の投与を 1 回以上受けた全ての被験者を対象とした［Modified Intention-to-Treat（MITT）集団］。解析は、被験者が実際に受けた治療ではなく、計画された治療に基づき行った。

200339 試験の安全性の解析は、治験薬の投与を 1 回以上受けた全ての被験者を対象とした ITT 集団とした。

#### 2.7.4.1.1.2.2. 試験方法

ベリムマブを皮下投与したときの安全性を評価した皮下投与試験及び安全性の評価を補完するために用いた静脈内投与試験の試験デザインを含む試験方法を 2.7.3.1.1.及び LBSL02 については m2.7.6. LBSL02 試験に示した。

#### 2.7.4.1.1.2.3. 安全性評価における併合方法及びデータの表示

ベリムマブを皮下投与したときの安全性評価における試験の併合方法及び各試験のデータの表示について以下に示す。

##### 2.7.4.1.1.2.3.1. BEL112341 試験

BEL112341 試験の二重盲検期は、52 週間の安全性のデータをプラセボ群（プラセボ sc 群）とベリムマブ 200 mg 皮下投与群（200 mg-sc 群）とで対比して示す。また、全体集団及び日本人集団の安全性の結果についても記載する。BEL112341 試験のオープンラベル期は、二重盲検期から 6 ヵ月間のオープンラベル期に移行した被験者の安全性のデータを、プラセボ群からベリムマブ 200 mg 群（プラセボ sc－200 mg-sc 群）とベリムマブ 200 mg 群からベリムマブ 200 mg 群（200 mg-sc－200 mg-sc 群）とで対比して示す。また、全体集団及び日本人集団の安全性の結果についても記載する。なお、オープンラベル期における各投与群のベースライン値は、ベリムマブの初回投与前の値とした。すなわちプラセボ sc－200 mg-sc 群は二重盲検期の 52 週時の値とし、200 mg-sc－200 mg-sc 群は二重盲検期の Day 0 の値とした。

##### 2.7.4.1.1.2.3.2. CRD 試験

CRD 試験には、BEL112341 試験（二重盲検期）、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。各試験の安全性のデータはプラセボ群とベリムマブ群で対比して示す。

LBSL02 試験、BEL110751 試験、BEL110752 試験の安全性の評価において 10 倍の用量範囲で用量依存性がみられなかったことから、IV-CRD 試験のデータは、原則、プラセボ群又はベリムマブの 3 用量（1、4 及び 10 mg/kg）を併合した結果を示す。10 mg/kg 静脈内投与したときの安全性データは、注目すべき有害事象等に限定して記載した。

ベリムマブ 200 mg 皮下投与群（200 mg-sc 群）とベリムマブ 10 mg/kg 静脈内投与群（10 mg/kg-iv 群）の安全性プロファイルを比較するために、有害事象の概略、器官別大分類（SOC）別の有害事象、よく見られた有害事象、重篤な有害事象、注目すべき有害事象については、200 mg-sc 群、10 mg/kg-iv 群と各々のプラセボ群との比較も示した。

CRD 試験の安全性データには、52 週時までのデータ及び 8 週フォローアップ時までのデータ（二重盲検期の試験中止例又はオープンラベル期に移行しなかった被験者が対象）が含まれている。なお、BEL110751 試験は試験期間が 76 週間のため、注目すべき有害事象及び死亡を含む重篤な有害事象については、BEL110751 試験の 76 週時（二重盲検期の試験中止例又はオープンラベルのベリムマブ静脈内投与長期継続試験に移行しなかった被験者は 8 週フォローアップ時）までのデータ（IV-CRD 試験：76 週）を含めた結果についても示す。

#### 2.7.4.1.1.2.3.3. 200339 試験

200339 試験は、SLE 患者を対象として AI を用いて自己皮下注射したときの単群（200 mg-sc 群）の安全性データを示す。

### 2.7.4.1.1.2.4. 安全性の評価

#### 2.7.4.1.1.2.4.1. 有害事象

有害事象とは、治験薬が投与された際に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとであり、治療開始前には認められなかった、又は治療前の状態よりも悪化した事象と定義した。

有害事象と治験薬との因果関係は治験責任医師が Definitely Related（関連あり）、Probably Related（多分関連あり）、Possibly Related（関連あるかもしれない）、Probably Not Related（多分関連なし）、Not Related（関連なし）の 5 段階で判定し、関連あり、多分関連あり、関連あるかもしれないの 3 つを因果関係ありと定義した。200339 試験及び BEL113750 試験では、治験薬の投与により事象が引き起こされたと考えられる合理的な可能性はあるか否かにより、治験責任医師が 2 段階（はい、いいえ）で判断し、「はい」を治験薬との因果関係がある有害事象として集計した。

有害事象の重症度は、Adverse Event Severity Grading Table[1]に基づき、軽度（Grade 1）、中等度（Grade 2）、重度（Grade 3）、生命を脅かす（Grade 4）の 4 段階で判定した。死亡に至った有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象についての要約も行った。

有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いてコーディングし、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に要約した。各試験及び併合解析で用いた MedDRA のバージョンを表 2.7.4.1-2 に示す。BEL112341 試験（二重盲検期）の安全性データは、MedDRAver.17.1 を用いてコーディングした。IV-CRD 試験の安全性データは MedDRA ver.12.0 でコーディングしていたが、BEL112341 試験と併合するために MedDRA ver.17.1 でコーディングし直した。

[1]米国 National Institutes of Health（NIH）の Division of Microbiology and Infectious Diseases（DMID）が作成した Adult Toxicity Tables（2001 年版）を改変。

**表 2.7.4.1-2　各試験及び併合解析で用いた MedDRA のバージョン**

| 試験 | MedDRA バージョン | 併合試験の MedDRA バージョン |
|---|---|---|
| BEL112341 試験（二重盲検期） | ver.17.1 | ver.17.1 |
| BEL110751 試験 | ver.12.0 | |
| BEL110752 試験 | ver.12.0 | |
| LBSL02 試験 | ver.12.0 | |
| BEL112341 試験（オープンラベル期） | ver.18.0 | － |
| 200339 試験 | ver.17.1 | － |
| BEL113750（二重盲検期） | Ver.18.1 | － |
| BEL113750（オープンラベル期） | － | Ver.18.1 |
| BEL114333 | － | |
| BEL112626（中間解析） | Ver.17.1 | Ver.17.1 |
| BEL112234 | Ver.17.0 | |
| BEL112233（中間解析） | Ver.17.0 | |
| BEL112233（最終解析） | Ver.17.1 | － |
| BEL112626（最終解析） | Ver.18.1 | － |

CRD 試験は、年齢（65 歳未満と 65 歳以上）、性別、人種及び地域別に有害事象のサブグループ解析を行った。また、補体価［C3／C4 のいずれかが低値かつ抗 2 本鎖 DNA 抗体（抗 dsDNA 抗体）30 IU/mL 以上 vs それ以外］でのサブグループ解析を実施した。

被験者が同じ有害事象を複数回発現した場合、因果関係、重症度、重篤性等については、最悪のカテゴリーで 1 回のみカウントした。

BEL110751 試験及び BEL110752 試験で、注目すべき有害事象と設定された事象を、BEL112341 試験においても注目すべき有害事象と予め定義し検討した。注目すべき有害事象は、悪性新生物、注射／注入後全身性反応、感染症、うつ病及び自殺／自傷、死亡と事前に規定した。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。

GlaxoSmithKline (GSK)の安全性評価チーム（SRT）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 SRT 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。

#### 2.7.4.1.1.2.4.2.　コロンビア自殺評価スケール

BEL112341 試験ではコロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）により自殺の評価を行った。

#### 2.7.4.1.1.2.4.3.　臨床検査値

血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査のデータを投与群ごとに要約した。二重盲検期は治験薬の初回投与前の直前の検査値をベースライン値とした。シフトテーブルでは、ベースライン値と投与後来院時の測定値が 1 個以上得られている検査値のみを解析した。最大グレードは投与後のデータで評価した。

臨床検査値の重症度は、Adverse Event Severity Grading Tables を用いて判定した。シフトテーブルは、ベースラインから 2 グレード以上悪化した臨床検査値を記載した。重症度の定義がない臨床検査項目は、基準値超又は基準値未満への変化をまとめた。カリウム、グルコース、カルシウム及びアルブミンの 4 検査項目は、測定値の増加及び減少の両方向の毒性が認められ、いずれも毒性の名称別に示した。

検査項目は、記述統計量を用いて来院ごとに要約した。免疫グロブリン［CRD 試験における免疫グロブリン G（IgG）、免疫グロブリン A（IgA）及び免疫グロブリン M（IgM）］の記述統計量、数値の変化及び最大グレードの評価も行った。

#### 2.7.4.1.1.2.4.4. バイタルサイン

CRD 試験及び 200339 試験では、収縮期血圧、拡張期血圧、体重について評価した。

#### 2.7.4.1.1.2.4.5. 免疫原性

免疫原性の結果を「陰性」、「持続性の陽性」、「一過性の陽性」に分類し、要約した。持続性の陽性とは、免疫原性の陽性反応が 2 回以上連続して得られるか、もしくは最終評価時に 1 回陽性が得られた場合と定義した。一過性の陽性とは、最終評価時以外に免疫原性の陽性反応が 1 回のみ得られた場合と定義した。

#### 2.7.4.1.1.2.4.6. 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、誤動作

BEL112341 試験では PFS を用い、200339 試験では AI を用いてベリムマブ又はプラセボを皮下投与した。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及び誤動作の情報収集を治験実施計画書に規定し収集した。BEL112341 試験ではそれらの情報の収集は治験実施計画書で規定しなかった。皮下投与試験では、被験者から報告された PFS 及び AI の不具合は所定の報告用紙を用いて依頼者へ報告することを実施医療機関に義務づけ、PFS 又は AI とともに治験依頼者に送付された。

PFS 又は AI の不具合情報は、医療機器の事故及び不具合の基準に沿ってレトロスペクティブに評価した。また、試験依頼者の医師が重篤な有害事象を調査して、医療機器に関連した事故又は事故につながるおそれのある不具合の可能性によるものかどうかを確認した。

### 2.7.4.1.2. 全般的な曝露状況

#### 2.7.4.1.2.1. 被験者の内訳

##### 2.7.4.1.2.1.1. BEL112341 試験

**二重盲検期（52 週）**

BEL112341 試験の二重盲検期（52 週）における被験者の内訳を表 2.7.4.1-3 に示す。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（ITT 集団）。

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 2.7.4.1-3　被験者の内訳：52 週（BEL112341 試験、ITT 集団）**

| | プラセボ sc 群<br>N=280<br>n (%) | 200 mg-sc 群<br>N=556<br>n (%) | 合計<br>N=836<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| 52 週間の二重盲検期完了 | 214 (76.4) | 463 (83.3) | 677 (81.0) |
| 52 週間の二重盲検期完了前に試験中止 | 66 (23.6) | 93 (16.7) | 159 (19.0) |
| 有害事象 | 25 (8.9) | 40 (7.2) | 65 (7.8) |
| 被験者の希望 | 15 (5.4) | 12 (2.2) | 27 (3.2) |
| 病勢進行／有効性欠如 | 10 (3.6) | 15 (2.7) | 25 (3.0) |
| その他 | 4 (1.4)[1] | 14 (2.5)[1] | 18 (2.2) |
| 追跡不能 | 2 (0.7) | 6 (1.1) | 8 (1.0) |
| 治験実施計画書からの逸脱 | 3 (1.1) | 4 (0.7) | 7 (0.8) |
| 治験責任医師による判断 | 5 (1.8) | 1 (0.2) | 6 (0.7) |
| 服薬不遵守 | 2 (0.7) | 1 (0.2) | 3 (0.4) |

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 1.4, Listing 1.3
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。

**日本人集団**

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（表 2.7.4.1-4）。全体集団の 839 例は 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 群に多く割付けられた。なお、日本で組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 2.7.4.1-4　　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, Listing 1.3
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被験者の内訳を表 2.7.4.1-5 に示す。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 例を対象とした（ITT 集団）。二重盲検期からオープンラベル期へ移行した被験者の内訳は、プラセボ sc－200 mg-sc 群が 206 例、200 mg-sc－200 mg-sc 群が 456 例であった。

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。

**表 2.7.4.1-5　被験者の内訳：オープンラベル期（BEL112341 試験、ITT 集団）**

| | 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 | 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 | 15 (7.3) | 22 (4.8) | 37 (5.6) |
| 有害事象 | 5 (2.4) | 13 (2.9) | 18 (2.7) |
| その他 [1] | 4 (1.9) | 3 (0.7) | 7 (1.1) |
| 被験者の希望 | 4 (1.9) | 1 (0.2) | 5 (0.8) |
| 病勢進行／有効性欠如 | 1 (0.5) | 3 (0.7) | 4 (0.6) |
| 追跡不能 | 1 (0.5) | 1 (0.2) | 2 (0.3) |
| 治験実施計画書からの逸脱 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 治験責任医師による判断 | 0 | 0 | 0 |

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 11.1, Listing 11.1
注：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）。
1. プラセボ sc－200 mg-sc 群 3 例（1.5%）、200 mg-sc－200 mg-sc 群 1 例（0.2%）の合計 4 例（0.6%）は妊娠のため中止した。

**日本人集団（オープンラベル期）**

BEL112341 試験の二重盲検期を完了した日本人 26 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 2.7.4.1-6）。二重盲検期からオープンラベル期へ移行した日本人は 26 例であり、その内訳は、プラセボ sc－200 mg-sc 群 16 例、200 mg-sc－200 mg-sc 群 10 例であった。

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 2.7.4.1-6　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, Listing 11.1
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%)の合計 4 例（0.6%）は妊娠のため中止した。

#### 2.7.4.1.2.1.2.　CRD 試験

CRD 試験の安全性の解析は、無作為化され、治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者で、BEL112341 試験の 836 例の ITT 集団及び IV-CRD 試験の 2133 例の MITT 集団の合計 2969 例を対象とした。68%（2014/2969 例）がベリムマブ iv+sc 併合群の被験者で、その内訳は 200 mg-sc 群 556 例、ベリムマブ iv 併合群（1、4、10 mg/kg）1458 例で、そのうち 10 mg/kg-iv 群は 674 例であった。プラセボ iv 群は 675 例であった。

同じ条件で比較するため、IV/SC-CRD 試験は 52 週間の二重盲検期の安全性データを示した。

CRD 試験における被験者の内訳（52 週）を表 2.7.4.1-7 示す。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。

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 2.7.4.1-7　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

#### 2.7.4.1.2.1.3.　200339 試験

200339 試験における被験者の内訳（8 週）を表 2.7.4.1-8 に示す。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 2.7.4.1-8　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

#### 2.7.4.1.2.2.　治験薬の曝露

#### 2.7.4.1.2.2.1.　BEL112341 試験

**二重盲検期（52 週）**

BEL112341 試験の二重盲検期（52 週）における治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1-9 に示す。治験薬の曝露状況（52 週）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服薬を遵守した。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　治験薬の曝露状況：52 週（BEL112341 試験、ITT 集団）**

| | プラセボ sc 群<br>N=280 | 200 mg-sc 群<br>N=556 | 合計<br>N=836 |
|---|---|---|---|
| 曝露期間（日）[1] | | | |
| n | 280 | 556 | 836 |
| 平均値（SD） | 318.5 (95.38) | 329.9 (84.57) | 326.1 (88.44) |
| 中央値 | 364.0 | 364.0 | 364.0 |
| （範囲） | (7, 391) | (7, 378) | (7, 391) |
| 投与回数、n (%) | | | |
| 1～12 回 | 15 (5.4) | 28 (5.0) | 43 (5.1) |
| 13～24 回 | 21 (7.5) | 24 (4.3) | 45 (5.4) |
| 25～36 回 | 14 (5.0) | 26 (4.7) | 40 (4.8) |
| 37～51 回 | 75 (26.8) | 156 (28.1) | 231 (27.6) |
| 51 回超 | 155 (55.4) | 322 (57.9) | 477 (57.1) |
| 服薬遵守率 [2] | | | |
| n | 280 | 556 | 836 |
| 平均値（SD） | 96.35 (9.749) | 96.42 (9.368) | 96.39 (9.491) |
| 中央値 | 100.00 | 100.00 | 100.00 |
| （範囲） | (25.0, 100.0) | (25.0, 100.0) | (25.0, 100.0) |

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 1.29
1. 曝露期間（日）は最終投与日－初回投与日＋7
2. 遵守率率 ＝100×（処方数－未投与数）／処方数

**日本人集団**

BEL112341 試験の日本人集団及び全体集団における治験薬の曝露状況（52 週）を表 2.7.4.1-10 に示す。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。投与回数は、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。服薬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　治験薬の曝露状況：**
**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 | 200 mg-sc 群 N=13 | 合計 N=29 | プラセボ sc 群 N=280 | 200 mg-sc 群 N=556 | 合計 N=836 |
| 曝露期間（日）[1], n | 16 | 13 | 29 | 280 | 556 | 836 |
| 平均値（SD） | 364.1 (0.34) | 323.8 (80.26) | 346.1 (56.36) | 318.5 (95.38) | 329.9 (84.57) | 326.1 (88.44) |
| 中央値（範囲） | 364.0 (364, 365) | 364.0 (133, 365) | 364.0 (133, 365) | 364.0 (7, 391) | 364.0 (7, 378) | 364.0 (7, 391) |
| 投与回数, n(%) | | | | | | |
| 1～12 回 | 0 | 0 | 0 | 15 (5.4) | 28 (5.0) | 43 (5.1) |
| 13～24 回 | 0 | 1 (7.7) | 1 (3.4) | 21 (7.5) | 24 (4.3) | 45 (5.4) |
| 25～36 回 | 0 | 2 (15.4) | 2 (6.9) | 14 (5.0) | 26 (4.7) | 40 (4.8) |
| 37～51 回 | 5 (31.3) | 4 (30.8) | 9 (31.0) | 75 (26.8) | 156 (28.1) | 231 (27.6) |
| 51 回超 | 11 (68.8) | 6 (46.2) | 17 (58.6) | 155 (55.4) | 322 (57.9) | 477 (57.1) |
| 投与回数, n | 16 | 13 | 29 | 280 | 556 | 836 |
| 平均値（SD） | 51.6 (0.62) | 45.7 (11.29) | 49.0 (7.99) | 44.8 (13.61) | 46.4 (12.16) | 45.9 (12.68) |
| 中央値（範囲） | 52.0 (50, 52) | 51.0 (19, 52) | 52.0 (19, 52) | 52.0 (1, 52) | 52.0 (1, 52) | 52.0 (1, 52) |
| 服薬遵守率 [2], n | 16 | 13 | 29 | 280 | 556 | 836 |
| 平均値（SD） | 99.29 (1.176) | 95.39 (10.463) | 97.54 (7.180) | 96.35 (9.749) | 96.42 (9.368) | 96.39 (9.491) |
| 中央値 | 100.00 | 98.10 | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 100.00 |
| 範囲 | (96.2, 100.0) | (61.3, 100.0) | (61.3, 100.0) | (25.0, 100.0) | (25.0, 100.0) | (25.0, 100.0) |

Data Source: BEL112341 (Japan) Table 1001.29, BEL112341 CSR (DB) Table 1.29
注: 全ての患者は標準的な SLE 治療を受けていた。
1. 皮下投与試験では、1 週間毎の投与のため、曝露期間は最終投与日－初回投与日＋7 日として計算した。
曝露期間の計算には年、月、日ともすべて記載されている日付のみを使用した。投与しなかった回の有無にかかわらず、初回と最終の投与日を用いた。
2. 服薬遵守率=100×（投与する予定であった被験者数－投与を受けなかった被験者数）／投与する予定であった被験者数

## オープンラベル期

BEL112341 試験のオープンラベル期における治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1-11 に示す。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%）。服薬遵守率の平均値は、プラセボ sc－200 mg-sc 群 96.91%、200 mg-sc－200 mg-sc 群 97.61%であった。

**表 2.7.4.1-11　治験薬の曝露状況：オープンラベル期（BEL112341 試験、ITT 集団）**

| | プラセボ sc－200 mg-sc 群 N=206 | 200 mg-sc－200 mg-sc 群 N=456 | 合計 N=662 |
|---|---|---|---|
| 曝露期間 (日)[1] | | | |
| n | 206 | 456 | 662 |
| 平均値 (SD) | 161.1 (29.55) | 163.7 (22.89) | 162.9 (25.16) |
| 中央値 | 168.0 | 168.0 | 168.0 |
| (範囲) | (7, 185) | (14, 192) | (7, 192) |
| 投与回数、n (%) | | | |
| 1～12 回 | 10 (4.9) | 15 (3.3) | 25 (3.8) |
| 13～23 回 | 34 (16.5) | 85 (18.6) | 119 (18.0) |
| 23 回超 | 162 (78.6) | 356 (78.1) | 518 (78.2) |
| 服薬遵守率 [2] | | | |
| n | 206 | 456 | 662 |
| 平均値 (SD) | 96.91 (11.967) | 97.61 (7.637) | 97.39 (9.201) |
| 中央値 | 100.00 | 100.00 | 100.00 |
| (範囲) | (8.3, 100.0) | (15.0, 100.0) | (8.3, 100.0) |

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 11.5
1. 曝露期間（日）は最終投与日－初回投与日＋7
2. 遵守率 ＝100×（処方数－未投与数）／処方数

**日本人集団（オープンラベル期）**

BEL112341 試験のオープンラベル期における日本人の治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1-12 に示す。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（範囲）は、プラセボ sc－200 mg-sc 群が 168.0 日（167～175 日）、200 mg-sc－200 mg-sc 群が 168.0 日（166～170 日）であった。両群共に服薬遵守率は高かった（97.75%）。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。

**表 2.7.4.1-12　治験薬の曝露状況：**
**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 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ sc－200 mg-sc 群 N=16 | 200 mg-sc－200 mg-sc 群 N=10 | 合計 N=26 | プラセボ sc－200 mg-sc 群 N=206 | 200 mg-sc－200 mg-sc 群 N=456 | 合計 N=662 |
| 曝露期間（日）[1], n | 16 | 10 | 26 | 206 | 456 | 662 |
| 平均値（SD） | 168.6 (1.82) | 167.9 (1.20) | 168.3 (1.62) | 161.1 (29.55) | 163.7 (22.89) | 162.9 (25.16) |
| 中央値（範囲） | 168.0 (167, 175) | 168.0 (166, 170) | 168.0 (166, 175) | 168.0 (7, 185) | 168.0 (14, 192) | 168.0 (7, 192) |
| 投与回数, n (%) | | | | | | |
| 1～12 回 | 0 | 0 | 0 | 10 (4.9) | 15 (3.3) | 25 (3.8) |
| 13～23 回 | 3 (18.8) | 6 (60.0) | 9 (34.6) | 34 (16.5) | 85 (18.6) | 119 (18.0) |
| 23 回超 | 13 (81.3) | 4 (40.0) | 17 (65.4) | 162 (78.6) | 356 (78.1) | 518 (78.2) |
| 投与回数, n | 16 | 10 | 26 | 206 | 456 | 662 |
| 平均値（SD） | 23.8 (0.58) | 23.1 (1.20) | 23.5 (0.91) | 22.7 (4.26) | 23.1 (3.35) | 22.9 (3.66) |
| 中央値（範囲） | 24.0 (22, 24) | 23.0 (20, 24) | 24.0 (20, 24) | 24.0 (1, 24) | 24.0 (2, 25) | 24.0 (1, 25) |
| 服薬遵守率 [2], n | 16 | 10 | 26 | 206 | 456 | 662 |
| 平均値（SD） | 98.71 (2.495) | 96.23 (5.000) | 97.75 (3.774) | 96.91 (11.967) | 97.61 (7.637) | 97.39 (9.201) |
| 中央値 | 100.00 | 95.80 | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 100.00 |
| 範囲 | (91.7, 100.0) | (83.3, 100.0) | (83.3, 100.0) | (8.3, 100.0) | (15.0, 100.0) | (8.3, 100.0) |

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 11.5, Table 1011.05
1. 皮下投与試験では、1 週間毎の投与のため、曝露期間は最終投与日－初回投与日＋7 日として計算した。
曝露期間の計算には年、月、日とも全て記載されている日付のみを使用した。投与しなかった回の有無にかかわらず、初回と最終の投与日を用いた。
2. 服薬遵守率=100×（投与する予定であった被験者数－投与を受けなかった被験者数）／投与する予定であった被験者数

### 2.7.4.1.2.2.2.　CRD 試験

CRD 試験における治験薬の曝露状況（52 週）を表 2.7.4.1-13 に示す。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。IV-CRD 試験と BEL112341 試験に曝露期間の差は認められなかった。

**表 2.7.4.1-13　治験薬の曝露状況：52 週（CRD 試験、ITT 集団）**

| 曝露期間（日）[1] | IV-CRD 試験 | | BEL112341 試験 | | IV/SC-CRD 試験 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ iv 群 N=675 | ベリムマブ iv 併合群 N=1458 | プラセボ sc 群 N=280 | 200 mg-sc 群 N=556 | プラセボ iv+sc 併合群 N=955 | ベリムマブ iv+sc 併合群 N=2014 |
| 平均値（SD） | 335.2 (97.13) | 341.6 (94.51) | 318.5 (95.38) | 329.9 (84.57) | 330.3 (96.87) | 338.4 (92.00) |
| 中央値 | 369.0 | 371.0 | 364.0 | 364.0 | 364.0 | 364.0 |
| 範囲 | 28, 437 | 28, 450 | 7, 391 | 7, 378 | 7, 437 | 7, 450 |

Data Source: SC-ISS (CRD) Table 1.17
1. 静脈内投与試験では、4 週間毎の投与のため、曝露期間は最終投与日－初回投与日＋28 日として計算した。
皮下投与試験では、1 週間毎の投与のため、曝露期間は最終投与日－初回投与日＋7 日として計算した。
曝露期間の計算には年、月、日ともすべて記載されている日付のみを使用した。投与しなかった回の有無にかかわらず、初回と最終の投与日を用いた。

#### 2.7.4.1.2.2.3. 200339 試験

200339 試験における曝露状況（8 週）を表 2.7.4.1-14 に示す。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%）であった。大部分の被験者（98.2%）は、治験薬の服薬遵守が確認された。

**表 2.7.4.1-14 治験薬の曝露状況：（200339 試験、ITT 集団）**

| | 200 mg-sc 群<br>N=95 |
|---|---|
| 曝露期間（日）[1] | |
| 平均値（SD） | 55.2 (5.68) |
| 中央値（範囲） | 56.0 (14, 60) |
| 総投与回数, n (%) | |
| 1～2 回 | 1 (1) |
| 3～4 回 | 1 (1) |
| 5～6 回 | 2 (2) |
| 7～8 回 | 91 (96) |

Data Source: 200339 CSR Table 1.15

1. 1 週間毎の投与のため、曝露期間は最終投与日－初回投与日＋7 日として計算した。曝露期間の計算には年、月、日ともすべて記載されている日付のみを使用した。投与しなかった回の有無にかかわらず、初回と最終の投与日を用いた。

### 2.7.4.1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

#### 2.7.4.1.3.1. 人口統計学的特性

#### 2.7.4.1.3.1.1. BEL112341 試験

**二重盲検期（52 週）**

BEL112341 試験の二重盲検期（52 週）における人口統計学的特性を表 2.7.4.1-15 に示す。人口統計学的特性は全体的に両群間で概ね均衡していた。被験者の大部分は女性（94.4%）であった。平均年齢は 38.6 歳であり、65 歳以上の割合は 2.3%であった。BEL112341 試験の ITT 集団における人種構成は、白人（60.0%）が大部分を占め、次いでアジア人が 21.8%、黒人－アフリカ系アメリカ人が 10.3%であった。白人は、アジアを除く全地域から 502 例が組入れられた。アジア人 184 例のうち、171 例（92.9%）はアジアから組み入れられた。黒人－アフリカ系アメリカ人の被験者は、86 例のうち 67 例（77.9%）が米国から組み入れられた。

ITT 集団の被験者は 30 ヵ国の 177 医療機関から組み入れられており、ITT 集団の被験者の半数は、米国（28.3%）及び東欧（22.5%）で組み入れられた。その他の地域は、米州（米国／カナダ除く）、アジア及び西欧であった。各地域の被験者の割合は両群間で均衡していた。

**表 2.7.4.1-15　人口統計学的特性及びベースラインの特性:**
**52 週（BEL112341 試験、ITT 集団）**

| | プラセボ sc 群<br>N=280 | 200 mg-sc 群<br>N=556 | 合計<br>N=836 |
|---|---|---|---|
| 性別、n (%) | | | |
| 女性 | 268 (95.7) | 521 (93.7) | 789 (94.4) |
| 男性 | 12 (4.3) | 35 (6.3) | 47 (5.6) |
| 人種、n (%)[1] | | | |
| 白人 | 166 (59.3) | 336 (60.4) | 502 (60.0) |
| アジア人 | 63 (22.5) | 119 (21.4) | 182 (21.8) |
| 黒人ーアフリカ系アメリカ人 | 30 (10.7) | 56 (10.1) | 86 (10.3) |
| アラスカ先住民又はアメリカインディアン | 21 (7.5) | 43 (7.7) | 64 (7.7) |
| ハワイ先住民、又はその他の太平洋諸島系 | 0 | 2 (0.4) | 2 (0.2) |
| Mixed race | 3 (1.1) | 6 (1.1) | 9 (1.1) |
| 民族、n (%) | | | |
| ヒスパニック／ラテン民族 | 80 (28.6) | 160 (28.8) | 240 (28.7) |
| 非ヒスパニック／ラテン民族 | 200 (71.4) | 396 (71.2) | 596 (71.3) |
| 年齢（歳）、n | 280 | 556 | 836 |
| 平均値（SD） | 39.6 (12.61) | 38.1 (12.10) | 38.6 (12.29) |
| 範囲 | 18, 74 | 18, 77 | 18, 77 |
| 年齢（歳）、n (%) | | | |
| 45 歳以下 | 193 (68.9) | 403 (72.5) | 596 (71.3) |
| 45 歳超～65 歳未満 | 80 (28.6) | 141 (25.4) | 221 (26.4) |
| 65 歳以上 | 7 (2.5) | 12 (2.2) | 19 (2.3) |
| 65 歳以上～75 歳未満 | 7 (2.5) | 11 (2.0) | 18 (2.2) |
| 75 歳以上 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| BMI ($kg/m^2$)、n | 280 | 555 | 835 |
| 平均値（SD） | 26.48 (7.169) | 25.96 (6.293) | 26.14 (6.600) |
| 地域、n (%) | | | |
| 米国／カナダ [2] | 84 (30.0) | 153 (27.5) | 237 (28.3) |
| 米州（米国／カナダ除く） | 57 (20.4) | 115 (20.7) | 172 (20.6) |
| 西欧／オーストラリア／イスラエル [3] | 19 (6.8) | 48 (8.6) | 67 (8.0) |
| 東欧 | 59 (21.1) | 129 (23.2) | 188 (22.5) |
| アジア | 61 (21.8) | 111 (20.0) | 172 (20.6) |

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 1.8, Table 1.9
BMI: Body mass index
1. 症例報告書（CRF）で複数の人種カテゴリーにチェックされた被験者は、事前に規定した優先順位に従い、いずれかの人種カテゴリー1 つでカウントし集計した。
2. カナダから組み入れられた被験者はいなかった。
3. オーストラリア又はイスラエルから組み入れられた被験者はいなかった。

**日本人集団**

BEL112341 試験の日本人集団及び全体集団における人口統計学的特性（52 週）を表 2.7.4.1-16 に示す。日本人集団は 29 例（プラセボ sc 群 16 例、200 mg-sc 群 13 例）であった。

日本人集団（45 歳以下 89.7%、女性 82.8%）は全体集団（45 歳以下 71.3%、女性 94.4%）より若い女性が多く、これは日本における SLE 患者背景を反映していた。日本人集団での男性の割合は、プラセボ sc 群（2 例、12.5%）より 200 mg-sc 群（3 例、23.1%）が多かった。全体集団での男性の割合は、プラセボ sc 群 4.3%、200 mg-sc 群 6.3%であった。

体重の平均は日本人集団（55.13 kg）が全体集団（68.92 kg）より軽かった。また、BMI の平均は日本人集団（21.67 kg/m$^2$）が全体集団（26.14 kg/m$^2$）より軽いことは予測どおりであった[Deurenberg, 2001; WHO, 2004]。

**表 2.7.4.1-16　人口統計学的特性:**
**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 | 200 mg-sc 群 N=13 | 合計 N=29 | プラセボ sc 群 N=280 | 200 mg-sc 群 N=556 | 合計 N=836 |
| 性別, n (%) | | | | | | |
| 女性 | 14 (87.5) | 10 (76.9) | 24 (82.8) | 268 (95.7) | 521 (93.7) | 789 (94.4) |
| 男性 | 2 (12.5) | 3 (23.1) | 5 (17.2) | 12 (4.3) | 35 (6.3) | 47 (5.6) |
| 年齢（歳） | | | | | | |
| 平均値（SD） | 37.2 (10.31) | 36.1 (7.25) | 36.7 (8.93) | 39.6 (12.61) | 38.1 (12.10) | 38.6 (12.29) |
| 年齢, n (%) | | | | | | |
| 45 歳以下 | 14 (87.5) | 12 (92.3) | 26 (89.7) | 193 (68.9) | 403 (72.5) | 596 (71.3) |
| 45 歳超～65 歳未満 | 2 (12.5) | 1 (7.7) | 3 (10.3) | 80 (28.6) | 141 (25.4) | 221 (26.4) |
| 65 歳以上 | 0 | 0 | 0 | 7 (2.5) | 12 (2.2) | 19 (2.3) |
| 65 歳以上～75 歳未満 | 0 | 0 | 0 | 7 (2.5) | 11 (2.0) | 18 (2.2) |
| 75 歳以上 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 体重（kg） | | | | | | |
| 平均値（SD） | 55.19 (8.075) | 55.05 (6.805) | 55.13 (7.401) | 69.48 (19.760) | 68.64 (18.153) | 68.92 (18.699) |
| 身長（cm） | | | | | | |
| 平均値（SD） | 158.3 (8.62) | 161.2 (4.60) | 159.6 (7.15) | 161.8 (7.29) | 162.4[1] (8.03) | 162.2[2] (7.79) |
| BMI (kg/m$^2$) | | | | | | |
| 平均値（SD） | 22.05 (2.865) | 21.20 (2.658) | 21.67 (2.759) | 26.48 (7.169) | 25.96[1] (6.293) | 26.14[2] (6.600) |

Data Source: BEL112341 (Japan) Table 1001.08, BEL112341 CSR (DB) Table 1.8
注: 全ての患者は標準的な SLE 治療を受けていた。
1. n=555
2. n=835

**オープンラベル期**

BEL112341 試験のオープンラベル期における人口統計学的特性を表 2.7.4.1-17 に示す。オープンラベル期における人口統計学的特性は全体的に両群間で均衡していた。被験者の大部分（94.6%）は女性であった。平均年齢は 38.7 歳で、65 歳以上の割合は 1.8%であった。ITT 集団における人種構成は、白人（60.9%）が大部分を占め、次いでアジア人が 22.2%、黒人ーアフリカ系アメリカ人が 8.5%であった。

**表 2.7.4.1-17　人口統計学的特性：オープンラベル期（BEL112341 試験、ITT 集団）**

| | プラセボ sc－200 mg-sc 群 N=206 | 200 mg-sc－200 mg-sc 群 N=456 | 合計 N=662 |
|---|---|---|---|
| 性別、n (%) | | | |
| 女性 | 196 (95.1) | 430 (94.3) | 626 (94.6) |
| 男性 | 10 (4.9) | 26 (5.7) | 36 (5.4) |
| 人種、n (%) [1] | | | |
| 白人 | 126 (61.2) | 277 (60.7) | 403 (60.9) |
| アジア人 | 49 (23.8) | 98 (21.5) | 147 (22.2) |
| 黒人ーアフリカ系アメリカ人 | 16 (7.8) | 40 (8.8) | 56 (8.5) |
| アラスカ先住民又はアメリカインディアン | 15 (7.3) | 40 (8.8) | 55 (8.3) |
| ハワイ先住民、又はその他の太平洋諸島系 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| Mixed race | 2 (1.0) | 6 (1.3) | 8 (1.2) |
| 民族、n (%) | | | |
| ヒスパニック／ラテン民族 | 59 (28.6) | 135 (29.6) | 194 (29.3) |
| 非ヒスパニック／ラテン民族 | 147 (71.4) | 321 (70.4) | 468 (70.7) |
| 年齢 (歳)、n | | | |
| 平均値 (SD) | 39.4 (12.04) | 38.3 (11.77) | 38.7 (11.86) |
| 範囲 | 18, 73 | 18, 77 | 18, 77 |
| 年齢 (歳)、n (%) | | | |
| 45 歳以下 | 147 (71.4) | 326 (71.5) | 473 (71.5) |
| 45 歳超～65 歳未満 | 55 (26.7) | 122 (26.8) | 177 (26.7) |
| 65 歳以上 | 4 (1.9) | 8 (1.8) | 12 (1.8) |
| 65 歳以上～75 歳未満 | 4 (1.9) | 7 (1.5) | 11 (1.7) |
| 75 歳以上 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| BMI ($kg/m^2$)、n | | | |
| 平均値 (SD) | 26.38 (7.472) | 26.03 (6.309) | 26.14 (6.689) |
| 地域、n (%) | | | |
| 米国／カナダ | 56 (27.2) | 109 (23.9) | 165 (24.9) |
| 東欧 | 48 (23.3) | 112 (24.6) | 160 (24.2) |
| アジア | 49 (23.8) | 94 (20.6) | 143 (21.6) |
| 米州（米国／カナダを除く） | 39 (18.9) | 101 (22.1) | 140 (21.1) |
| 西欧／オーストラリア／イスラエル | 14 (6.8) | 40 (8.8) | 54 (8.2) |

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 11.6, Table 11.7
注：カナダ、オーストラリア、イスラエルから組入れられた被験者はなかった。
1. 症例報告書で複数の人種カテゴリーにチェックされた被験者は、事前に規定した優先順位に従い、いずれかの人種カテゴリーの 1 つで集計した。

**日本人集団（オープンラベル期）**

BEL112341 試験のオープンラベル期の日本人集団における人口統計学的特性を表 2.7.4.1-18 に示す。被験者の大部分（84.6%）は女性であった。平均年齢は 37.1 歳で、65 歳以上の被験者はいなかった。

**表 2.7.4.1-18　人口統計学的特性:**

**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 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ sc－200 mg-sc 群 N=16 | 200 mg-sc－200 mg-sc 群 N=10 | 合計 N=26 | プラセボ sc－200 mg-sc 群 N=206 | 200 mg-sc－200 mg-sc 群 N=456 | 合計 N=662 |
| 性別, n (%) | | | | | | |
| 女性 | 14 (87.5) | 8 (80.0) | 22 (84.6) | 196 (95.1) | 430 (94.3) | 626 (94.6) |
| 男性 | 2 (12.5) | 2 (20.0) | 4 (15.4) | 10 (4.9) | 26 (5.7) | 36 (5.4) |
| 年齢(歳) | | | | | | |
| 平均値(SD) | 37.2 (10.31) | 36.9 (7.23) | 37.1 (9.09) | 39.4 (12.04) | 38.3 (11.77) | 38.7 (11.86) |
| 年齢, n (%) | | | | | | |
| 45 歳以下 | 14 (87.5) | 9 (90.0) | 23 (88.5) | 147 (71.4) | 326 (71.5) | 473 (71.5) |
| 45 歳超～65 歳未満 | 2 (12.5) | 1 (10.0) | 3 (11.5) | 55 (26.7) | 122 (26.8) | 177 (26.7) |
| 65 歳以上 | 0 | 0 | 0 | 4 (1.9) | 8 (1.8) | 12 (1.8) |
| 65 歳以上～75 歳未満 | 0 | 0 | 0 | 4 (1.9) | 7 (1.5) | 11 (1.7) |
| 75 歳以上 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 体重(kg) | | | | | | |
| 平均値(SD) | 55.19 (8.075) | 55.32 (6.793) | 55.24 (7.466) | 69.08 (20.272) | 68.43 (17.670) | 68.63 (18.506) |
| 身長(cm) | | | | | | |
| 平均値(SD) | 158.3 (8.62) | 160.4 (3.02) | 159.1 (6.99) | 161.6 (7.42) | 162.0 (7.83) | 161.9 (7.70) |
| BMI(kg/m$^2$) | | | | | | |
| 平均値(SD) | 22.05 (2.865) | 21.53 (2.687) | 21.85 (2.755) | 26.38 (7.472) | 26.03 (6.309) | 26.14 (6.689) |

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 11.6, Table 1011.06

### 2.7.4.1.3.1.2.　CRD 試験

CRD 試験における被験者の人口統計学的特性（52 週）を表 2.7.4.1-19 に示す。IV/SC-CRD 試験の人口統計学的特性は、プラセボ iv+sc 併合群とベリムマブ iv+sc 併合群で同様であった。この傾向は BEL112341 試験及び IV-CRD 試験でも同様であった。

IV/SC-CRD 試験の被験者の大部分は女性（プラセボ iv+sc 併合群 93.4%、ベリムマブ iv+sc 併合群 94.4%、以下同順）であった。平均年齢は、プラセボ iv+sc 併合群 39.0 歳、ベリムマブ iv+sc 併合群 38.5 歳であり、65 歳以上の割合はいずれの群も 2.5%未満であった。被験者の多数が白人（54.0%、54.6%）であり、黒人ーアフリカ系アメリカ人はプラセボ iv+sc 併合群 10.9%、ベリムマブ iv+sc 併合群 11.8%であった。BMI の平均値はいずれの群も約 26 kg/m$^2$ で体重超過が認められた。

IV/SC-CRD 試験では、41 ヵ国の被験者が無作為化された。最も多かった地域は北米（35.8%、38.7%）で米国が最も多く（35.2%、38.3%）、次いで南米（24.3%、22.6%）で、コロンビア（8.1%、7.5%）とブラジル（6.4%、5.0%）が多かった。アジア（17.2%、16.5%）で多かったのは台湾（5.2%、4.8%）とフィリピン（4.1%、5.1%）であった。BEL112341 試験では、IV/SC-CRD 試験や IV-CRD 試験に比べ東欧とアジアの被験者の割合が高かった。

**表 2.7.4.1-19　人口統計学的特性及びベースラインの特性: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 | ベリムマブ iv 併合群 N=1458 | プラセボ sc 群 N=280 | 200 mg-sc 群 N=556 | プラセボ iv+sc 併合群 N=955 | ベリムマブ iv+sc 併合群 N=2014 |
| 性別 | | | | | | |
| 女性、n (%) | 624 (92.4) | 1380 (94.7) | 268 (95.7) | 521 (93.7) | 892 (93.4) | 1901 (94.4) |
| 人種[1]、n (%) | | | | | | |
| 白人 | 350 (51.9) | 764 (52.4) | 166 (59.3) | 336 (60.4) | 516 (54.0) | 1100 (54.6) |
| アジア人 | 120 (17.8) | 247 (16.9) | 63 (22.5) | 119 (21.4) | 183 (19.2) | 366 (18.2) |
| 黒人ーアフリカ系アメリカ人 | 74 (11.0) | 181 (12.4) | 30 (10.7) | 56 (10.1) | 104 (10.9) | 237 (11.8) |
| アラスカ先住民又はアメリカインディアン | 128 (19.0) | 264 (18.1) | 21 (7.5) | 43 (7.7) | 149 (15.6) | 307 (15.2) |
| ハワイ先住民、又はその他の太平洋諸島系 | 3 (0.4) | 2 (0.1) | 0 | 2 (0.4) | 3 (0.3) | 4 (0.2) |
| Mixed race | 5 (0.7) | 11 (0.8) | 3 (1.1) | 6 (1.1) | 8 (0.8) | 17 (0.8) |
| ヒスパニック／ラテン民族、n (%) | 219 (32.4) | 457 (31.3) | 80 (28.6) | 160 (28.8) | 299 (31.3) | 617 (30.6) |
| 年齢（歳）<br>平均値（SD） | 38.8 (11.89) | 38.7 (11.45) | 39.6 (12.61) | 38.1 (12.10) | 39.0 (12.11) | 38.5 (11.63 |
| 年齢層、n (%) | | | | | | |
| 45 歳以下 | 486 (72.0) | 1032 (70.8) | 193 (68.9) | 403 (72.5) | 679 (71.1) | 1435 (71.3) |
| 45 歳超～65 歳未満 | 173 (25.6) | 407 (27.9) | 80 (28.6) | 141 (25.4) | 253 (26.5) | 548 (27.2) |
| 65 歳以上 | 16 (2.4) | 19 (1.3) | 7 (2.5) | 12 (2.2) | 23 (2.4) | 31 (1.5) |
| BMI（$kg/m^2$） | | | | | | |
| n | 675 | 1455 | 280 | 555 | 955 | 2010 |
| 平均値（SD） | 26.3 (6.2) | 26.5 (6.7) | 26.5 (7.2) | 26.0 (6.3) | 26.3 (6.5) | 26.3 (6.6) |
| 範囲 | (14.3, 55.2) | (15.1, 56.2) | (16.2, 60.0) | (14.8, 51.3) | (14.3, 60.0) | (14.8, 56.2) |
| 地域、n (%) | | | | | | |
| 米国／カナダ[2] | 258 (38.2) | 627 (43.0) | 84 (30.0) | 153 (27.5) | 342 (35.8) | 780 (38.7) |
| 米州（米国／カナダを除く） | 175 (25.9) | 341 (23.4) | 57 (20.4) | 115 (20.7) | 232 (24.3) | 456 (22.6) |
| 西欧／オーストラリア／イスラエル[3] | 70 (10.4) | 147 (10.1) | 19 (6.8) | 48 (8.6) | 89 (9.3) | 195 (9.7) |
| 東欧 | 69 (10.2) | 122 (8.4) | 59 (21.1) | 129 (23.2) | 128 (13.4) | 251 (12.5) |
| アジア | 103 (15.3) | 221 (15.2) | 61 (21.8) | 111 (20.0) | 164 (17.2) | 332 (16.5) |

Data Source: SC-ISS (CRD) Table 1.4 ,Table 1.5
1. CRF で 2 種類以上の人種カテゴリーにチェックされた被験者は優先順位に基づき 1 つの人種でカウントし、更に Mixed race でもカウントした。
2. 米国及びカナダと表示されているが、BEL112341 試験ではカナダから組み入れられた被験者はいなかった。
3. 西欧／オーストラリア／イスラエルと表示されているが、BEL112341 試験ではオーストラリア、イスラエルから組み入れられた被験者はいなかった。

### 2.7.4.1.3.1.3.　200339 試験

200339 試験における被験者の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-20 に示す。被験者の大半は女性（88/95 例、93%）であった。全被験者の年齢の平均値（SD）は 44.8（12.50）歳であり、年齢の範囲は 24～74 歳であった。被験者の大半は白人（73%）であり、黒人ーアフリカ系アメリカ人が 24%、アジア人が 3%であった。合計 84 例（88%）が非ヒスパニック／ラテン

民族であった。BMI の平均値（SD）は 31.4 kg/m$^2$（8.68）であり、体重の最小値は 47.5 kg、最大値は 175.9 kg であった。

**表 2.7.4.1-20　人口統計学的特性及びベースラインの特性：（200339 試験、ITT 集団）**

| | 200 mg-sc 群<br>N=95 |
|---|---|
| 年齢（歳）、平均値（SD） | 44.8 (12.50) |
| 年齢層（歳）、n (%) | |
| 45 歳以下 | 55 (58) |
| 45 歳超～65 歳未満 | 33 (35) |
| 65 歳以上 | 7 (7) |
| 65 歳以上～75 歳未満 | 7 (7) |
| 性別、n (%) | |
| 女性 | 88 (93) |
| 男性 | 7 (7) |
| 身長（cm）、平均値（SD） | 165.2 (8.06) |
| 体重（kg）、平均値（SD） | 85.9 (24.70) |
| BMI（kg/m$^2$）、平均値（SD） | 31.4 (8.68) |
| 民族、n (%) | |
| ヒスパニック／ラテン民族 | 11 (12) |
| 非ヒスパニック／ラテン民族 | 84 (88) |
| 人種、n (%) | |
| 黒人－アフリカ系アメリカ人 | 23 (24) |
| アジア人－東アジア人 | 3 (3) |
| 白人－アラビア人／北アフリカ人 | 1 (1) |
| 白人－白人／白色人種／ヨーロッパ人 | 68 (72) |

Data Source: 200339 CSR Table 1.7, Table 1.9

### 2.7.4.1.3.2.　疾患特性

第 III 相試験（BEL112341 試験、BEL110751 試験、BEL110752 試験）の対象集団は、米国リウマチ学会（ACR）基準に基づき SLE と臨床診断され（SLE 診断の 11 項目中 4 項目以上に該当）、疾患活動性を有する被験者とした。また、被験者は無作為化前の 2 回の測定で自己抗体が陽性［抗核抗体（ANA）検査で ANA 力価 80 倍以上及び／又は抗 dsDNA 抗体 30 IU/mL 以上］を示した患者とした。BEL112341 試験では、スクリーニング時の Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment SLE Disease Activity Index (SELENA SLEDAI)スコア 8 点以上の疾患活動性を有する SLE 患者を組み入れたのに対し、BEL110751 及び BEL110752 試験では、スクリーニング時の SELENA SLEDAI スコア 6 点以上の患者を組み入れた。

#### 2.7.4.1.3.2.1.　BEL112341 試験

**二重盲検期（52 週）**

BEL112341 試験の二重盲検期（52 週）におけるベースラインの層別因子を表 2.7.4.1-21 に示す。BEL112341 試験では無作為化時に被験者を人種（黒人 vs その他）、スクリーニング時の SELENA SLEDAI スコア（9 点以下 vs 10 点以上）及び補体価（C3 低値及び／又は

C4 低値 vs その他）別に層別化した。両群間で 3 つの層別因子に不均衡は認められなかった。

**表 2.7.4.1-21　ベースラインの層別因子：52 週（BEL112341 試験、ITT 集団）**

| | プラセボ sc 群<br>N=280 | 200 mg-sc 群<br>N=556 | 合計<br>N=836 |
|---|---|---|---|
| SELENA SLEDAI スコア | | | |
| 9 点以下 | 112 (40.0) | 204 (36.7) | 316 (37.8) |
| 10 点以上 | 168 (60.0) | 352 (63.3) | 520 (62.2) |
| 補体価 | | | |
| C3 低値及び／又は C4 低値 [1] | 126 (45.0) | 271 (48.7) | 397 (47.5) |
| C3 低値又は C4 低値以外 | 154 (55.0) | 285 (51.3) | 439 (52.5) |
| 人種 | | | |
| 黒人 | 33 (11.8) | 59 (10.6) | 92 (11.0) |
| その他 | 247 (88.2) | 497 (89.4) | 744 (89.0) |

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 1.13
1. C3 低値 (90 mg/dL 未満) ／又は C4 低値(10 mg/dL 未満)

被験者のベースラインの疾患活動性は本試験の組入れ基準を表わしており、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（表 2.7.4.1-22）。不均衡がみられたのは、British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) of SLE Clinics でカテゴリーA の臓器系が 1 つ以上及び／又はカテゴリーB の臓器系が 2 つ以上であった被験者、SLE flare（SLE Flare Index で定義）が 1 回以上みられた被験者、及び尿蛋白（2 g/24 hr 以上）がみられた被験者の割合であり、これらはプラセボ sc 群でわずかに高かった。

**表 2.7.4.1-22　ベースラインの疾患活動性：52 週（BEL112341 試験、ITT 集団）**

| | プラセボ sc 群<br>N=280 | 200 mg-sc 群<br>N=556 | 合計<br>N=836 |
|---|---|---|---|
| SLE 罹病期間（年）、n | 280 | 556 | 836 |
| 平均値（SD） | 6.8 (6.83) | 6.4 (6.60) | 6.5 (6.68) |
| BILAG、n (%)[1] | | | |
| 1A 以上及び／又は 2B 以上 | 210 (75.0) | 388 (69.8) | 598 (71.5) |
| 1A 以上 | 51 (18.2) | 87 (15.6) | 138 (16.5) |
| 1B 以上 | 258 (92.1) | 499 (89.7) | 757 (90.6) |
| 0A かつ 0B | 13 (4.6) | 29 (5.2) | 42 (5.0) |
| SELENA SLEDAI 分布、n (%) | | | |
| 0～3 点 | 0 | 4 (0.7) | 4 (0.5) |
| 9 点以下 | 112 (40.0) | 204 (36.7) | 316 (37.8) |
| 10～11 点 | 74 (26.4) | 161 (29.0) | 235 (28.1) |
| 12 点以上 | 94 (33.6) | 191 (34.4) | 285 (34.1) |
| SELENA SLEDAI スコア（点）、n | 280 | 556 | 836 |
| 平均値（SD） | 10.3 (3.04) | 10.5 (3.19) | 10.4 (3.14) |
| SLE flare、n (%) | | | |
| 1 回以上の SLE flare | 57 (20.4) | 92 (16.5) | 149 (17.8) |
| 1 回以上の重度の SLE flare | 4 (1.4) | 8 (1.4) | 12 (1.4) |
| PGA スコア、n (%) | | | |
| 0～1 点 | 19 (6.8) | 40 (7.2) | 59 (7.1) |
| 1 超～2.5 点 | 255 (91.1) | 507 (91.2) | 762 (91.1) |
| 2.5 点超 | 5 (1.8) | 7 (1.3) | 12 (1.4) |
| 欠測値 | 1 (0.4) | 2 (0.4) | 3 (0.4) |
| PGA スコア（点）、n | 279 | 554 | 833 |
| 平均値（SD） | 1.54 (0.446) | 1.58 (0.429) | 1.57 (0.435) |
| SLICC 障害指数（点）、n | 280 | 556 | 836 |
| 平均値（SD） | 0.7 (1.17) | 0.6 (0.99) | 0.6 (1.05) |
| 尿蛋白、n (%) | | | |
| 2 g/24 hr 以上 | 20 (7.1) | 19 (3.4) | 39 (4.7) |
| 尿蛋白（g/24 hr)、n | 280 | 556 | 836 |
| 平均値（SD） | 0.44 (0.838) | 0.39 (0.707) | 0.40 (0.753) |

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 1.14, Listing 2.2
PGA：医師による全般的評価、SLICC 障害指数：Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index
1. 複数のカテゴリーに含まれる被験者が存在する可能性あり
・1A 以上及び／又は 2B 以上：カテゴリーA の臓器系が 1 つ以上、及び／又はカテゴリーB の臓器系が 2 つ以上
・1A 以上：カテゴリーA の臓器系が 1 つ以上
・1B 以上：カテゴリーB の臓器系が 1 つ以上
・0A かつ 0B：カテゴリーA の臓器系がない、かつカテゴリーB の臓器系がない

ACR による SLE の分類基準（ACR 基準）の SLE 分類基準でベースラインに 50%以上の被験者でみられたものは、ANA（98.3%）、関節炎（93.9%）、免疫異常（79.7%）、頬部紅斑（75.2%）、抗 DNA 抗体（72.7%）、光線過敏症（71.3%）及び口腔内潰瘍（55.4%）であった。

ベースラインの抗体、免疫グロブリン、補体及びその他のバイオマーカーを表 2.7.4.1-23 に示す。ベースライン時に ANA 陽性（力価 80 倍以上）、又は抗 dsDNA 抗体陽性（抗体価 30 IU/mL 以上）のいずれかに該当した被験者の割合には、両群間で不均衡は認められなかった。

ANA 陽性及び／又は抗 dsDNA 抗体陽性であった被験者の合計は 95.8%であった。補体（C3、C4）が低値であった被験者は、それぞれ 42.6%及び 26.0%であった。

**表 2.7.4.1-23　ベースラインの抗体、免疫グロブリン、補体及びその他のバイオマーカー：52 週（BEL112341 試験、ITT 集団）**

| | プラセボ sc 群<br>N=280 | 200 mg-sc 群<br>N=556 | 合計<br>N=836 |
|---|---|---|---|
| 抗 dsDNA 抗体, n | 280 | 556 | 836 |
| 陽性（30 IU/mL 以上）、n (%) | 193 (68.9) | 404 (72.7) | 597 (71.4) |
| 平均値（SD）、IU/mL | 515.7 (977.24) | 629.4 (1588.16) | 592.6 (1419.85) |
| ANA、n | 280 | 555 | 835 |
| 陽性（80 倍以上）、n (%) | 254 (90.7) | 492 (88.6) | 746 (89.3) |
| 平均値（SD）、倍 | 621.7 (506.83) | 643.6 (500.51) | 636.1 (502.44) |
| 抗 dsDNA 抗体及び／又は ANA 陽性、n | 280 | 556 | 836 |
| 陽性[1]、n (%) | 270 (96.4) | 531 (95.5) | 801 (95.8) |
| aCL 抗体、n | 279 | 553 | 832 |
| 陽性[2]、n (%) | 38 (13.6) | 94 (17.0) | 132 (15.9) |
| IgG 抗体、n | 280 | 556 | 836 |
| 平均値（SD）、g/L | 15.279 (5.2805) | 15.622 (5.6962) | 15.507 (5.5596) |
| LLN（6.94 g/L）未満、n (%) | 3 (1.1) | 10 (1.8) | 13 (1.6) |
| ULN（16.18 g/L）超、n (%) | 97 (34.6) | 223 (40.1) | 320 (38.3) |
| IgA 抗体、n | 280 | 556 | 836 |
| 平均値（SD）、g/L | 3.238 (1.4546) | 3.276 (1.6591) | 3.263 (1.5928) |
| LLN（0.81 g/L）未満、n (%) | 4 (1.4) | 7 (1.3) | 11 (1.3) |
| ULN（4.63 g/L）超、n (%) | 34 (12.1) | 91 (16.4) | 125 (15.0) |
| IgM 抗体、n | 280 | 556 | 836 |
| 平均値（SD）、g/L | 1.173 (0.7920) | 1.126 (0.7716) | 1.142 (0.7783) |
| LLN（0.48 g/L）未満、n (%) | 39 (13.9) | 74 (13.3) | 113 (13.5) |
| ULN（2.71 g/L）超、n (%) | 12 (4.3) | 21 (3.8) | 33 (3.9) |
| 補体（C3）、n | 280 | 556 | 836 |
| 平均値（SD）、mg/dL | 98.886 (33.2761) | 97.820 (31.1538) | 98.177 (31.8644) |
| 低値（90 mg/dL 未満）、n (%) | 111 (39.6) | 245 (44.1) | 356 (42.6) |
| 補体（C4）、n | 280 | 556 | 836 |
| 平均値（SD）、mg/dL | 16.164 (8.6174) | 16.225 (9.2328) | 16.205 (9.0262) |
| 低値（10 mg/dL 未満）、n (%) | 71 (25.4) | 146 (26.3) | 217 (26.0) |

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 1.18, Table 1.19, Table 1.20
aCL 抗体：抗カルジオリピン抗体、LLN：基準値下限、ULN：基準値上限
1. 抗 dsDNA 抗体価 30 IU/mL 以上及び／又は ANA 力価 80 倍以上
2. aCL-IgG、aCL-IgA 又は aCL-IgM のいずれかが陽性の場合、aCL 抗体陽性とした。

**日本人集団**

BEL112341 試験の日本人集団及び全体集団におけるベースラインの層別因子を表 2.7.4.1-24 に示す。上述のとおり、BEL112341 試験の全体集団では、プラセボ sc 群と 200 mg-sc 群の間で 3 つの層別因子に不均衡は認められなかったが、国毎で層別化をしていないため、日本人集団ではベースライン時の SLE 疾患活動性にプラセボ sc 群と 200 mg-sc 群の間で偶然の不均衡が認められた。層別因子である SELENA SLEDAI スコアでは 10 点以上の被験者割合が 200 mg-sc 群と比べてプラセボ sc 群で高く、SELENA SLEDAI スコアの平均値も 200 mg-sc 群と比べてプラセボ sc 群で高値を示した。

**表 2.7.4.1-24　　ベースラインの層別因子：**
**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 (%) |
| SELENA SLEDAI スコア | | | | | | |
| 9 点以下 | 4 (25.0) | 8 (61.5) | 12 (41.4) | 112 (40.0) | 204 (36.7) | 316 (37.8) |
| 10 点以上 | 12 (75.0) | 5 (38.5) | 17 (58.6) | 168 (60.0) | 352 (63.3) | 520 (62.2) |
| 補体価 | | | | | | |
| C3 低値及び／又は C4 低値 [1] | 10 (62.5) | 10 (76.9) | 20 (69.0) | 126 (45.0) | 271 (48.7) | 397 (47.5) |
| C3 低値又は C4 低値以外 | 6 (37.5) | 3 (23.1) | 9 (31.0) | 154 (55.0) | 285 (51.3) | 439 (52.5) |
| 人種 | | | | | | |
| 黒人 | 0 | 0 | 0 | 33 (11.8) | 59 (10.6) | 92 (11.0) |
| その他 | 16 (100.0) | 13 (100.0) | 29 (100.0) | 247 (88.2) | 497 (89.4) | 744 (89.0) |

Data Source: BEL112341 (Japan) Table 1001.13, BEL112341 CSR (DB) Table 1.13
注：全被験者は標準的治療を受けていた。
1. C3 低値 (90 mg/dL 未満) ／又は C4 低値(10 mg/dL 未満).

日本人集団におけるベースラインの疾患活動性に両群間で不均衡がみられた。また、ベースラインの疾患活動性は、日本人集団と全体集団で違いがあった（表 2.7.4.1-25）。

SLE 罹病期間は、日本人集団（9.9 年）が全体集団（6.5 年）に比べて長かった。

SELENA SLEDAI スコアの平均値は、日本人集団のプラセボ sc 群（11.0 点）が 200 mg-sc 群（9.8 点）より高く、全体集団（プラセボ sc 群 10.3 点、200 mg-sc 群 10.5 点）より高かった。

日本人集団では SELENA SLEDAI スコアが 12 点以上の被験者の割合は、日本人集団のプラセボ sc 群が 8 例（50.0%）に対し、200 mg-sc 群は 4 例（30.8%）であった。SELENA SLEDAI スコアが 9 点以下の被験者の割合は、日本人集団のプラセボ sc 群が 4 例（25.0%）に対し、200 mg-sc 群 8 例（61.5%）であった。

BILAG 臓器系スコアは、日本人集団のプラセボ sc 群が 200 mg-sc 群より高く、また全体集団より高い傾向であった（表 2.7.4.1-25）。

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の割合は、日本人集団のプラセボ sc 群（81.3%）が 200 mg-sc 群（69.2%）より高かった。全体集団では両投与群でバランスがとれており（プラセボ sc 群 75.0%、200 mg-sc 群 69.8%）、日本人集団の 200 mg-sc 群と同様であった（表 2.7.4.1-25）。

ベースラインの SLE flare は、日本人集団（12.5～15.4%）が全体集団（16.5～20.4%）より低い傾向であった（表 2.7.4.1-25）。

PGA スコアは、日本人集団と全体集団で同様であり、大部分の被験者（80%以上）は PGA スコアが 1 超～2.5 であった（表 2.7.4.1-25）。

SLICC 障害指数（平均値）は、日本人集団と全体集団で同様であったが、1 点超の被験者の割合は、日本人集団（3.4%）が全体集団（14.0%）より低かった。

尿蛋白（2 g/24 hr 超）がみられた被験者の割合は、日本人集団（6.3～7.7%）が全体集団（3.4～7.1%）より高かった。

**表 2.7.4.1-25　ベースラインの疾患活動性：**
**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 | 200 mg-sc 群 N=13 | 合計 N=29 | プラセボ sc 群 N=280 | 200 mg-sc 群 N=556 | 合計 N=836 |
| SLE 罹病期間 (年)[1] | | | | | | |
| 平均値(SD) | 10.5 (8.86) | 9.2 (8.48) | 9.9 (8.56) | 6.8 (6.83) | 6.4 (6.60) | 6.5 (6.68) |
| 中央値(範囲) | 9.3 (0-32) | 5.4 (0-24) | 7.5 (0-32) | 4.6 (0-38) | 4.3 (0-35) | 4.4 (0-38) |
| BILAG[2], n (%) | | | | | | |
| 1A 以上及び／又は 2B 以上 | 13 (81.3) | 9 (69.2) | 22 (75.9) | 210 (75.0) | 388 (69.8) | 598 (71.5) |
| 1A 以上 | 3 (18.8) | 1 (7.7) | 4 (13.8) | 51 (18.2) | 87 (15.6) | 138 (16.5) |
| 1B 以上 | 15 (93.8) | 13 (100.0) | 28 (96.6) | 258 (92.1) | 499 (89.7) | 757 (90.6) |
| 0A かつ 0B | 0 | 0 | 0 | 13 (4.6) | 29 (5.2) | 42 (5.0) |
| SELENA SLEDAI スコア, n (%) | | | | | | |
| 9 点以下 | 4 (25.0) | 8 (61.5) | 12 (41.4) | 112 (40.0) | 204 (36.7) | 316 (37.8) |
| 10～11 点 | 4 (25.0) | 1 (7.7) | 5 (17.2) | 74 (26.4) | 161 (29.0) | 235 (28.1) |
| 12 点以上 | 8 (50.0) | 4 (30.8) | 12 (41.4) | 94 (33.6) | 191 (34.4) | 285 (34.1) |
| SELENA SLEDAI スコア(点) | | | | | | |
| 平均値(SD) | 11.0 (2.71) | 9.8 (2.76) | 10.5 (2.75) | 10.3 (3.04) | 10.5 (3.19) | 10.4 ( 3.14) |
| 範囲 | 6-16 | 8-16 | 6-16 | 4-22 | 2-24 | 2-24 |
| SFI, n (%) | | | | | | |
| 1 回以上の SLE flare | 2 (12.5) | 2 (15.4) | 4 (13.8) | 57 (20.4) | 92 (16.5) | 149 (17.8) |
| 1 回以上の重度の SLE flare | - | - | - | 4 (1.4) | 8 (1.4) | 12 (1.4) |
| PGA スコア, n (%) | | | | | | |
| 0～1 点 | 2 (12.5) | 0 | 2 (6.9) | 19 (6.8) | 40 (7.2) | 59 (7.1) |
| 1 点超～2.5 点 | 13 (81.3) | 13 (100.0) | 26 (89.7) | 255 (91.1) | 507 (91.2) | 762 (91.1) |
| 2.5 点超 | 1 (6.3) | 0 | 1 (3.4) | 5 (1.8) | 7 (1.3) | 12 (1.4) |
| 欠測値 | - | - | - | 1 | 2 | 3 |
| PGA スコア | | | | | | |
| 平均値(SD) | 1.68 (0.570) | 1.66 (0.376) | 1.67 (0.485) | 1.54 (0.446) | 1.58 (0.429) | 1.57 (0.435) |
| SLICC 障害指数, n (%) | | | | | | |
| 0 点 | 10 (62.5) | 8 (61.5) | 18 (62.1) | 172 (61.4) | 355 (63.8) | 527 (63.0) |
| 1 点 | 6 (37.5) | 4 (30.8) | 10 (34.5) | 69 (24.6) | 123 (22.1) | 192 (23.0) |
| 1 点超 | 0 | 1 (7.7) | 1 (3.4) | 39 (13.9) | 78 (14.0) | 117 (14.0) |
| SLICC 障害指数(点) | | | | | | |
| 平均値(SD) | 0.4 (0.50) | 0.5 (0.66) | 0.4 (0.57) | 0.7 (1.17) | 0.6 (0.99) | 0.6 (1.05) |
| 尿蛋白(g/24 hr) | | | | | | |
| 平均値(SD) | 0.50 (0.668) | 0.60 (0.851) | 0.55 (0.743) | 0.44 (0.838) | 0.39 (0.707) | 0.40 (0.753) |

Data Source: BEL112341 (Japan) Table 1001.14, BEL112341 CSR (DB) Table 1.14
1. 罹病期間は（スクリーニング日－SLE の診断日＋1 日）／365.25 とした。
2. 複数のカテゴリーに含まれる被験者が存在する可能性あり

ベースライン時の SLE 疾患特性において、日本人集団のプラセボ sc 群と 200 mg-sc 群で不均衡がみられたが、日本人集団と全体集団では次に記載する不均衡を除けば同様であった。SELENA SLEDAI 臓器スコアの筋骨格系病変を有する被験者の割合は、日本人集団（55.2%）が全体集団（78.5%）より低く、腎症及び粘膜皮膚系病変を有する被験者の割合は日本人集団が全体集団より高かった（腎症：日本人集団 17.2%、全体集団 11.8%、粘膜皮膚系病変：日本人集団 100.0%、全体集団 87.9%）。

ベースライン時のバイオマーカーにおいて、日本人集団のプラセボ sc 群と 200 mg-sc 群で不均衡がみられたが、日本人集団と全体集団では次に記載する不均衡を除けば同様であった。ベースライン時の免疫グロブリン、抗 dsDNA 抗体価及び B 細胞において、日本人集団と全体集団で差がみられた。これは日本人集団の疾患活動性が全体集団より低い傾向を示唆しているとも考えられた。一方、日本人集団の 200 mg-sc 群ではプラセボ sc 群及び全体集団に比べて C4 補体価がやや低い傾向を示した（疾患活動性が高いことを示す）（表 2.7.4.1-26）。これらの集団間でみられたベースライン時のバイオマーカーの解釈については、SLE 標準治療薬の影響を考慮する必要があると考える。

**表 2.7.4.1-26　ベースラインの抗体、免疫グロブリン、補体及びその他のバイオマーカー：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 | 200 mg-sc 群 N=13 | 合計 N=29 | プラセボ sc 群 N=280 | 200 mg-sc 群 N=556 | 合計 N=836 |
| 抗 dsDNA 抗体（IU/mL）, n | 16 | 13 | 29 | 280 | 556 | 836 |
| 陰性 | 6 (37.5) | 3 (23.1) | 9 (31.0) | 87 (31.1) | 152 (27.3) | 239 (28.6) |
| 陽性（30 IU/mL 以上） | 10 (62.5) | 10 (76.9) | 20 (69.0) | 193 (68.9) | 404 (72.7) | 597 (71.4) |
| 平均値（SD） | 208.1 (246.10) | 228.8 (241.44) | 218.5 (237.52) | 515.7 (977.24) | 629.4 (1588.16) | 592.6 (1419.85) |
| ANA[1], n | 16 | 13 | 29 | 280 | 555 | 835 |
| 陰性 | 1 (6.3) | 1 (7.7) | 2 (6.9) | 26 (9.3) | 63 (11.4) | 89 (10.7) |
| 陽性（80 倍以上） | 15 (93.8) | 12 (92.3) | 27 (93.1) | 254 (90.7) | 492 (88.6) | 746 (89.3) |
| 平均値（SD） | 656.0 (478.28) | 880.0 (508.26) | 755.6 (495.31) | 621.7 (506.83) | 643.6 (500.51) | 636.1 (502.44) |
| aCL[2], n | 16 | 13 | 29 | 279 | 553 | 832 |
| 陰性 | 16 (100.0) | 13 (100.0) | 29 (100.0) | 241 (86.4) | 459 (83.0) | 700 (84.1) |
| 陽性 | 0 | 0 | 0 | 38 (13.6) | 94 (17.0) | 132 (15.9) |
| 抗 dsDNA 抗体及び/又は ANA 陽性[3], n | 16 | 13 | 29 | 280 | 556 | 836 |
| 陰性 | 0 | 1 (7.7) | 1 (3.4) | 10 (3.6) | 25 (4.5) | 35 (4.2) |
| 陽性 | 16 (100.0) | 12 (92.3) | 28 (96.6) | 270 (96.4) | 531 (95.5) | 801 (95.8) |
| 補体（C3）(mg/dL), n | 16 | 13 | 29 | 280 | 556 | 836 |
| 平均値（SD） | 88.000 (29.8329) | 78.000 (27.6436) | 83.517 (28.8080) | 98.886 (33.2761) | 97.820 (31.1538) | 98.177 (31.8644) |
| 補体（C4）(mg/dL), n | 16 | 13 | 29 | 280 | 556 | 836 |
| 平均値（SD） | 15.688 (8.3484) | 9.846 (4.8278) | 13.069 (7.4878) | 16.164 (8.6174) | 16.225 (9.2328) | 16.205 (9.0262) |
| BLyS (ng/mL)[4], n | 15 | 13 | 28 | 259 | 504 | 763 |
| 平均値（SD） | 1.711 (0.7792) | 1.524 (0.6021) | 1.624 (0.6964) | 1.797 (1.3130) | 1.775 (1.4522) | 1.782 (1.4057) |
| IgG 抗体, n | 16 | 13 | 29 | 280 | 556 | 836 |
| 平均値（SD）, g/L | 13.773 (3.0834) | 15.793 (3.6558) | 14.679 (3.4447) | 15.279 (5.2805) | 15.622 (5.6962) | 15.507 (5.5596) |
| LLN（6.94 g/L）未満, n (%) | 1 (6.3) | 0 | 1 (3.4) | 3 (1.1) | 10 (1.8) | 13 (1.6) |
| ULN（16.18 g/L）超, n (%) | 3 (18.8) | 7 (53.8) | 10 (34.5) | 97 (34.6) | 223 (40.1) | 320 (38.3) |
| IgM 抗体, n | 16 | 13 | 29 | 280 | 556 | 836 |
| 平均値（SD）, g/L | 0.734 (0.4398) | 0.621 (0.4213) | 0.683 (0.4277) | 1.173 (0.7920) | 1.126 (0.7716) | 1.142 (0.7783) |
| LLN（0.48 g/L）未満, n (%) | 7 (43.8) | 7 (53.8) | 14 (48.3) | 39 (13.9) | 74 (13.3) | 113 (13.5) |
| ULN（2.71 g/L）超, n (%) | 0 | 0 | 0 | 12 (4.3) | 21 (3.8) | 33 (3.9) |
| IgA 抗体, n | 16 | 13 | 29 | 280 | 556 | 836 |
| 平均値（SD）, g/L | 2.884 (1.4181) | 3.335 (1.1091) | 3.087 (1.2871) | 3.238 (1.4546) | 3.276 (1.6591) | 3.263 (1.5928) |
| LLN（0.81 g/L）未満, n (%) | 1 (6.3) | 0 | 1 (3.4) | 4 (1.4) | 7 (1.3) | 11 (1.3) |
| ULN（4.63 g/L）超, n (%) | 1 (6.3) | 1 (7.7) | 2 (6.9) | 34 (12.1) | 91 (16.4) | 125 (15.0) |

Data Source: BEL112341 (Japan) Table 1001.18, 1001.19, Table 1001.20, BEL112341 CSR (DB) Table 1.18, Table 1.19, Table 1.20
BLyS：B リンパ球刺激因子
注：全被験者は標準的治療を受けていた。
1. ANA 力価は最高力価とした。
2. aCL-IgG、aCL-IgA 又は aCL-IgM が陽性の場合に aCL 抗体陽性とした。
3. 抗 ds-DNA 抗体は 30 IU/mL 以上、ANA は 80 力価以上を陽性とした。
4. BLyS 濃度は LOQ 超であった被験者に基づく。

**オープンラベル期**

BEL112341 試験のオープンラベル期における各投与群のベースライン値は、ベリムマブの初回投与前の値とした。すなわち 200 mg-sc－200 mg-sc 群は二重盲検期の Day 0 の値とし、プラセボ sc－200 mg-sc 群は二重盲検期の 52 週時の値とした。ベースライン値はベリムマブの初回投与前の値としたため、被験者のベースラインの疾患活動性は、プラセボ sc－200 mg-sc 群が 200 mg-sc－200 mg-sc 群より低かった。これはプラセボ sc－200 mg-sc 群では二重盲検期において疾患活動性が改善したことを反映していた。オープンラベル期は二重盲検期を完了した被験者のみが移行していることに留意すべきである。

ベースラインの疾患活動性を表 2.7.4.1-27 に示す。プラセボ sc－200 mg-sc 群の被験者のベースラインの疾患活動性は 200 mg-sc－200 mg-sc 群より低く、BILAG でカテゴリーA の臓器系がないかつカテゴリーB の臓器系がない、SELENA SLEDAI スコア及び PGA スコアが低い被験者の割合が高かった。200 mg-sc－200 mg-sc 群では、BILAG でカテゴリーA の臓器系病変が 1 つ以上及び／又はカテゴリーB の臓器系病変が 2 つ以上であった被験者の割合及び PGA スコアが 1 点超であった被験者の割合が、プラセボ sc－200 mg-sc 群より高かった。

ベースラインの SELENA SLEDAI スコアの平均値は、プラセボ sc－200 mg-sc 群（5.8）が 200 mg-sc－200 mg-sc 群（10.4）より低く、ベースラインの PGA スコアの平均値も、プラセボ sc－200 mg-sc 群（0.76）が 200 mg-sc－200 mg-sc 群（1.58）より低かった。

**表 2.7.4.1-27　ベースラインの疾患活動性：**
**オープンラベル期（BEL112341 試験、ITT 集団）**

| | プラセボ sc－200 mg-sc 群 N=206 | 200 mg-sc－200 mg-sc 群 N=456 | 合計 N=662 |
|---|---|---|---|
| SLE 罹病期間 (年)[1]、n | 206 | 456 | 662 |
| 平均値 (SD) | 7.2 (6.62) | 6.5 (6.56) | 6.7 (6.58) |
| BILAG、n (%)[2] | | | |
| 1A 以上及び／又は 2B 以上 | 42 (20.4) | 314 (68.9) | 356 (53.8) |
| 1A 以上 | 5 (2.4) | 69 (15.1) | 74 (11.2) |
| 1B 以上 | 123 (59.7) | 405 (88.8) | 528 (79.8) |
| 0A かつ 0B | 79 (38.3) | 26 (5.7) | 105 (15.9) |
| SELENA SLEDAI 分布、n (%) | | | |
| 0～3 点 [3] | 55 (26.7) | 2 (0.4) | 57 (8.6) |
| 9 点以下 | 169 (82.0) | 171 (37.5) | 340 (51.4) |
| 10～11 点 | 17 (8.3) | 130 (28.5) | 147 (22.2) |
| 12 点以上 | 20 (9.7) | 155 (34.0) | 175 (26.4) |
| SELENA SLEDAI スコア (点)、n | 206 | 456 | 662 |
| 平均値 (SD) | 5.8 (3.90) | 10.4 (3.16) | 9.0 (4.03) |
| SLE flare、n (%) | | | |
| 1 回以上の SLE flare | 21 (10.2) | 51 (11.2) | 72 (10.9) |
| 1 回以上の重度の SLE flare | 2 (1.0) | 4 (0.9) | 6 (0.9) |
| PGA スコア、n (%) | | | |
| 0～1 点 | 122 (59.2) | 29 (6.4) | 151 (22.8) |
| 1 超～2.5 点 | 84 (40.8) | 423 (92.8) | 507 (76.6) |
| 2.5 点超 | 0 | 3 (0.7) | 3 (0.5) |
| 欠測値 | 0 | 1 | 1 |
| PGA スコア (点)、 n | 206 | 455 | 661 |
| 平均値（SD） | 0.76 (0.554) | 1.58 (0.411) | 1.32 (0.597) |
| SLICC 障害指数 (点)、n | 206 | 456 | 662 |
| 平均値 (SD) | 0.7 (1.20) | 0.6 (0.99) | 0.6 (1.06) |
| 尿蛋白、n (%) | | | |
| ≥2 g/24 hr | 9 (4.4) | 11 (2.4) | 20 (3.0) |
| 尿蛋白 (g/24 hr)、n | 202 | 456 | 658 |
| 平均値 (SD) | 0.39 (0.892) | 0.35 (0.626) | 0.36 (0.718) |

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 11.8, Table 12.1, Listing 12.2

1. 罹病期間は（スクリーニング日－SLE の診断日＋1 日）／365.25 とした。
2. 複数のカテゴリーに含まれる被験者が存在する可能性あり。
   - 1A 以上及び／又は 2B 以上：カテゴリーA の臓器系が 1 つ以上、及び／又はカテゴリーB の臓器系が 2 つ以上
   - 1A 以上：カテゴリーA の臓器系が 1 つ以上
   - 1B 以上：カテゴリーB の臓器系が 1 つ以上
   - 0A かつ 0B：カテゴリーA の臓器系がない、かつカテゴリーB の臓器系がない
3. 200 mg-sc－200 mg-sc 群の 2 例及びプラセボ sc－200 mg-sc 群の 55 例は、ベースラインの SELENA SLEDAI スコアが 4 未満であった。

BEL112341 試験のオープンラベル期のベースライン時に大部分の被験者でみられた SELENA SLEDAI 臓器系病変は、粘膜皮膚系（76.3%）、免疫系（75.5%）、筋骨格系（63.6%）であった。200 mg-sc－200 mg-sc 群ではプラセボ sc－200 mg-sc 群に比べ粘膜皮膚系及び筋骨格系の臓器病変がみられた被験者の割合が高かった。

BEL112341 試験のオープンラベル期のベースラインの抗体、免疫グロブリン、補体及びその他のバイオマーカーを表 2.7.4.1-28 に示す。オープンラベル期のベースラインにおいて、抗 dsDNA 抗体が陽性（30 IU/mL 以上）であった被験者は 69.5%であり、200 mg-sc－

200 mg-sc 群（73.0%）の被験者の割合がプラセボ sc－200 mg-sc 群（61.8%）より高かった。補体（C3、C4）が低値であった被験者は、それぞれ 44.2%及び 24.8%であった。

**表 2.7.4.1-28　ベースラインの抗体、免疫グロブリン、補体及びその他のバイオマーカー：オープンラベル期（BEL112341 試験、ITT 集団）**

| | プラセボ sc－200 mg-sc 群 N=206 | 200 mg-sc－200 mg-sc 群 N=456 | 合計 N=662 |
|---|---|---|---|
| 抗 dsDNA 抗体、n | 204 | 456 | 660 |
| 陽性 (30 IU/mL 以上)、n (%) | 126 (61.8) | 333 (73.0) | 459 (69.5) |
| 平均値 (SD)、IU/mL | 166.53 (290.569) | 481.36 (1465.819) | 384.05 (1237.217) |
| IgG 抗体、n | 205 | 456 | 661 |
| 平均値 (SD)、g/L | 14.925 (4.6245) | 15.602 (5.7127) | 15.392 (5.4044) |
| LLN (6.94 g/L)未満、n (%) | 5 (2.4) | 9 (2.0) | 14 (2.1) |
| ULN (16.18 g/L)超、n (%) | 73 (35.4) | 177 (38.8) | 250 (37.8) |
| IgA 抗体、n | 205 | 456 | 661 |
| 平均値 (SD)、g/L | 3.369 (1.4134) | 3.284 (1.6766) | 3.310 (1.5990) |
| LLN (0.81 g/L)未満、n (%) | 2 (1.0) | 5 (1.1) | 7 (1.1) |
| ULN (4.63 g/L)超、n (%) | 32 (15.5) | 70 (15.4) | 102 (15.4) |
| IgM 抗体、n | 205 | 456 | 661 |
| 平均値 (SD)、g/L | 1.094 (0.6845) | 1.127 (0.7864) | 1.117 (0.7559) |
| LLN (0.48 g/L)未満、n (%) | 35 (17.0) | 57 (12.5) | 92 (13.9) |
| ULN (2.71 g/L)超、n (%) | 5 (2.4) | 17 (3.7) | 22 (3.3) |
| 補体 (C3)、n | 204 | 456 | 660 |
| 平均値 (SD) 、mg/dL | 99.657 (35.8014) | 97.969 (31.4883) | 98.491 (32.8637) |
| 低値 (90 mg/dL 未満)、n (%) | 91 (44.6) | 201 (44.1) | 292 (44.2) |
| 補体 (C4)、n | 204 | 456 | 660 |
| 平均値 (SD) 、mg/dL | 16.971 (9.5783) | 16.257 (9.4139) | 16.477 (9.4635) |
| 低値 (10 mg/dL 未満)、n (%) | 45 (22.1) | 119 (26.1) | 164 (24.8) |

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 11.10, Table 11.11, Table 14.4, Table 14.8

**日本人集団（オープンラベル期）**

BEL112341 試験のオープンラベル期の日本人集団におけるベースラインの疾患活動性を表 2.7.4.1-29 に示す。プラセボ sc－200 mg-sc 群は 200 mg-sc－200 mg-sc 群に比べ、BILAG でカテゴリーA 又はカテゴリーB の臓器系病変がない、SELENA SLEDAI スコア及び PGA スコアが低い被験者の割合が多かった。200 mg-sc－200 mg-sc 群ではプラセボ sc－200 mg-sc 群に比べ、BILAG でカテゴリーA の臓器系が 1 つ以上及び／又はカテゴリーB の臓器系病変が 2 つ以上であった被験者の割合及び PGA スコアが 1 超であった被験者の割合が高かった。ベースラインの SELENA SLEDAI スコアの平均値は、プラセボ sc－200 mg-sc 群（6.1）が 200 mg-sc－200 mg-sc 群（9.6）より低く、PGA スコアの平均値も、プラセボ sc－200 mg-sc 群（0.49）が 200 mg-sc－200 mg-sc 群（1.64）より低かった。

**表 2.7.4.1-29　ベースラインの疾患活動性：**
**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 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ sc－200 mg-sc 群 N=16 | 200 mg-sc－200 mg-sc 群 N=10 | 合計 N=26 | プラセボ sc－200 mg-sc 群 N=206 | 200 mg-sc－200 mg-sc 群 N=456 | 合計 N=662 |
| SLE 罹病期間 (年)[1] | | | | | | |
| 平均値(SD) | 11.5 (8.86) | 10.3 (8.74) | 11.0 (8.66) | 7.2 (6.62) | 6.5 (6.56) | 6.7 (6.58) |
| 中央値(範囲) | 10.3 (1-33) | 10.3 (0-24) | 10.3 (0-33) | 4.8 (1-33) | 4.5 (0-35) | 4.7 (0-35) |
| BILAG, n (%)[2] | | | | | | |
| 1A 以上及び／又は 2B 以上 | 2 (12.5) | 7 (70.0) | 9 (34.6) | 42 (20.4) | 314 (68.9) | 356 (53.8) |
| 1A 以上 | 0 | 1 (10.0) | 1 (3.8) | 5 (2.4) | 69 (15.1) | 74 (11.2) |
| 1B 以上 | 11 (68.8) | 10 (100.0) | 21 (80.8) | 123 (59.7) | 405 (88.8) | 528 (79.8) |
| 0A かつ 0B | 5 (31.3) | 0 | 5 (19.2) | 79 (38.3) | 26 (5.7) | 105 (15.9) |
| SELENA SLEDAI 分布, n (%) | | | | | | |
| 9 点以下 | 13 (81.3) | 6 (60.0) | 19 (73.1) | 169 (82.0) | 171 (37.5) | 340 (51.4) |
| 10～11 点 | 2 (12.5) | 1 (10.0) | 3 (11.5) | 17 (8.3) | 130 (28.5) | 147 (22.2) |
| 12 点以上 | 1 (6.3) | 3 (30.0) | 4 (15.4) | 20 (9.7) | 155 (34.0) | 175 (26.4) |
| SELENA SLEDAI スコア(点) | | | | | | |
| 平均値(SD) | 6.1 (3.47) | 9.6 (2.27) | 7.4 (3.49) | 5.8 (3.90) | 10.4 (3.16) | 9.0 (4.03) |
| 範囲 | 0-12 | 8-14 | 0-14 | 0-24 | 2-24 | 0-24 |
| SLE flare, n (%) | | | | | | |
| 1 回以上の SLE flare | 0 | 1 (10.0) | 1 (3.8) | 21 (10.2) | 51 (11.2) | 72 (10.9) |
| 1 回以上の重度の SLE flare | 0 | 0 | 0 | 2 (1.0) | 4 (0.9) | 6 (0.9) |
| PGA スコア, n (%) | | | | | | |
| 0～1 点 | 13 (81.3) | 0 | 13 (50.0) | 122 (59.2) | 29 (6.4) | 151 (22.8) |
| 1 超～2.5 点 | 3 (18.8) | 10 (100.0) | 13 (50.0) | 84 (40.8) | 423 (92.8) | 507 (76.6) |
| 2.5 点超 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (0.7) | 3 (0.5) |
| 欠測値 | ― | ― | ― | 0 | 1 | 1 |
| PGA スコア（点） | | | | | | |
| n | 16 | 10 | 26 | 206 | 455 | 661 |
| 平均値(SD) | 0.49 (0.478) | 1.64 (0.320) | 0.93 (0.706) | 0.76 (0.554) | 1.58 (0.411) | 1.32 (0.597) |
| SLICC 障害指数, n (%) | | | | | | |
| 0 点 | 10 (62.5) | 6 (60.0) | 16 (61.5) | 123 (59.7) | 293 (64.3) | 416 (62.8) |
| 1 点 | 6 (37.5) | 3 (30.0) | 9 (34.6) | 57 (27.7) | 96 (21.1) | 153 (23.1) |
| 1 点超 | 0 | 1 (10.0) | 1 (3.8) | 26 (12.6) | 67 (14.7) | 93 (14.0) |
| SLICC 障害指数(点) | | | | | | |
| 平均値(SD) | 0.4 (0.50) | 0.5 (0.71) | 0.4 (0.58) | 0.7 (1.20) | 0.6 (0.99) | 0.6 (1.06) |
| 尿蛋白(g/24 hr) | | | | | | |
| n | 16 | 10 | 26 | 202 | 456 | 658 |
| 平均値(SD) | 0.55 (1.053) | 0.65 (0.944) | 0.59 (0.994) | 0.39 (0.892) | 0.35 (0.626) | 0.36 (0.718) |
| 尿蛋白 ≥2 g/24 hr, n (%) | 1 (6.3) | 1 (10.0) | 2 (7.7) | 9 (4.4) | 11 (2.4) | 20 (3.0) |

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 11.8, Table 1011.08

1. SLE 罹病期間= (スクリーニング日－SLE 診断日+1) /365.25
2. 複数のカテゴリーに重複してカウントされた被験者あり。
   ・1A 以上及び／又は 2B 以上：カテゴリーA の臓器系が 1 つ以上、及び／又はカテゴリーB の臓器系が 2 つ以上
   ・1A 以上：カテゴリーA の臓器系が 1 つ以上
   ・1B 以上：カテゴリーB の臓器系が 1 つ以上
   ・0A かつ 0B：カテゴリーA の臓器系がない、かつカテゴリーB の臓器系がない

BEL112341 試験のオープンラベル期のベースライン時に大部分の日本人集団でみられた SELENA SLEDAI 臓器系病変は、粘膜皮膚系（84.6%）、免疫系（76.9%）であった。200 mg-sc－200 mg-sc 群ではプラセボ sc－200 mg-sc 群に比べ粘膜皮膚系及び筋骨格系の臓器病変がみられた被験者の割合が高かった。

BEL112341 試験のオープンラベル期の日本人集団におけるベースラインの抗体、免疫グロブリン、補体及びその他のバイオマーカーを表 2.7.4.1-30 に示す。オープンラベル期のベースラインにおいて、補体（C3、C4）が低値であった被験者は、それぞれ 65.4%及び 34.6%であった。

**表 2.7.4.1-30　ベースラインの抗体、免疫グロブリン、補体及びその他のバイオマーカー：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 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ sc－200 mg-sc 群 N=16 | 200 mg-sc－200 mg-sc 群 N=10 | 合計 N=26 | プラセボ sc－200 mg-sc 群 N=206 | 200 mg-sc－200 mg-sc 群 N=456 | 合計 N=662 |
| 抗 dsDNA 抗体（IU/mL）, n | 16 | 10 | 26 | 204 | 456 | 660 |
| 陰性, n (%) | - (-) | - (-) | - (-) | 78 (38.2) | 123 (27.0) | 201 (30.5) |
| 陽性（30 IU/mL 以上）, n (%) | - (-) | - (-) | - (-) | 126 (61.8) | 333 (73.0) | 459 (69.5) |
| 平均値（SD） | 95.13 (185.515) | 113.80 (163.849) | 102.31 (174.356) | 166.53 (290.569) | 481.36 (1465.819) | 384.05 (1237.217) |
| IgG 抗体（g/L） | | | | | | |
| n | 16 | 10 | 26 | 205 | 456 | 661 |
| 平均値（SD） | 13.956 (2.9271) | 15.730 (2.9473) | 14.638 (3.0071) | 14.925 (4.6245) | 15.602 (5.7127) | 15.392 (5.4044) |
| LLN (6.94 g/L)未満, n (%) | 0 | 0 | 0 | 5 (2.4) | 9 (2.0) | 14 (2.1) |
| ULN (16.18 g/L)超, n (%) | 3 (18.8) | 5 (50.0) | 8 (30.8) | 73 (35.4) | 177 (38.8) | 250 (37.8) |
| IgA 抗体（g/L） | | | | | | |
| n | 16 | 10 | 26 | 205 | 456 | 661 |
| 平均値（SD） | 2.853 (1.4688) | 3.336 (1.1461) | 3.038 (1.3508) | 3.369 (1.4134) | 3.284 (1.6766) | 3.310 (1.5990) |
| LLN (0.81 g/L)未満, n (%) | 1 (6.3) | 0 | 1 (3.8) | 2 (1.0) | 5 (1.1) | 7 (1.1) |
| ULN (4.63 g/L)超, n (%) | 2 (12.5) | 1 (10.0) | 3 (11.5) | 32 (15.5) | 70 (15.4) | 102 (15.4) |
| IgM 抗体（g/L） | | | | | | |
| n | 16 | 10 | 26 | 205 | 456 | 661 |
| 平均値（SD） | 0.652 (0.3665) | 0.568 (0.3949) | 0.620 (0.3721) | 1.094 (0.6845) | 1.127 (0.7864) | 1.117 (0.7559) |
| LLN (0.48 g/L)未満, n (%) | 8 (50.0) | 6 (60.0) | 14 (53.8) | 35 (17.0) | 57 (12.5) | 92 (13.9) |
| ULN (2.71 g/L)超, n (%) | 0 | 0 | 0 | 5 (2.4) | 17 (3.7) | 22 (3.3) |
| 補体（C3）(mg/dL), n | 16 | 10 | 26 | 204 | 456 | 660 |
| 平均値（SD） | 84.563 (34.0058) | 81.800 (25.5073) | 83.500 (30.4949) | 99.657 (35.8014) | 97.969 (31.4883) | 98.491 (32.8637) |
| 低値 (90 mg/dL 未満) , n (%) | 11 (68.8) | 6 (60.0) | 17 (65.4) | 91 (44.6) | 201 (44.1) | 292 (44.2) |
| 補体（C4）(mg/dL), n | 16 | 10 | 26 | 204 | 456 | 660 |
| 平均値（SD） | 15.125 (8.5936) | 10.600 (4.9486) | 13.385 (7.6267) | 16.971 (9.5783) | 16.257 (9.4139) | 16.477 (9.4635) |
| 低値 (10 mg/dL 未満) , n (%) | 4 (25.0) | 5 (50.0) | 9 (34.6) | 45 (22.1) | 119 (26.1) | 164 (24.8) |

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 11.10, Table 1011.10, Table 11.11, Table 14.4, Table 14.8, Table 1011.11, Table 1014.04

#### 2.7.4.1.3.2.2. CRD 試験

CRD 試験におけるベースラインの層別因子を表 2.7.4.1-31 に示す。IV/SC-CRD 試験の対象集団には軽度から中等度の症状が認められ、プラセボ iv+sc 併合群とベリムマブ iv+sc 併合群で疾患特性に差は認められなかった。IV-CRD 試験と BEL112341 試験との疾患特性はほぼ同様であった。

BEL112341 試験では無作為化時に人種（黒人 vs その他）、スクリーニング時の SELENA SLEDAI スコア（9 以下 vs 10 以上）及び補体（C3 及び／又は C4 が低値 vs C3 又は C4 が低値以外）別に層別化した。一方、IV-CRD 試験では、被験者を人種（黒人ーアフリカ系アメリカ人 vs その他）、スクリーニング時の SELENA SLEDAI スコア（9 以下 vs 10 以上）及び尿蛋白（2 g/24 hr 未満 vs 2 g/24 hr 以上）別に層別化した。

**表 2.7.4.1-31 ベースラインの層別因子：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 (%) |
| SELENA SLEDAI スコア | | | | | | |
| 9 点以下 | 330 (48.9) | 723 (49.6) | 112 (40.0) | 204 (36.7) | 442 (46.3) | 927 (46.0) |
| 10 点以上 | 345 (51.1) | 735 (50.4) | 168 (60.0) | 352 (63.3) | 513 (53.7) | 1087 (54.0) |
| 補体 [1] | | | | | | |
| C3 低値及び／又は C4 低値 | 397 (58.8) | 855 (58.6) | 126 (45.0) | 271 (48.7) | 523 (54.8) | 1126 (55.9) |
| C3 低値又は C4 低値以外 | 278 (41.2) | 603 (41.4) | 154 (55.0) | 285 (51.3) | 432 (45.2) | 888 (44.1) |
| 人種 | | | | | | |
| 黒人 | 76 (11.3) | 184 (12.6) | 33 (11.8) | 59 (10.6) | 109 (11.4) | 243 (12.1) |
| その他 | 599 (88.7) | 1274 (87.4) | 247 (88.2) | 497 (89.4) | 846 (88.6) | 1771(87.9) |
| 尿蛋白 | | | | | | |
| 2 g/24 hr 未満 | 641 (95.0) | 1381 (94.7) | 260 (92.9) | 537 (96.6) | 901 (94.3) | 1918 (95.2) |
| 2 g/24 hr 以上 | 34 (5.0) | 77 (5.3) | 20 (7.1) | 19 (3.4) | 54 (5.7) | 96 (4.8) |

Data Source: SC-ISS (CRD) Table 1.7

1. C3 低値は 4 試験すべてで 90 mg/dL 未満とした。C4 低値は、BEL112341 試験では 10 mg/dL 未満、静脈内投与試験では 16 mg/dL 未満とした。

CRD 試験におけるベースラインの疾患特性を表 2.7.4.1-32 に示す。IV/SC-CRD 試験における被験者の SLE 平均罹病期間は、プラセボ iv+sc 併合群 6.92 年（範囲 0～38 年）、ベリムマブ iv+sc 併合群 6.79 年（範囲 0～42 年）であった。ベースライン時の SELENA SLEDAI の平均スコアは、プラセボ iv+sc 併合群とベリムマブ iv+sc 併合群とも 9.9 であった。ベースライン時の医師による全般的評価（PGA）の平均は、両投与群とも 1.48（軽～中等度）であった。ベースライン時の BILAG 臓器系スコアは大部分の被験者（プラセボ iv+sc 併合群 66.2%、ベリムマブ iv+sc 併合群 64.3%）で、カテゴリーA の臓器系が 1 つ以上、又はカテゴリーB の臓器系が 2 つ以上であった。ベースライン時に SLE Flare Index に基づく SLE flare 歴を有していた被験者は、プラセボ iv+sc 併合群 22.1%、ベリムマブ iv+sc 併合群 18.7%であ

った。SLICC/ACR Damage Index（SLICC 障害指数）により評価した臓器系障害は低値を示した（両投与群とも 0.7）。

ベースライン時の SELENA SLEDAI スコアの平均は、BEL112341 試験（プラセボ sc 群 10.3、200 mg-sc 群 10.5）の方が、IV-CRD 試験（両投与群とも 9.7）より高かったが、その他の結果は、両試験で同様であった。

**表 2.7.4.1-32　ベースラインの疾患活動性：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 | ベリムマブ iv 併合群 N=1458 | プラセボ sc 群 N=280 | 200 mg-sc 群 N=556 | プラセボ iv+sc 併合群 N=955 | ベリムマブ iv+sc 併合群 N=2014 |
| SLE 罹病期間 [1]（年）、平均値（SD） | 6.97 (6.663) | 6.96 (6.861) | 6.80 (6.831) | 6.37 (6.601) | 6.92 (6.710) | 6.79 (6.794) |
| BILAG [2]、n (%) | | | | | | |
| 1A 又は 2B 以上 | 422 (62.5) | 906 (62.1) | 210 (75.0) | 388 (69.8) | 632 (66.2) | 1294 (64.3) |
| 1A 以上 | 110 (16.3) | 233 (16.0) | 51 (18.2) | 87 (15.6) | 161 (16.9) | 320 (15.9) |
| SELENA SLEDAI カテゴリー、n (%) | | | | | | |
| 9 点以下 | 330 (48.9) | 723 (49.6) | 112 (40.0) | 204 (36.7) | 442 (46.3) | 927 (46.0) |
| 10 点～11 点 | 152 (22.5) | 320 (21.9) | 74 (26.4) | 161 (29.0) | 226 (23.7) | 481 (23.9) |
| 12 点以上 | 193 (28.6) | 415 (28.5) | 94 (33.6) | 191 (34.4) | 287 (30.1) | 606 (30.1) |
| SELENA SLEDAI スコア、平均値（SD） | 9.7 (4.10) | 9.7 (3.94) | 10.3 (3.04) | 10.5 (3.19) | 9.9 (3.83) | 9.9 (3.76) |
| SLE flare index、n (%) | | | | | | |
| 1 回以上の増悪 | 154 (22.8) | 285 (19.5) | 57 (20.4) | 92 (16.5) | 211 (22.1) | 377 (18.7) |
| PGA スコア | | | | | | |
| 0～1 点 | 97 (14.4) | 214 (14.7) | 19 (6.8) | 40 (7.2) | 116 (12.1) | 254 (12.6) |
| 1 超～2.5 点 | 571 (84.6) | 1224 (84.0) | 255 (91.1) | 507 (91.2) | 826 (86.5) | 1731 (85.9) |
| 2.5 超～ | 7 (1.0) | 20 (1.4) | 5 (1.8) | 7 (1.3) | 12 (1.3) | 27 (1.3) |
| PGA, n | 675 | 1458 | 279 | 554 | 954 | 2012 |
| 平均値 (SD) | 1.45 (0.481) | 1.44 (0.495) | 1.54 (0.446) | 1.58 (0.429) | 1.48 (0.473) | 1.48 (0.482) |
| SLICC 障害スコア、n | 562 | 1121 | 280 | 556 | 842 | 1677 |
| 平均値（SD） | 0.8 (1.23) | 0.8 (1.24) | 0.7 (1.17) | 0.6 (0.99) | 0.7 (1.21) | 0.7 (1.16) |
| 尿蛋白、n (%) 2 g/24 hr 以上 | 34 (5.0) | 77 (5.3) | 20 (7.1) | 19 (3.4) | 54 (5.7) | 96 (4.8) |
| 尿蛋白値（g/24 hr）平均値（SD） | 0.46 (0.935) | 0.44 (0.818) | 0.44 (0.838) | 0.39 (0.707) | 0.45 (0.908) | 0.42 (0.789) |

Data Source: SC-ISS (CRD) Table 1.8

1. 罹病期間は（スクリーニング日－SLE の診断日＋1 日）／365.25 とした。
2. 被験者は複数のカテゴリーででカウントされている場合がある。

CRD 試験における、初回診断以降に認められた SLE の症状（ACR 基準による）を表 2.7.4.1-33 に示す。ベースラインに認められた症状は、IV-CRD 試験と BEL112341 試験とで同様であった。

**表 2.7.4.1-33　ベースラインの SLE の症状（ACR 分類）：**
**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 (%) |
| ANA | 660 (97.8) | 1422 (97.5) | 277 (98.9) | 545 (98.0) | 937 (98.1) | 1967 (97.7) |
| 関節炎 | 598 (88.6) | 1324 (90.8) | 260 (92.9) | 525 (94.4) | 858 (89.8) | 1849 (91.8) |
| 免疫異常 | 505 (74.8) | 1119 (76.7) | 217 (77.5) | 449 (80.8) | 722 (75.6) | 1568 (77.9) |
| 頬部（蝶形）紅斑 | 492 (72.9) | 1030 (70.6) | 219 (78.2) | 410 (73.7) | 711 (74.5) | 1440 (71.5) |
| 日光過敏 | 469 (69.5) | 1002 (68.7) | 207 (73.9) | 389 (70.0) | 676 (70.8) | 1391 (69.1) |
| 抗 DNA 抗体 | 457 (67.7) | 1003 (68.8) | 197 (70.4) | 411 (73.9) | 654 (68.5) | 1414 (70.2) |
| 血液異常 | 361 (53.5) | 794 (54.5) | 124 (44.3) | 278 (50.0) | 485 (50.8) | 1072 (53.2) |
| 口腔潰瘍 | 358 (53.0) | 735 (50.4) | 149 (53.2) | 314 (56.5) | 507 (53.1) | 1049 (52.1) |
| 白血球減少 | 235 (34.8) | 514 (35.3) | 81 (28.9) | 188 (33.8) | 316 (33.1) | 702 (34.9) |
| 漿膜炎 | 213 (31.6) | 495 (34.0) | 62 (22.1) | 141 (25.4) | 275 (28.8) | 636 (31.6) |
| 腎障害 | 190 (28.1) | 442 (30.3) | 81 (28.9) | 157 (28.2) | 271 (28.4) | 599 (29.7) |
| 持続性蛋白尿 | 170 (25.2) | 418 (28.7) | 74 (26.4) | 144 (25.9) | 244 (25.5) | 562 (27.9) |
| 胸膜炎 | 176 (26.1) | 390 (26.7) | 47 (16.8) | 98 (17.6) | 223 (23.4) | 488 (24.2) |
| リンパ球減少 | 170 (25.2) | 359 (24.6) | 68 (24.3) | 109 (19.6) | 238 (24.9) | 468 (23.2) |
| 円板状皮疹 | 162 (24.0) | 332 (22.8) | 63 (22.5) | 144 (25.9) | 225 (23.6) | 476 (23.6) |
| 抗リン脂質抗体 | 131 (19.4) | 283 (19.4) | 30 (10.7) | 78 (14.0) | 161 (16.9) | 361 (17.9) |
| 抗 Sm 抗体 | 119 (17.6) | 231 (15.8) | 46 (16.4) | 81 (14.6) | 165 (17.3) | 312 (15.5) |
| 心膜炎 | 88 (13.0) | 207 (14.2) | 29 (10.4) | 71 (12.8) | 117 (12.3) | 278 (13.8) |
| 血小板減少 | 84 (12.4) | 190 (13.0) | 32 (11.4) | 60 (10.8) | 116 (12.1) | 250 (12.4) |
| 溶血性貧血 | 71 (10.5) | 168 (11.5) | 29 (10.4) | 60 (10.8) | 100 (10.5) | 228 (11.3) |
| 細胞性円柱 | 61 (9.0) | 120 (8.2) | 21 (7.5) | 40 (7.2) | 82 (8.6) | 160 (7.9) |
| 神経障害 | 37 (5.5) | 98 (6.7) | 8 (2.9) | 21 (3.8) | 45 (4.7) | 119 (5.9) |
| 痙攣 | 26 (3.9) | 63 (4.3) | 6 (2.1) | 12 (2.2) | 32 (3.4) | 75 (3.7) |
| 精神症状 | 11 (1.6) | 40 (2.7) | 2 (0.7) | 9 (1.6) | 13 (1.4) | 49 (2.4) |

Data Source: SC-ISS (CRD) Table 1.9
抗 Sm 抗体：抗 Smith 抗体
注：4 項目以上の基準が連続して又は同時に認められる場合は SLE と診断される。

CRD 試験のベースラインのバイオマーカーを表 2.7.4.1-34 に示す。IV/SC-CRD 試験において、大部分の被験者で以下のバイオマーカー測定結果が得られた：検出可能な BLyS（プラセボ iv+sc 併合群 96.0%、ベリムマブ iv+sc 併合群 95.6%、以下同順）、ANA 陽性（抗体価 80 倍以上）（94.7%、92.7%）、抗 dsDNA 抗体陽性（30 IU/mL 以上）（66.0%、67.4%）。IV-CRD 試験と BEL112341 試験における結果は同様であった。BEL112341 試験で C4 が低値であった被験者の割合（プラセボ sc 群 25.4%、200 mg-sc 群 26.3%）は、IV-CRD 試験（プラセボ iv 群 51.3%、ベリムマブ iv 併合群 53.7%）の約半数であったことには注意が必要である。BEL112341 試験で C4 が低値であった被験者の割合がかなり少なかったが、これは C4 の平均値と中央値が非常に近似していたため、BEL112341 試験で LLN を 16 mg/dL から 10 mg/dL に変更したことによる可能性が高い。BEL112341 試験では、プラセボ sc 群で若干多くの被験者に、抗 dsDNA 抗体陽性、IgG 又は IgA の増加、あるいは C3 の低値が認められた。

**表 2.7.4.1-34　　ベースラインのバイオマーカー：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 (%) |
| 抗 dsDNA 抗体陽性及び C3/C4 低値 | 287 (42.5) | 589 (40.3) | 108 (38.6) | 248 (44.6) | 395 (41.4) | 837 (41.6) |
| 抗 dsDNA 抗体及び／又は ANA 陽性 [1] | 634 (93.9) | 1334 (91.6) | 270 (96.4) | 531 (95.5) | 904 (94.7) | 1865 (92.7) |
| 抗 dsDNA 抗体（30 IU/mL 以上） | 437 (64.7) | 954 (65.4) | 193 (68.9) | 404 (72.7) | 630 (66.0) | 1358 (67.4) |
| IgG ULN（16.18 g/L）超 | 283 (41.9) | 586 (40.2) | 97 (34.6) | 223 (40.1) | 380 (39.8) | 809 (40.2) |
| IgA ULN（4.63 g/L）超 | 89 (13.2) | 186 (12.8) | 34 (12.1) | 91 (16.4) | 123 (12.9) | 277 (13.8) |
| IgM ULN（2.71 g/L）超 | 19 (2.8) | 63 (4.3)[2] | 12 (4.3) | 21 (3.8) | 31 (3.2) | 84 (4.2)[2] |
| C3、n | 673 | 1452 | 280 | 556 | 953 | 2008 |
| 低値（900 mg/L 未満） | 277 (41.2) | 616 (42.4) | 111 (39.6) | 245 (44.1) | 388 (40.7) | 861 (42.9) |
| C4、n | 673 | 1450 | 280 | 556 | 953 | 2006 |
| 低値 [3] | 345 (51.3) | 779 (53.7) | 71 (25.4) | 146 (26.3) | 416 (43.7) | 925 (46.1) |
| 抗 BLyS 抗体 | 555 | 1109 | 279 | 554 | 834 | 1663 |
| LOQ[4] 超 | 542 (97.7) | 1085 (97.8) | 259 (92.8) | 504 (91.0) | 801 (96.0) | 1589 (95.6) |

Data Source: SC-ISS (CRD) Table 1.10, Table 1.11, Table 1.12, BEL112341 CSR (DB) Table 1.41
ULN：基準値上限、LOQ：定量下限
1. 抗 ds-DNA 抗体陽性は 30 IU/mL 以上、ANA 陽性は抗体価 80 倍以上とした。
2. 投与群のうち 1 例は IgM を評価されなかった。
3. C4 低値は BEL112341 試験では 10 mg/dL 未満、LBSL-02、 BEL110751、BEL110752 試験では 16 mg/dL 未満とする。
4. LOQ は、BEL112341 試験では 0.061 ng/mL とし、BEL110751 及び BEL110752 試験では 0.050 ng/mL とした。

#### 2.7.4.1.3.2.3.　　200339 試験

200339 試験では、ベースラインにおける SLE の疾患特性に関するデータは収集しなかったが、ACR 基準に基づき SLE と臨床診断され、スクリーニング時又は以前に ANA、抗 ds-DNA 抗体の陽性である疾患活動性を有する自己抗体陽性の SLE 患者を組み入れた。

### 2.7.4.1.3.3.　　併用薬

#### 2.7.4.1.3.3.1.　　BEL112341 試験

**二重盲検期（52 週）**

BEL112341 試験の二重盲検期（52 週）のベースラインにおける SLE 標準治療薬の使用状況を表 2.7.4.1-35 に示す。SLE 標準治療薬のベースライン時の使用状況は、両群間で同様であった。ステロイド平均投与量は、7.5 mg/日超（prednisone として換算）であった被験者割合が 60.2%と最も高かった。

**表 2.7.4.1-35　ベースラインの SLE 標準治療薬の使用状況：52 週（BEL112341 試験、ITT 集団）**

| | プラセボ sc 群 N=280 | 200 mg-sc 群 N=556 | 合計 N=836 |
|---|---|---|---|
| ステロイド平均投与量[1]、n (%) | | | |
| 0 mg/日 | 39 (13.9) | 75 (13.5) | 114 (13.6) |
| 0 超～7.5 mg/日以下 | 73 (26.1) | 146 (26.3) | 219 (26.2) |
| 7.5 mg/日超 | 168 (60.0) | 335 (60.3) | 503 (60.2) |
| ステロイド平均投与量[1]（mg/日） | | | |
| n | 280 | 556 | 836 |
| 平均値（SD） | 11.2 (9.09) | 10.8 (8.21) | 10.9 (8.51) |
| 使用中であった被験者の割合、n (%) | | | |
| ステロイド | 241 (86.1) | 481 (86.5) | 722 (86.4) |
| 抗マラリア薬 | 189 (67.5) | 391 (70.3) | 580 (69.4) |
| 免疫抑制剤 | 137 (48.9) | 244 (43.9) | 381 (45.6) |
| アスピリン | 45 (16.1) | 94 (16.9) | 139 (16.6) |
| NSAID | 72 (25.7) | 124 (22.3) | 196 (23.4) |

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 1.24
NSAID：非ステロイド性抗炎症薬
1. ステロイド量は prednisone として換算

多くの被験者が SLE 標準治療薬を複数併用しており、最も多かったのはステロイド＋抗マラリア薬の併用（35.2%）であった（表 2.7.4.1-36）。ステロイド、免疫抑制剤又は抗マラリア薬いずれか単剤での使用例は 20.0%［ステロイド（10.8%）、抗マラリア薬（7.2%）、免疫抑制剤（2.0%）］であった。

**表 2.7.4.1-36　ベースライン時のステロイド・免疫抑制剤・抗マラリア薬の使用状況：52 週（BEL112341 試験、ITT 集団）**

| | プラセボ sc 群 N=280 n (%) | 200 mg-sc 群 N=556 n (%) | 合計 N=836 n (%) |
|---|---|---|---|
| ステロイド＋抗マラリア薬 | 93 (33.2) | 201 (36.2) | 294 (35.2) |
| ステロイド＋免疫抑制剤＋抗マラリア薬 | 67 (23.9) | 133 (23.9) | 200 (23.9) |
| ステロイド＋免疫抑制剤 | 50 (17.9) | 88 (15.8) | 138 (16.5) |
| ステロイドのみ | 31 (11.1) | 59 (10.6) | 90 (10.8) |
| 抗マラリア薬のみ | 16 (5.7) | 44 (7.9) | 60 (7.2) |
| 免疫抑制剤＋抗マラリア薬 | 13 (4.6) | 13 (2.3) | 26 (3.1) |
| 免疫抑制剤のみ | 7 (2.5) | 10 (1.8) | 17 (2.0) |

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 1.25
注：その他に、NSAIDs 使用中であった被験者がプラセボ sc 群で 3 例、200 mg-sc 群で 5 例あり、SLE 治療薬の使用がなかった被験者は 200 mg-sc 群に 3 例あった。

**日本人集団**

日本人集団と全体集団でベースライン時の SLE 標準治療薬の使用状況は異なっており、日本人集団のプラセボ sc 群及び 200 mg-sc 群でも差異がみられた（表 2.7.4.1-37）。

大部分の被験者がステロイドの投与を受けていたが（日本人集団 96.6%、全体集団 86.4%）、ステロイドの 1 日平均投与量は日本人集団（8.9 mg/日）が全体集団（10.9 mg/日）より少なく、日本人集団のプラセボ sc 群（9.8 mg/日）が 200 mg-sc 群（7.9 mg/日）より高かった。

免疫抑制剤の使用割合は、日本人集団（82.8%）が全体集団（45.6%）より高かった。

抗マラリア薬の使用割合は、日本人集団（1 例、3.4%）が全体集団（69.4%）より顕著に低かった（表 2.7.4.1-37）。これは試験実施時点において、抗マラリア薬が SLE の適応では未承認であった日本の医療事情が反映した結果と考えられた。

**表 2.7.4.1-37　ベースライン時のステロイド・免疫抑制剤・抗マラリア薬の使用状況：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 | 200 mg-sc 群 N=13 | 合計 N=29 | プラセボ sc 群 N=280 | 200 mg-sc 群 N=556 | 合計 N=836 |
| ステロイド平均投与量[1], n (%) | | | | | | |
| 0 mg/日 | 1 (6.3) | 0 | 1 (3.4) | 39 (13.9) | 75 (13.5) | 114 (13.6) |
| 0 超～7.5 mg/日以下 | 4 (25.0) | 5 (38.5) | 9 (31.0) | 73 (26.1) | 146 (26.3) | 219 (26.2) |
| 7.5 mg/日超 | 11 (68.8) | 8 (61.5) | 19 (65.5) | 168 (60.0) | 335 (60.3) | 503 (60.2) |
| ステロイド平均投与量(mg/日)[1], n | 16 | 13 | 29 | 280 | 556 | 836 |
| 平均値（SD） | 9.8 (4.42) | 7.9 (2.29) | 8.9 (3.69) | 11.2 (9.09) | 10.8 (8.21) | 10.9 (8.51) |
| ステロイド, n (%) | 15 (93.8) | 13 (100.0) | 28 (96.6) | 241 (86.1) | 481 (86.5) | 722 (86.4) |
| 抗マラリア薬, n (%) | 1 (6.3) | NA | 1 (3.4) | 189 (67.5) | 391 (70.3) | 580 (69.4) |
| 免疫抑制剤, n (%) | 13 (81.3) | 11 (84.6) | 24 (82.8) | 137 (48.9) | 244 (43.9) | 381 (45.6) |
| アスピリン, n (%) | NA | 1 (7.7) | 1 (3.4) | 45 (16.1) | 94 (16.9) | 139 (16.6) |
| NSAID, n (%) | 5 (31.3) | 5 (38.5) | 10 (34.5) | 72 (25.7) | 124 (22.3) | 196 (23.4) |

Data Source: BEL112341 (Japan) Table 1001.24, BEL112341 CSR (DB) Table 1.24
NA=Not Available
注：全ての被験者は標準的な SLE 治療を受けていた。
1. ステロイド量は prednisone として換算

**オープンラベル期**

BEL112341 試験のオープンラベル期におけるベースラインの SLE 標準治療薬の使用状況を表 2.7.4.1-38 に示す。オープンラベル期のベースラインにおける SLE 標準治療薬（併用制限）の使用状況は、両群間で同様であった。ベースラインにおけるステロイド平均投与量が 7.5 mg/日超（prednisone として換算）であった被験者の割合が最も高く（56.9%）、200 mg-sc－200 mg-sc 群（60.3%）の被験者の割合がプラセボ sc－200 mg-sc 群（49.5%）より高かった。また、ベースラインにおけるステロイド平均投与量は、200 mg-sc－200 mg-sc 群（10.7 mg/日）がプラセボ sc－200 mg-sc 群（9.2 mg/日）より高かった。

**表 2.7.4.1-38　ベースラインの SLE 標準治療薬の使用状況：オープンラベル期（BEL112341 試験、ITT 集団）**

| | プラセボ sc－200 mg-sc 群 N=206 | 200 mg-sc－200 mg-sc 群 N=456 | 合計 N=662 |
|---|---|---|---|
| ステロイド平均投与量[1]、n (%) | | | |
| 0 mg/日 | 32 (15.5) | 58 (12.7) | 90 (13.6) |
| 0 超～7.5 mg/日以下 | 72 (35.0) | 123 (27.0) | 195 (29.5) |
| 7.5 mg/日超 | 102 (49.5) | 275 (60.3) | 377 (56.9) |
| ステロイド平均投与量[1] (mg/日) | | | |
| n | 206 | 456 | 662 |
| 平均値 (SD) | 9.2 (7.79) | 10.7 (7.82) | 10.3 (7.84) |
| 使用中であった被験者の割合、n (%) | | | |
| ステロイド | 174 (84.5) | 398 (87.3) | 572 (86.4) |
| 抗マラリア薬 | 138 (67.0) | 327 (71.7) | 465 (70.2) |
| 免疫抑制剤 | 97 (47.1) | 203 (44.5) | 300 (45.3) |
| アスピリン | 34 (16.5) | 76 (16.7) | 110 (16.6) |
| NSAID | 52 (25.2) | 101 (22.1) | 153 (23.1) |

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 11.12
1. ステロイド量は prednisone として換算

多くの被験者が SLE 標準治療薬を複数併用しており、ステロイド+抗マラリア薬を使用している被験者の割合が最も高かった（36.9%）。ステロイド、免疫抑制剤又は抗マラリア薬のいずれか単剤での使用例は 18.4%であった（表 2.7.4.1-39）。

**表 2.7.4.1-39　ベースライン時のステロイド・免疫抑制剤・抗マラリア薬の使用状況：オープンラベル期（BEL112341 試験、ITT 集団）**

| | 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 (%) |
|---|---|---|---|
| ステロイド+抗マラリア薬 | 72 (35.0) | 172 (37.7) | 244 (36.9) |
| ステロイド+免疫抑制剤+抗マラリア薬 | 41 (19.9) | 112 (24.6) | 153 (23.1) |
| ステロイド+免疫抑制剤 | 38 (18.4) | 70 (15.4) | 108 (16.3) |
| ステロイドのみ | 23 (11.2) | 44 (9.6) | 67 (10.1) |
| 抗マラリア薬のみ | 11 (5.3) | 31 (6.8) | 42 (6.3) |
| 免疫抑制剤+抗マラリア薬 | 14 (6.8) | 12 (2.6) | 26 (3.9) |
| 免疫抑制剤のみ | 4 (1.9) | 9 (2.0) | 13 (2.0) |

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 11.13
注：ベースライン時にその他に NSAID 使用中であった被験者がプラセボ sc－200 mg-sc 群で 3 例、200 mg-sc－200 mg-sc 群で 3 例あり、SLE 治療薬の使用がなかった被験者は 200 mg-sc－200 mg-sc 群に 3 例あった。

**日本人集団（オープンラベル期）**

BEL112341 試験のオープンラベル期の日本人集団におけるベースラインの SLE 標準治療薬の使用状況を表 2.7.4.1-40 に示す。オープンラベル期の日本人集団のベースラインにおけるステロイド平均投与量が 7.5 mg/日超（prednisone として換算）であった被験者の割合が最も高く（61.5%）、プラセボ sc－200 mg-sc 群（62.5%）と 200 mg-sc－200 mg-sc 群（60.0%）で同様であった。また、ベースラインにおけるステロイド平均投与量は、プラセボ sc－200 mg-sc 群（8.7 mg/日）と 200 mg-sc－200 mg-sc 群（8.1 mg/日）で同様であった。

**表 2.7.4.1-40　　ベースラインの SLE 標準治療薬の使用状況：**
**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 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ sc－200 mg-sc 群 N=16 | 200 mg-sc－200 mg-sc 群 N=10 | 合計 N=26 | プラセボ sc－200 mg-sc 群 N=206 | 200 mg-sc－200 mg-sc 群 N=456 | 合計 N=662 |
| ステロイド平均投与量[1], n (%) | | | | | | |
| 0 mg/日 | 1 (6.3) | 0 | 1 (3.8) | 32 (15.5) | 58 (12.7) | 90 (13.6) |
| 0 mg/日超～7.5 mg/日以下 | 5 (31.3) | 4 (40.0) | 9 (34.6) | 72 (35.0) | 123 (27.0) | 195 (29.5) |
| 7.5 mg/日超 | 10 (62.5) | 6 (60.0) | 16 (61.5) | 102 (49.5) | 275 (60.3) | 377 (56.9) |
| ステロイド平均投与量[1] (mg/日) | | | | | | |
| n | 16 | 10 | 26 | 206 | 456 | 662 |
| 平均値（SD） | 8.7 (3.33) | 8.1 (1.92) | 8.4 (2.85) | 9.2 (7.79) | 10.7 (7.82) | 10.3 (7.84) |
| 中央値（範囲） | 8.5 (0, 14) | 8.0 (5, 10) | 8.0 (0, 14) | 7.5 (0, 40) | 10.0 (0, 40) | 10.0 (0, 40) |
| 使用中であった被験者の割合, n (%) | | | | | | |
| ステロイド | 15 (93.8) | 10 (100.0) | 25 (96.2) | 174 (84.5) | 398 (87.3) | 572 (86.4) |
| 抗マラリア薬 | 1 (6.3) | 0 | 1 (3.8) | 138 (67.0) | 327 (71.7) | 465 (70.2) |
| 免疫抑制剤 | 13 (81.3) | 9 (90.0) | 22 (84.6) | 97 (47.1) | 203 (44.5) | 300 (45.3) |
| アスピリン | 0 | 1 (10.0) | 1 (3.8) | 34 (16.5) | 76 (16.7) | 110 (16.6) |
| NSAID | 4 (25.0) | 4 (40.0) | 8 (30.8) | 52 (25.2) | 101 (22.1) | 153 (23.1) |

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 11.12, Table 1011.12
1. ステロイド量は prednisone 換算した。

### 2.7.4.1.3.3.2.　　CRD 試験

CRD 試験におけるベースラインの SLE 治療薬の使用状況を表 2.7.4.1-41 に示す。ベースラインに使用されていた SLE 治療薬は標準的な SLE 治療を代表するものであり、群間差は認められなかった。BEL112341 試験及び IV-CRD 試験のベースラインにおける使用薬剤別にみた被験者の割合は、BEL112341 試験ではステロイド使用者が若干多く、NSAID 使用者が若干少なかったことを除いて同様であった。IV/SC-CRD 試験において prednisone 換算で 7.5 mg/日超のステロイドを使用していた被験者の割合は、プラセボ iv+sc 併合群 56.2%、ベリムマブ iv+sc 併合群 55.1%であった。

**表 2.7.4.1-41　ベースラインの SLE 治療薬の使用状況：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 (%) |
| ステロイド[1] | 570 (84.4) | 1189 (81.6) | 241 (86.1) | 481 (86.5) | 811 (84.9) | 1670 (82.9) |
| ステロイド（prednisone 換算で 7.5 mg/日超） | 369 (54.7) | 774 (53.1) | 168 (60.0) | 335 (60.3) | 537 (56.2) | 1109 (55.1) |
| 抗マラリア薬 | 466 (69.0) | 948 (65.0) | 189 (67.5) | 391 (70.3) | 655 (68.6) | 1339 (66.5) |
| 他の免疫抑制剤 | 331 (49.0) | 712 (48.8) | 137 (48.9) | 244 (43.9) | 468 (49.0) | 956 (47.5) |
| アザチオプリン | 146 (21.6) | 325 (22.3) | 58 (20.7) | 107 (19.2) | 204 (21.4) | 432 (21.4) |
| アザチオプリンナトリウム | 0 | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (<0.1) |
| シクロスポリン | 11 (1.6) | 16 (1.1) | 3 (1.1) | 9 (1.6) | 14 (1.5) | 25 (1.2) |
| シクロホスファミド | 4 (0.6) | 9 (0.6) | 1 (0.4) | 3 (0.5) | 5 (0.5) | 12 (0.6) |
| レフルノミド | 10 (1.5) | 23 (1.6) | 2 (0.7) | 8 (1.4) | 12 (1.3) | 31 (1.5) |
| メトトレキサート | 106 (15.7) | 188 (12.9) | 38 (13.6) | 52 (9.4) | 144 (15.1) | 240 (11.9) |
| メトトレキサートナトリウム | 3 (0.4) | 5 (0.3) | 1 (0.4) | 0 | 4 (0.4) | 5 (0.2) |
| ミゾリビン | 2 (0.3) | 3 (0.2) | 6 (2.1) | 7 (1.3) | 8 (0.8) | 10 (0.5) |
| ミコフェノール酸モフェチル | 55 (8.1) | 126 (8.6) | 22 (7.9) | 46 (8.3) | 77 (8.1) | 172 (8.5) |
| ミコフェノール酸モフェチル塩酸塩 | 0 | 3 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 3 (0.1) |
| ミコフェノール酸ナトリウム | 7 (1.0) | 8 (0.5) | 2 (0.7) | 7 (1.3) | 9 (0.9) | 15 (0.7) |
| ミコフェノール酸 | 17 (2.5) | 43 (2.9) | 10 (3.6) | 17 (3.1) | 27 (2.8) | 60 (3.0) |
| タクロリムス | 0 | 0 | 10 (3.6) | 8 (1.4) | 10 (1.0) | 8 (0.4) |
| サリドマイド | 1 (0.1) | 4 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.1) | 4 (0.2) |
| いずれかのアスピリン | 130 (19.3) | 256 (17.6) | 45 (16.1) | 94 (16.9) | 175 (18.3) | 350 (17.4) |
| いずれかの NSAID | 239 (35.4) | 514 (35.3) | 72 (25.7) | 124 (22.3) | 311 (32.6) | 638 (31.7) |

Data Source: SC-ISS (CRD) Table 1.13
注：GSK Drug Dictionary Version 1.3 に基づく。
1. LBSL02 試験では、ステロイドは SLE 治療薬とみなした。

CRD 試験におけるベースラインのステロイド、抗マラリア薬及び免疫抑制剤の使用状況を表 2.7.4.1-42 に示す。IV/SC-CRD 試験では、大部分の被験者が SLE に対する併用療法を受けていた。そのうち、ステロイドと抗マラリア薬の併用が最も多く（プラセボ iv+sc 併合群 32.4%、ベリムマブ iv+sc 併合群 29.3%、以下同順）、次いでステロイドと抗マラリア薬に免疫抑制剤を上乗せした併用（24.7%、24.8%）が多かった。約 20%（19.5%、24.2%）の被験者は単剤（ステロイド、免疫抑制剤、抗マラリア薬のいずれか）のみを使用していた。

**表 2.7.4.1-42　ベースラインのステロイド、抗マラリア薬及び免疫抑制剤の使用状況：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 (%) |
| ステロイドのみ | 72 (10.7) | 188 (12.9) | 31 (11.1) | 59 (10.6) | 103 (10.8) | 247 (12.3) |
| 免疫抑制剤のみ | 14 (2.1) | 46 (3.2) | 7 (2.5) | 10 (1.8) | 21 (2.2) | 56 (2.8) |
| 抗マラリア薬のみ | 46 (6.8) | 139 (9.5) | 16 (5.7) | 44 (7.9) | 62 (6.5) | 183 (9.1) |
| ステロイド及び免疫抑制剤のみ | 113 (16.7) | 246 (16.9) | 50 (17.9) | 88 (15.8) | 163 (17.1) | 334 (16.6) |
| ステロイド及び抗マラリア薬のみ | 216 (32.0) | 389 (26.7) | 93 (33.2) | 201 (36.2) | 309 (32.4) | 590 (29.3) |
| 免疫抑制剤及び抗マラリア薬のみ | 35 (5.2) | 54 (3.7) | 13 (4.6) | 13 (2.3) | 48 (5.0) | 67 (3.3) |
| ステロイド及び免疫抑制剤及び抗マラリア薬 | 169 (25.0) | 366 (25.1) | 67 (23.9) | 133 (23.9) | 236 (24.7) | 499 (24.8) |

Data Source: SC-ISS (CRD) Table 1.14
注：GSK Drug Dictionary Version 1.3 に基づく。

#### 2.7.4.1.3.3.3.　200339 試験

200339 試験では、被験者はベリムマブ静脈内投与以外の SLE 治療薬の投与は継続可能とした。投与されていた SLE 治療薬は、ステロイド、免疫抑制剤、免疫調整薬、抗マラリア薬であった。被験者は試験期間中にベリムマブ静脈内投与を受けることは出来なかった。

本試験に組み入れられる前に、先行試験でベリムマブ静脈内投与を受けた被験者は 93 例（98%）、ベリムマブ皮下投与を受けた被験者は 2 例（2%）であった。200339 試験終了後にベリムマブ静脈内投与を再開又は開始した被験者数は 90 例（95%）であった（表 2.7.4.1-43）。

**表 2.7.4.1-43　試験前及び試験後のベリムマブの投与状況：（200339 試験、ITT 集団）**

| | 200 mg-sc 群 N=95 n (%) |
|---|---|
| 試験前のベリムマブ投与経路 | |
| 静脈内投与 | 93 (98) |
| 皮下投与 | 2 (2) |
| 試験後のベリムマブ静脈内投与再開／開始 | |
| 再開／開始 | 90 (95) |
| 再開／開始せず | 5 (5) |

Data Source: 200339 CSR Table 1.12

### 2.7.4.2.　有害事象

200 mg-sc 群における重篤な有害事象及び有害事象のプロファイルは標準的な SLE 治療にプラセボを上乗せ投与した治療のプロファイルとおおむね同様であり、ベリムマブ静脈内投与の安全性プロファイルと一致していた。

#### 2.7.4.2.1. 有害事象の解析

##### 2.7.4.2.1.1. 比較的よく見られる有害事象

###### 2.7.4.2.1.1.1. BEL112341 試験

####### 2.7.4.2.1.1.1.1. 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）における有害事象の概略を表 2.7.4.2-1 に示す。本試験の二重盲検期に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 2.7.4.2-1 有害事象の概略：52 週（BEL112341 試験、ITT 集団）**

| | プラセボ sc 群<br>N=280<br>n (%) | 200 mg-sc 群<br>N=556<br>n (%) |
|---|---|---|
| 有害事象発現例数 | 236 (84.3) | 449 (80.8) |
| 治験薬との因果関係がある有害事象 | 73 (26.1) | 173 (31.1) |
| 重篤な有害事象 | 44 (15.7) | 60 (10.8) |
| 重度の有害事象 | 40 (14.3) | 55 (9.9) |
| 重篤及び／又は重度の有害事象 | 59 (21.1) | 82 (14.7) |
| 治験薬の投与中止に至った有害事象 | 25 (8.9) | 40 (7.2) |
| 死亡 | 2 (0.7) | 3 (0.5) [1] |

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 3.2
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：ベリムマブ投与後の有害事象を集計した。
1. 他に最終投与 143 日後に死亡した被験者が 200 mg-sc 群に 1 例あり。

**日本人集団**

BEL112341 試験における日本人集団及び全体集団の有害事象の概略（52 週）を表 2.7.4.2-2 に示す。

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、両投与群に大きな差はないと考えられた。日本人の死亡の報告はなかった。

**表 2.7.4.2-2　有害事象の概略：**
**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<br>N=16<br>n (%) | 200 mg-sc 群<br>N=13<br>n (%) | プラセボ sc 群<br>N=280<br>n (%) | 200 mg-sc 群<br>N=556<br>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。

**オープンラベル期**

BEL112341 試験のオープンラベル期における有害事象の概略を表 2.7.4.2-3 に示す。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 2.7.4.2-3　有害事象の概略：オープンラベル期（BEL112341 試験、ITT 集団）**

| | プラセボ sc－<br>200 mg-sc 群<br>N=206<br>n (%) | 200 mg-sc－<br>200 mg-sc 群<br>N=456<br>n (%) | 合計<br>N=662<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| 有害事象発現例数 | 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 | 26 (12.6) | 58 (12.7) | 84 (12.7) |
| 重篤な有害事象 | 14 (6.8) | 25 (5.5) | 39 (5.9) |
| 重度の有害事象 | 9 (4.4) | 17 (3.7) | 26 (3.9) |
| 重篤及び／又は重度の有害事象 | 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 | 5 (2.4) | 12 (2.6) | 17 (2.6) |
| 死亡 | 1 (0.5) | 1 (0.2) | 2 (0.3) |

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 13.1
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。
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：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）。

**日本人集団（オープンラベル期）**

BEL112341 試験のオープンラベル期の日本人集団における有害事象の概略を表 2.7.4.2-4 に示す。オープンラベル期に有害事象が発現した日本人集団の被験者の割合は 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 2.7.4.2-4　有害事象の概略：**
**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）。

### 2.7.4.2.1.1.1.2.　有害事象の SOC

**二重盲検期（52 週）**

BEL112341 試験の二重盲検期（52 週）における有害事象の SOC を表 2.7.4.2-5 に示す。

二重盲検期において、有害事象はプラセボ sc 群で 84.3%、200 mg-sc 群で 80.8%にみられた。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 群でみ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 2.7.4.2-5　有害事象の SOC：52 週（BEL112341 試験、ITT 集団）**

| SOC | プラセボ sc 群<br>N=280<br>n (%) | 200 mg-sc 群<br>N=556<br>n (%) |
|---|---|---|
| 有害事象発現例数 | 236 (84.3) | 449 (80.8) |
| 感染症および寄生虫症 | 159 (56.8) | 308 (55.4) |
| 胃腸障害 | 68 (24.3) | 125 (22.5) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 66 (23.6) | 124 (22.3) |
| 神経系障害 | 53 (18.9) | 111 (20.0) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 60 (21.4) | 80 (14.4) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 43 (15.4) | 96 (17.3) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 48 (17.1) | 81 (14.6) |
| 臨床試験 | 34 (12.1) | 58 (10.4) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 35 (12.5) | 56 (10.1) |
| 血液およびリンパ系障害 | 24 (8.6) | 53 (9.5) |
| 血管障害 | 28 (10.0) | 43 (7.7) |
| 精神障害 | 32 (11.4) | 35 (6.3) |
| 腎および尿路障害 | 25 (8.9) | 38 (6.8) |
| 生殖系および乳房障害 | 18 (6.4) | 42 (7.6) |
| 眼障害 | 21 (7.5) | 37 (6.7) |
| 代謝および栄養障害 | 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） | 9 (3.2) | 15 (2.7) |
| 心臓障害 | 7 (2.5) | 16 (2.9) |
| 耳および迷路障害 | 7 (2.5) | 13 (2.3) |
| 免疫系障害 | 4 (1.4) | 9 (1.6) |
| 内分泌障害 | 3 (1.1) | 8 (1.4) |
| 肝胆道系障害 | 3 (1.1) | 8 (1.4) |
| 妊娠、産褥および周産期の状態 | 0 | 2 (0.4) |

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 3.3
MedDRA 17.1/J 17.1

**日本人集団**

BEL112341 試験における日本人集団及び全体集団の有害事象の SOC（52 週）を表 2.7.4.2-6 に示す。

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。

最も多くみられた有害事象の 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。

日本人集団において、ベリムマブに関連する重篤な有害事象で特定の安全上の懸念は認められなかった。

**表 2.7.4.2-6　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<br>N=16<br>n (%) | 200 mg-sc 群<br>N=13<br>n (%) | プラセボ sc 群<br>N=280<br>n (%) | 200 mg-sc 群<br>N=556<br>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。

**オープンラベル期**

BEL112341 試験のオープンラベル期に見られた有害事象の SOC を表 2.7.4.2-7 に示す。発現割合が両群合わせた全体で 10%超であった SOC は、「感染症および寄生虫症」（28.7%）であった。

**表 2.7.4.2-7　有害事象の SOC：オープンラベル期（BEL112341 試験、ITT 集団）**

| SOC | 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 | 106 (51.5) | 220 (48.2) | 326 (49.2) |
| 感染症および寄生虫症 | 61 (29.6) | 129 (28.3) | 190 (28.7) |
| 胃腸障害 | 14 (6.8) | 41 (9.0) | 55 (8.3) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 19 (9.2) | 36 (7.9) | 55 (8.3) |
| 神経系障害 | 20 (9.7) | 26 (5.7) | 46 (6.9) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 20 (9.7) | 20 (4.4) | 40 (6.0) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 14 (6.8) | 25 (5.5) | 39 (5.9) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 9 (4.4) | 22 (4.8) | 31 (4.7) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 9 (4.4) | 20 (4.4) | 29 (4.4) |
| 腎および尿路障害 | 5 (2.4) | 13 (2.9) | 18 (2.7) |
| 血管障害 | 6 (2.9) | 12 (2.6) | 18 (2.7) |
| 代謝および栄養障害 | 6 (2.9) | 11 (2.4) | 17 (2.6) |
| 血液およびリンパ系障害 | 5 (2.4) | 10 (2.2) | 15 (2.3) |
| 臨床検査 | 6 (2.9) | 8 (1.8) | 14 (2.1) |
| 生殖系および乳房障害 | 5 (2.4) | 7 (1.5) | 12 (1.8) |
| 眼障害 | 1 (0.5) | 10 (2.2) | 11 (1.7) |
| 精神障害 | 3 (1.5) | 8 (1.8) | 11 (1.7) |
| 耳および迷路障害 | 1 (0.5) | 8 (1.8) | 9 (1.4) |
| 免疫系障害 | 3 (1.5) | 2 (0.4) | 5 (0.8) |
| 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 | 5 (1.1) | 5 (0.8) |
| 心臓障害 | 2 (1.0) | 2 (0.4) | 4 (0.6) |
| 肝胆道系障害 | 2 (1.0) | 2 (0.4) | 4 (0.6) |

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 13.2
MedDRA 18.0/J 18.0

**日本人集団（オープンラベル期）**

BEL112341 試験のオープンラベル期の日本人集団に見られた有害事象の SOC を表 2.7.4.2-8 に示す。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 2.7.4.2-8　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：オープンラベル期のベリムマブ投与後の有害事象のみを集計した。

### 2.7.4.2.1.1.1.3.　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）においてよく見られた有害事象（PT）（いずれかの群で 5%以上）を表 2.7.4.2-9 に示す。発現割合の高かった有害事象のうち、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　よく見られた有害事象（いずれかの群で 5%以上）：52 週（BEL112341 試験、ITT 集団）**

| PT | プラセボ sc 群 N=280 n (%) | 200 mg-sc 群 N=556 n (%) |
|---|---|---|
| 有害事象発現例数 | 236 (84.3) | 449 (80.8) |
| 頭痛 | 26 (9.3) | 57 (10.3) |
| ウィルス性上気道感染 | 24 (8.6) | 49 (8.8) |
| 鼻咽頭炎 | 22 (7.9) | 38 (6.8) |
| 悪心 | 22 (7.9) | 38 (6.8) |
| 細菌性尿路感染 | 18 (6.4) | 42 (7.6) |
| 背部痛 | 16 (5.7) | 28 (5.0) |
| 細菌性上気道感染 | 14 (5.0) | 30 (5.4) |
| 関節痛 | 11 (3.9) | 32 (5.8) |
| 下痢 | 14 (5.0) | 28 (5.0) |
| 咳嗽 | 19 (6.8) | 22 (4.0) |
| 高血圧 | 14 (5.0) | 25 (4.5) |
| 不眠症 | 20 (7.1) | 18 (3.2) |

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 3.5
MedDRA 17.1/J 17.1

**日本人集団**

BEL112341 試験の日本人集団における有害事象（PT）は、プラセボ sc 群 81.3%（13 例 97 件）、200 mg-sc 群 92.3%（12 例 40 件）にみられた。両群間で有害事象の発現割合に不均衡がみられたが、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。

BEL112341 試験の日本人集団においてよく見られた有害事象（いずれかの群で 2 例以上）を表 2.7.4.2-10 に示す。

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。これらの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。

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が高かった（いずれも 20%超）。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衡がみられたが、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。

**表 2.7.4.2-10　よく見られた有害事象（日本人集団のいずれかの群で 2 例以上）：52 週（BEL112341 試験日本人集団／全体集団、ITT 集団）**

| PT | 日本人集団 | | 全体集団 | |
|---|---|---|---|---|
| | プラセボ sc 群<br>N=16<br>n (%) | 200 mg-sc 群<br>N=13<br>n (%) | プラセボ sc 群<br>N=280<br>n (%) | 200 mg-sc 群<br>N=556<br>n (%) |
| 有害事象発現例数 | 13 (81.3) | 12 (92.3) | 236 (84.3) | 449 (80.8) |
| 鼻咽頭炎 | 5 (31.3) | 3 (23.1) | 22 (7.9) | 38 (6.8) |
| 頭痛 | 5 (31.3) | 1 (7.7) | 26 (9.3) | 57 (10.3) |
| 上気道感染 | 2 (12.5) | 2 (15.4) | 9 (3.2) | 18 (3.2) |
| 挫傷 | 0 | 3 (23.1) | 1 (0.4) | 11 (2.0) |
| 靭帯捻挫 | 1 (6.3) | 2 (15.4) | 2 (0.7) | 8 (1.4) |
| 細菌性膀胱炎 | 2 (12.5) | 1 (7.7) | 2 (0.7) | 8 (1.4) |
| 接触性皮膚炎 | 2 (12.5) | 1 (7.7) | 6 (2.1) | 1 (0.2) |
| 浮動性めまい | 2 (12.5) | 1 (7.7) | 11 (3.9) | 14 (2.5) |
| 爪真菌症 | 2 (12.5) | 1 (7.7) | 4 (1.4) | 4 (0.7) |
| ざ瘡 | 3 (18.8) | 0 | 4 (1.4) | 3 (0.5) |
| 不正子宮出血 | 0 | 2 (15.4) | 0 | 4 (0.7) |
| 細菌性気管支炎 | 2 (12.5) | 0 | 8 (2.9) | 19 (3.4) |
| 咳嗽 | 2 (12.5) | 0 | 19 (6.8) | 22 (4.0) |
| 不眠症 | 2 (12.5) | 0 | 20 (7.1) | 18 (3.2) |
| 口内炎 | 2 (12.5) | 0 | 2 (0.7) | 1 (0.2) |

Data Source: BEL112341 (Japan) Table 1003.04, BEL112341 CSR (DB) Table 3.5
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：ベリムマブ投与後に発現した有害事象のみを集計した。

**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）を表 2.7.4.2-11 に示す。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。

**表 2.7.4.2-11　よく見られた有害事象（いずれかの群で 3%以上）：オープンラベル期（BEL112341 試験、ITT 集団）**

| PT | プラセボ sc－200 mg-sc 群<br>N=206<br>n (%) | 200 mg-sc－200 mg-sc 群<br>N=456<br>n (%) | 合計<br>N=662<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| 有害事象発現例数 | 106 (51.5) | 220 (48.2) | 326 (49.2) |
| ウイルス性上気道感染 | 9 (4.4) | 17 (3.7) | 26 (3.9) |
| 関節痛 | 7 (3.4) | 11 (2.4) | 18 (2.7) |
| 細菌性尿路感染 | 2 (1.0) | 15 (3.3) | 17 (2.6) |
| 鼻咽頭炎 | 9 (4.4) | 7 (1.5) | 16 (2.4) |

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 13.4
MedDRA 18.0/J 18.0

**日本人集団（オープンラベル期）**

BEL112341 試験のオープンラベル期の日本人集団において、よく見られた有害事象（PT）（2 例以上）を表 2.7.4.2-12 に示す。両群合わせた全体で発現割合の高かった有害事象は、鼻咽頭炎及び頭痛（いずれも 4 例、15.4%）であった。

**表 2.7.4.2-12　よく見られた有害事象（日本人集団のいずれかの群で 2 例以上）：オープンラベル期（BEL112341 試験日本人集団／全体集団、ITT 集団）**

| PT | 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) |
| 鼻咽頭炎 | 3 (18.8) | 1 (10.0) | 4 (15.4) | 9 (4.4) | 7 (1.5) | 16 (2.4) |
| 頭痛 | 3 (18.8) | 1 (10.0) | 4 (15.4) | 4 (1.9) | 10 (2.2) | 14 (2.1) |
| 口腔ヘルペス | 2 (12.5) | 0 | 2 (7.7) | 2 (1.0) | 2 (0.4) | 4 (0.6) |
| ウイルス性上気道感染 | 1 (6.3) | 1 (10.0) | 2 (7.7) | 9 (4.4) | 17 (3.7) | 26 (3.9) |
| ざ瘡 | 2 (12.5) | 0 | 2 (7.7) | 3 (1.5) | 0 | 3 (0.5) |
| 湿疹 | 2 (12.5) | 0 | 2 (7.7) | 2 (1.0) | 0 | 2 (0.3) |
| 回転性めまい | 1 (6.3) | 1 (10.0) | 2 (7.7) | 1 (0.5) | 5 (1.1) | 6 (0.9) |

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 13.4, 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を集計した。

### 2.7.4.2.1.1.1.4.　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）における治験薬との因果関係がある有害事象（いずれかの群で 1%以上）を表 2.7.4.2-13 に示す。二重盲検期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 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）有害事象は、ウィルス性上気道感染（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。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。

**表 2.7.4.2-13　治験薬との因果関係がある有害事象（いずれかの群で 1%以上）：52 週（BEL112341 試験、ITT 集団）**

| SOC<br>PT | プラセボ sc 群<br>N=280<br>n (%) | 200 mg-sc 群<br>N=556<br>n (%) |
|---|---|---|
| 治験薬との因果関係がある有害事象発現例数 | 73 (26.1) | 173 (31.1) |
| 感染症および寄生虫症 | 53 (18.9) | 104 (18.7) |
| 帯状疱疹 | 9 (3.2) | 12 (2.2) |
| ウイルス性上気道感染 | 4 (1.4) | 16 (2.9) |
| 細菌性尿路感染 | 4 (1.4) | 15 (2.7) |
| 鼻咽頭炎 | 4 (1.4) | 13 (2.3) |
| 細菌性上気道感染 | 3 (1.1) | 10 (1.8) |
| 細菌性気管支炎 | 3 (1.1) | 6 (1.1) |
| 上気道感染 | 4 (1.4) | 4 (0.7) |
| 口腔ヘルペス | 4 (1.4) | 2 (0.4) |
| 細菌性肺炎 | 3 (1.1) | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 10 (3.6) | 35 (6.3) |
| 注射部位疼痛 | 1 (0.4) | 9 (1.6) |
| 注射部位紅斑 | 0 | 9 (1.6) |
| 胃腸障害 | 13 (4.6) | 18 (3.2) |
| 悪心 | 8 (2.9) | 11 (2.0) |
| 血液およびリンパ系障害 | 6 (2.1) | 17 (3.1) |
| リンパ球減少症 | 4 (1.4) | 3 (0.5) |
| 好中球減少症 | 0 | 6 (1.1) |
| 臨床検査 | 9 (3.2) | 13 (2.3) |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 4 (1.4) | 1 (0.2) |
| 神経系障害 | 6 (2.1) | 16 (2.9) |
| 頭痛 | 3 (1.1) | 7 (1.3) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 6 (2.1) | 6 (1.1) |
| 咳嗽 | 5 (1.8) | 2 (0.4) |
| 血管障害 | 4 (1.4) | 4 (0.7) |
| 高血圧 | 3 (1.1) | 1 (0.2) |

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 3.13
MedDRA 17.1/J 17.1
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。

**日本人集団**

BEL112341 試験の日本人集団における治験薬との因果関係がある有害事象（PT）（52 週）を表 2.7.4.2-14 に示す。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）及び全体集団（26.1%、31.1%）ともにプラセボ sc 群と 200 mg-sc 群とで同程度であった。日本人集団及び全体集団において、最もよく見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」であった。

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、鼻咽頭炎、上気道感染であった。全体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（PT）は帯状疱疹（3.2%、2.2%）であった。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。

**表 2.7.4.2-14　治験薬との因果関係がある有害事象：**
**52 週（BEL112341 試験日本人集団／全体集団、ITT 集団）**

| PT | 日本人集団 | | 全体集団 | |
|---|---|---|---|---|
| | プラセボ sc 群<br>N=16<br>n (%) | 200 mg-sc 群<br>N=13<br>n (%) | プラセボ sc 群<br>N=280<br>n (%) | 200 mg-sc 群<br>N=556<br>n (%) |
| 治験薬との因果関係がある有害事象発現例数 | 7 (43.8) | 6 (46.2) | 73 (26.1) | 173 (31.1) |
| 細菌性膀胱炎 | 2 (12.5) | 1 (7.7) | 2 (0.7) | 2 (0.4) |
| 鼻咽頭炎 | 1 (6.3) | 2 (15.4) | 4 (1.4) | 13 (2.3) |
| 上気道感染 | 1 (6.3) | 2 (15.4) | 4 (1.4) | 4 (0.7) |
| ノロウイルス性胃腸炎 | 0 | 1 (7.7) | 0 | 1 (0.2) |
| 帯状疱疹 | 0 | 1 (7.7) | 9 (3.2) | 12 (2.2) |
| 注射部位紅斑 | 0 | 1 (7.7) | 0 | 9 (1.6) |
| 不正子宮出血 | 0 | 1 (7.7) | 0 | 1 (0.2) |
| 口腔カンジダ症 | 0 | 1 (7.7) | 1 (0.4) | 3 (0.5) |
| 気管支炎 | 1 (6.3) | 0 | 1 (0.4) | 5 (0.9) |
| ブドウ球菌性蜂巣炎 | 1 (6.3) | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 陰部ヘルペス | 1 (6.3) | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 喉頭炎 | 1 (6.3) | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| 爪真菌症 | 1 (6.3) | 0 | 2 (0.7) | 1 (0.2) |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1 (6.3) | 0 | 4 (1.4) | 1 (0.2) |
| 頭痛 | 1 (6.3) | 0 | 3 (1.1) | 7 (1.3) |
| 咳嗽 | 1 (6.3) | 0 | 5 (1.8) | 2 (0.4) |
| 湿疹 | 1 (6.3) | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 発疹 | 1 (6.3) | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| リンパ球減少症 | 1 (6.3) | 0 | 4 (1.4) | 3 (0.5) |

Data Source: BEL112341 (Japan) Table 1003.13, BEL112341 CSR (DB) Table 3.14
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：ベリムマブ投与後に発現した有害事象のみを集計した。

**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（いずれかの群で 1%以上）を表 2.7.4.2-15 に示す。オープンラベル期に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%）］。発現割合が高かった有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」（8.3%）であった。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（PT）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。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。

**表 2.7.4.2-15　治験薬との因果関係がある有害事象（いずれかの群で 1%以上）：オープンラベル期（BEL112341 試験、ITT 集団）**

| SOC<br>PT | プラセボ sc－200 mg-sc 群<br>N=206<br>n (%) | 200 mg-sc－200 mg-sc 群<br>N=456<br>n (%) | 合計<br>N=662<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| 治験薬との因果関係がある有害事象発現例数 | 26 (12.6) | 58 (12.7) | 84 (12.7) |
| 感染症および寄生虫症 | 16 (7.8) | 39 (8.6) | 55 (8.3) |
| 細菌性尿路感染 | 0 | 8 (1.8) | 8 (1.2) |
| ウイルス性上気道感染 | 2 (1.0) | 5 (1.1) | 7 (1.1) |
| 帯状疱疹 | 2 (1.0) | 3 (0.7) | 5 (0.8) |
| 胃腸障害 | 2 (1.0) | 6 (1.3) | 8 (1.2) |
| 下痢 | 2 (1.0) | 1 (0.2) | 3 (0.5) |

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 13.12
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に発現した有害事象のみを集計した。

**日本人集団（オープンラベル期）**

BEL112341 試験のオープンラベル期の日本人集団において、治験薬と因果関係がある有害事象を表 2.7.4.2-16 に示す。オープンラベル期に治験薬との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（PT）は、頭痛 2 例（7.7%）であった。

**表 2.7.4.2-16　治験薬との因果関係がある有害事象：**
**オープンラベル期（BEL112341 試験日本人集団／全体集団、ITT 集団）**

| SOC<br>PT | 日本人集団 | | | 全体集団 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ sc－200 mg-sc 群<br>N=16<br>n (%) | 200 mg-sc－200 mg-sc 群<br>N=10<br>n (%) | 合計<br>N=26<br>n (%) | プラセボ sc－200 mg-sc 群<br>N=206<br>n (%) | 200 mg-sc－200 mg-sc 群<br>N=456<br>n (%) | 合計<br>N=662<br>n (%) |
| 治験薬との因果関係がある有害事象発現例数 | 6 (37.5) | 3 (30.0) | 9 (34.6) | 26 (12.6) | 58 (12.7) | 84 (12.7) |
| 感染症および寄生虫症 | 4 (25.0) | 2 (20.0) | 6 (23.1) | 16 (7.8) | 39 (8.6) | 55 (8.3) |
| ウイルス性上気道感染 | 0 | 1 (10.0) | 1 (3.8) | 2 (1.0) | 5 (1.1) | 7 (1.1) |
| 帯状疱疹 | 0 | 1 (10.0) | 1 (3.8) | 2 (1.0) | 3 (0.7) | 5 (0.8) |
| 細菌性気管支炎 | 1 (6.3) | 0 | 1 (3.8) | 1 (0.5) | 2 (0.4) | 3 (0.5) |
| 口腔ヘルペス | 1 (6.3) | 0 | 1 (3.8) | 1 (0.5) | 1 (0.2) | 2 (0.3) |
| インフルエンザ | 1 (6.3) | 0 | 1 (3.8) | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) |
| 皮膚感染 | 1 (6.3) | 0 | 1 (3.8) | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 3 (18.8) | 0 | 3 (11.5) | 4 (1.9) | 5 (1.1) | 9 (1.4) |
| そう痒症 | 1 (6.3) | 0 | 1 (3.8) | 1 (0.5) | 1 (0.2) | 2 (0.3) |
| 蕁麻疹 | 1 (6.3) | 0 | 1 (3.8) | 1 (0.5) | 1 (0.2) | 2 (0.3) |
| 発疹 | 1 (6.3) | 0 | 1 (3.8) | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) |
| 神経系障害 | 1 (6.3) | 1 (10.0) | 2 (7.7) | 1 (0.5) | 3 (0.7) | 4 (0.6) |
| 頭痛 | 1 (6.3) | 1 (10.0) | 2 (7.7) | 1 (0.5) | 2 (0.4) | 3 (0.5) |

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 13.12, Table 1013.12
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に発現した有害事象のみを集計した。

### 2.7.4.2.1.1.1.5.　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）における重度（Grade 3 又は 4）の有害事象の SOC を表 2.7.4.2-17 に示す。

二重盲検期にみ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。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。

**表 2.7.4.2-17　　重度の有害事象の SOC：52 週（BEL112341 試験、ITT 集団）**

| SOC | プラセボ sc 群<br>N=280<br>n (%) | 200 mg-sc 群<br>N=556<br>n (%) |
|---|---|---|
| 重度の有害事象発現例数 | 40 (14.3) | 55 (9.9) |
| 腎および尿路障害 | 9 (3.2) | 11 (2.0) |
| 血液およびリンパ系障害 | 6 (2.1) | 9 (1.6) |
| 感染症および寄生虫症 | 5 (1.8) | 8 (1.4) |
| 神経系障害 | 6 (2.1) | 7 (1.3) |
| 胃腸障害 | 3 (1.1) | 6 (1.1) |
| 臨床検査 | 4 (1.4) | 4 (0.7) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 4 (1.4) | 4 (0.7) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 (0.4) | 6 (1.1) |
| 心臓障害 | 3 (1.1) | 3 (0.5) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 2 (0.7) | 4 (0.7) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 0 | 5 (0.9) |
| 代謝および栄養障害 | 2 (0.7) | 2 (0.4) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 1 (0.4) | 3 (0.5) |
| 血管障害 | 3 (1.1) | 1 (0.2) |
| 眼障害 | 0 | 2 (0.4) |
| 精神障害 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| 生殖系および乳房障害 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| 肝胆道系障害 | 1 (0.4) | 0 |
| 妊娠、産褥および周産期の状態 | 0 | 1 (0.2) |

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 3.9
MedDRA 17.1/J 17.1
注：Grade 3 又は 4 の有害事象を重度の有害事象とした。

**日本人集団**

BEL112341 試験の二重盲検期（52 週）における日本人集団の重度（Grade 3 又は 4）の有害事象を表 2.7.4.2-18 に示す。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、治験担当医師は治験薬との因果関係を多分関連なしと判断した。

**表 2.7.4.2-18　　重度の有害事象：**
**52 週（BEL112341 試験日本人集団／全体集団、ITT 集団）**

| PT[1] | 日本人集団 | | 全体集団 | |
|---|---|---|---|---|
| | プラセボ sc 群<br>N=16<br>n (%) | 200 mg-sc 群<br>N=13<br>n (%) | プラセボ sc 群<br>N=280<br>n (%) | 200 mg-sc 群<br>N=556<br>n (%) |
| 重度の有害事象発現例数 | 0 | 1 (7.7) | 40 (14.3) | 55 (9.9) |
| 子宮内膜癌 | 0 | 1 (7.7) | 0 | 1 (0.2) |

Data Source: BEL112341 (Japan) Table 1003.10, BEL112341 CSR (DB) Table 3.11
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。

**オープンラベル期**

BEL112341 試験のオープンラベル期における重度（Grade 3 又は 4）の有害事象の SOC を表 2.7.4.2-19 に示す。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。

オープンラベル期にみられた重度の有害事象の PT での発現割合は 1%未満であった。2 例以上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。

**表 2.7.4.2-19　重度の有害事象の SOC：**
**オープンラベル期（BEL112341 試験、ITT 集団）**

| SOC | 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 (%) |
|---|---|---|---|
| 重度な有害事象発現例数 | 9 (4.4) | 17 (3.7) | 26 (3.9) |
| 血液およびリンパ系障害 | 2 (1.0) | 4 (0.9) | 6 (0.9) |
| 感染症および寄生虫症 | 2 (1.0) | 4 (0.9) | 6 (0.9) |
| 腎および尿路障害 | 3 (1.5) | 3 (0.7) | 6 (0.9) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 0 | 3 (0.7) | 3 (0.5) |
| 胃腸障害 | 0 | 2 (0.4) | 2 (0.3) |
| 代謝および栄養障害 | 1 (0.5) | 1 (0.2) | 2 (0.3) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 (0.5) | 1 (0.2) | 2 (0.3) |
| 眼障害 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) |
| 肝胆道系障害 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) |
| 臨床検査 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 神経系障害 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) |
| 血管障害 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) |

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 13.8
MedDRA 18.0/J 18.0
注：Grade 3 又は 4 の有害事象を重度の有害事象とした。

**日本人集団（オープンラベル期）**

BEL112341 試験の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。

### 2.7.4.2.1.1.2.　CRD 試験

#### 2.7.4.2.1.1.2.1.　有害事象の概略

CRD 試験の有害事象の概略（52 週）を表 2.7.4.2-20 に示す。IV/SC-CRD 試験で有害事象を発現した被験者の割合は、プラセボ iv+sc 併合群 89.9%、ベリムマブ iv+sc 併合群 89.5%であった。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。

IV/SC-CRD 試験における重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ iv+sc 併合群 15.4%、ベリムマブ iv+sc 併合群 15.3%であった。BEL110751 試験の 76 週時のデータを含めても、重篤な有害事象の発現割合は両投与群で同程度であった（プラセボ iv+sc 併合群 16.3%、ベリムマブ iv+sc 併合群 16.2%）。IV/SC-CRD 試験における治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低く、プラセボ iv+sc 併合群とベリムマブ iv+sc 併合群とで同程度であった。

**表 2.7.4.2-20　　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<br>N=675<br>n (%) | ベリムマブ iv 併合群<br>N=1458<br>n (%) | プラセボ群 sc 群<br>N=280<br>n (%) | 200 mg-sc 群<br>N=556<br>n (%) | プラセボ iv+sc 併合群<br>N=955<br>n (%) | ベリムマブ iv+sc 併合群<br>N=2014<br>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
MedDRA 17.1/J 17.1
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。

### 2.7.4.2.1.1.2.2.　　有害事象の SOC

CRD 試験における有害事象の SOC（52 週）を表 2.7.4.2-21 に示す。IV/SC-CRD 試験で最も多くみられた有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」（プラセボ iv+sc 併合群 63.1%、ベリムマブ iv+sc 併合群 66.7%）であった。20%超に発現した有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」、「筋骨格系および結合組織障害」、「胃腸障害」、「神経系障害」、「皮膚および皮下組織障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であった。有害事象の発現割合はベリムマブ iv+sc 併合群とプラセボ iv+sc 併合群で同程度であった。

**表 2.7.4.2-21　有害事象の SOC：52 週（CRD 試験、ITT 集団）**

| SOC | 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 (%) |
| 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) |
| 感染症および寄生虫症 | 444 (65.8) | 1035 (71.0) | 159 (56.8) | 308 (55.4) | 603 (63.1) | 1343 (66.7) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 305 (45.2) | 638 (43.8) | 66 (23.6) | 124 (22.3) | 371 (38.8) | 762 (37.8) |
| 胃腸障害 | 260 (38.5) | 597 (40.9) | 68 (24.3) | 125 (22.5) | 328 (34.3) | 722 (35.8) |
| 神経系障害 | 235 (34.8) | 525 (36.0) | 53 (18.9) | 111 (20.0) | 288 (30.2) | 636 (31.6) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 233 (34.5) | 543 (37.2) | 60 (21.4) | 80 (14.4) | 293 (30.7) | 623 (30.9) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 196 (29.0) | 446 (30.6) | 43 (15.4) | 96 (17.3) | 239 (25.0) | 542 (26.9) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 176 (26.1) | 366 (25.1) | 48 (17.1) | 81 (14.6) | 224 (23.5) | 447 (22.2) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 115 (17.0) | 288 (19.8) | 35 (12.5) | 56 (10.1) | 150 (15.7) | 344 (17.1) |
| 臨床検査 | 101 (15.0) | 227 (15.6) | 34 (12.1) | 58 (10.4) | 135 (14.1) | 285 (14.2) |
| 血管障害 | 102 (15.1) | 211 (14.5) | 28 (10.0) | 43 (7.7) | 130 (13.6) | 254 (12.6) |
| 精神障害 | 80 (11.9) | 219 (15.0) | 32 (11.4) | 35 (6.3) | 112 (11.7) | 254 (12.6) |
| 血液およびリンパ系障害 | 90 (13.3) | 190 (13.0) | 24 (8.6) | 53 (9.5) | 114 (11.9) | 243 (12.1) |
| 腎および尿路障害 | 77 (11.4) | 143 (9.8) | 25 (8.9) | 38 (6.8) | 102 (10.7) | 181 (9.0) |
| 代謝および栄養障害 | 66 (9.8) | 156 (10.7) | 21 (7.5) | 32 (5.8) | 87 (9.1) | 188 (9.3) |
| 生殖系および乳房障害 | 65 (9.6) | 149 (10.2) | 18 (6.4) | 42 (7.6) | 83 (8.7) | 191 (9.5) |
| 眼障害 | 52 (7.7) | 148 (10.2) | 21 (7.5) | 37 (6.7) | 73 (7.6) | 185 (9.2) |
| 心臓障害 | 44 (6.5) | 110 (7.5) | 7 (2.5) | 16 (2.9) | 51 (5.3) | 126 (6.3) |
| 耳および迷路障害 | 33 (4.9) | 78 (5.3) | 7 (2.5) | 13 (2.3) | 40 (4.2) | 91 (4.5) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 22 (3.3) | 42 (2.9) | 9 (3.2) | 15 (2.7) | 31 (3.2) | 57 (2.8) |
| 免疫系障害 | 21 (3.1) | 52 (3.6) | 4 (1.4) | 9 (1.6) | 25 (2.6) | 61 (3.0) |
| 肝胆道系障害 | 18 (2.7) | 34 (2.3) | 3 (1.1) | 8 (1.4) | 21 (2.2) | 42 (2.1) |
| 内分泌障害 | 9 (1.3) | 29 (2.0) | 3 (1.1) | 8 (1.4) | 12 (1.3) | 37 (1.8) |
| 外科および内科処置 | 13 (1.9) | 33 (2.3) | 0 | 0 | 13 (1.4) | 33 (1.6) |
| 妊娠、産褥および周産期の状態 | 4 (0.6) | 8 (0.5) | 0 | 2 (0.4) | 4 (0.4) | 10 (0.5) |
| 先天性、家族性および遺伝性障害 | 2 (0.3) | 4 (0.3) | 0 | 0 | 2 (0.2) | 4 (0.2) |
| 社会環境 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 2 (<0.1) |

Data Source: SC-ISS (CRD) Table 2.2
MedDRA 17.1/J 17.1
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。

### 2.7.4.2.1.1.2.3.　よく見られた有害事象

CRD 試験でよく見られた有害事象（PT）（いずれかの群で 5%以上）を表 2.7.4.2-22 に示す。IV/SC-CRD 試験でよく見られた有害事象は、頭痛、上気道感染、関節痛、悪心、下痢及び尿路感染であった。これらの有害事象の発現割合はプラセボ iv+sc 併合群とベリムマブ iv+sc 併合群で同程度であり、臨床的に問題となる差は認められなかった。

**表 2.7.4.2-22　よく見られた有害事象（いずれかの群で 5%以上）：**
**52 週（CRD 試験、ITT 集団）**

| PT | 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 (%) |
| 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) |
| 頭痛 | 137 (20.3) | 306 (21.0) | 26 (9.3) | 57 (10.3) | 163 (17.1) | 363 (18.0) |
| 上気道感染 | 126 (18.7) | 269 (18.4) | 9 (3.2) | 18 (3.2) | 135 (14.1) | 287 (14.3) |
| 関節痛 | 109 (16.1) | 238 (16.3) | 11 (3.9) | 32 (5.8) | 120 (12.6) | 270 (13.4) |
| 悪心 | 78 (11.6) | 205 (14.1) | 22 (7.9) | 38 (6.8) | 100 (10.5) | 243 (12.1) |
| 下痢 | 61 (9.0) | 184 (12.6) | 14 (5.0) | 28 (5.0) | 75 (7.9) | 212 (10.5) |
| 尿路感染 | 76 (11.3) | 191 (13.1) | 6 (2.1) | 14 (2.5) | 82 (8.6) | 205 (10.2) |
| 疲労 | 69 (10.2) | 165 (11.3) | 4 (1.4) | 10 (1.8) | 73 (7.6) | 175 (8.7) |
| 背部痛 | 59 (8.7) | 130 (8.9) | 16 (5.7) | 28 (5.0) | 75 (7.9) | 158 (7.8) |
| 鼻咽頭炎 | 42 (6.2) | 111 (7.6) | 22 (7.9) | 38 (6.8) | 64 (6.7) | 149 (7.4) |
| 発熱 | 50 (7.4) | 129 (8.8) | 12 (4.3) | 21 (3.8) | 62 (6.5) | 150 (7.4) |
| 咳嗽 | 49 (7.3) | 110 (7.5) | 19 (6.8) | 22 (4.0) | 68 (7.1) | 132 (6.6) |
| 高血圧 | 55 (8.1) | 90 (6.2) | 14 (5.0) | 25 (4.5) | 69 (7.2) | 115 (5.7) |
| 嘔吐 | 44 (6.5) | 109 (7.5) | 7 (2.5) | 18 (3.2) | 51 (5.3) | 127 (6.3) |
| インフルエンザ | 42 (6.2) | 101 (6.9) | 8 (2.9) | 21 (3.8) | 50 (5.2) | 122 (6.1) |
| 気管支炎 | 28 (4.1) | 110 (7.5) | 8 (2.9) | 12 (2.2) | 36 (3.8) | 122 (6.1) |
| 筋肉痛 | 47 (7.0) | 98 (6.7) | 4 (1.4) | 7 (1.3) | 51 (5.3) | 105 (5.2) |
| 不眠症 | 34 (5.0) | 83 (5.7) | 20 (7.1) | 18 (3.2) | 54 (5.7) | 101 (5.0) |
| 副鼻腔炎 | 51 (7.6) | 93 (6.4) | 2 (0.7) | 8 (1.4) | 53 (5.5) | 101 (5.0) |
| 浮動性めまい | 42 (6.2) | 84 (5.8) | 11 (3.9) | 14 (2.5) | 53 (5.5) | 98 (4.9) |
| 末梢性浮腫 | 36 (5.3) | 97 (6.7) | 7 (2.5) | 11 (2.0) | 43 (4.5) | 108 (5.4) |
| 関節炎 | 40 (5.9) | 95 (6.5) | 3 (1.1) | 7 (1.3) | 43 (4.5) | 102 (5.1) |
| 発疹 | 34 (5.0) | 99 (6.8) | 4 (1.4) | 5 (0.9) | 38 (4.0) | 104 (5.2) |
| ウイルス性上気道感染 | 19 (2.8) | 49 (3.4) | 24 (8.6) | 49 (8.8) | 43 (4.5) | 98 (4.9) |
| 四肢痛 | 27 (4.0) | 87 (6.0) | 10 (3.6) | 16 (2.9) | 37 (3.9) | 103 (5.1) |
| うつ病 | 25 (3.7) | 86 (5.9) | 4 (1.4) | 7 (1.3) | 29 (3.0) | 93 (4.6) |
| 口腔内潰瘍形成 | 35 (5.2) | 71 (4.9) | 1 (0.4) | 4 (0.7) | 36 (3.8) | 75 (3.7) |
| 非心臓性胸痛 | 34 (5.0) | 55 (3.8) | 1 (0.4) | 3 (0.5) | 35 (3.7) | 58 (2.9) |
| SLE 関節炎 | 34 (5.0) | 50 (3.4) | 3 (1.1) | 5 (0.9) | 37 (3.9) | 55 (2.7) |
| 細菌性尿路感染 | 4 (0.6) | 11 (0.8) | 18 (6.4) | 42 (7.6) | 22 (2.3) | 53 (2.6) |

Data Source: SC-ISS (CRD) Table 2.4
MedDRA 17.1/J 17.1
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。

### 2.7.4.2.1.1.2.4.　治験薬との因果関係がある有害事象

CRD 試験における治験薬との因果関係がある有害事象（PT）（いずれかの群で 3%以上）を表 2.7.4.2-23 に示す。IV/SC-CRD 試験で、治験薬との因果関係がある（関連あり、多分関連あり、関連あるかもしれないのいずれか）と治験責任医師に判定された有害事象の発現割合は、プラセボ iv+sc 併合群 37.2%、ベリムマブ iv+sc 併合群 37.7%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/SC-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（SOC）は、「感染症および寄生虫症」（プラセボ iv+sc 併合群 20.5%、ベリムマブ iv+sc 併合群 20.3%、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（4.1%、3.7%）、悪心（3.6%、3.7%）及び上気道感染（3.5%、3.2%）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（いずれかの群で 3%以上）：52 週（CRD 試験、ITT 集団）**

| SOC<br>PT | IV-CRD 試験 | | BEL112341 試験 | | IV/SC-CRD 試験 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ iv 群<br>N=675<br>n (%) | ベリムマブ iv 併合群<br>N=1458<br>n (%) | プラセボ sc 群<br>N=280<br>n (%) | 200 mg-sc 群<br>N=556<br>n (%) | プラセボ iv+sc 併合群<br>N=955<br>n (%) | ベリムマブ iv+sc 併合群<br>N=2014<br>n (%) |
| 有害事象発現例数 | 282 (41.8) | 586 (40.2) | 73 (26.1) | 173 (31.1) | 355 (37.2) | 759 (37.7) |
| 感染症および寄生虫症 | 143 (21.2) | 305 (20.9) | 53 (18.9) | 104 (18.7) | 196 (20.5) | 409 (20.3) |
| 上気道感染 | 29 (4.3) | 60 (4.1) | 4 (1.4) | 4 (0.7) | 33 (3.5) | 64 (3.2) |
| 尿路感染 | 15 (2.2) | 53 (3.6) | 2 (0.7) | 5 (0.9) | 17 (1.8) | 58 (2.9) |
| 帯状疱疹 | 9 (1.3) | 20 (1.4) | 9 (3.2) | 12 (2.2) | 18 (1.9) | 32 (1.6) |
| 胃腸障害 | 60 (8.9) | 122 (8.4) | 13 (4.6) | 18 (3.2) | 73 (7.6) | 140 (7.0) |
| 悪心 | 26 (3.9) | 64 (4.4) | 8 (2.9) | 11 (2.0) | 34 (3.6) | 75 (3.7) |
| 神経系障害 | 65 (9.6) | 104 (7.1) | 6 (2.1) | 16 (2.9) | 71 (7.4) | 120 (6.0) |
| 頭痛 | 36 (5.3) | 67 (4.6) | 3 (1.1) | 7 (1.3) | 39 (4.1) | 74 (3.7) |

Data Source: SC-ISS (CRD) Table 2.13
MedDRA 17.1/J 17.1
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。

### 2.7.4.2.1.1.2.5.　重度の有害事象

CRD 試験における重度（Grade 3 又は 4）の有害事象の SOC（52 週）を表 2.7.4.2-24 に示す。有害事象の多くは軽度又は中程度であった。IV/SC-CRD 試験では、重度の有害事象の発現割合は、プラセボ iv+sc 併合群 14.6%、ベリムマブ iv+sc 併合群 13.7%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」（両投与群とも 2.7%）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　　重度の有害事象の SOC：52 週（CRD 試験、ITT 集団）**

| SOC | 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 (%) |
| 有害事象発現例数 | 99 (14.7) | 220 (15.1) | 40 (14.3) | 55 (9.9) | 139 (14.6) | 275 (13.7) |
| 感染症および寄生虫症 | 21 (3.1) | 47 (3.2) | 5 (1.8) | 8 (1.4) | 26 (2.7) | 55 (2.7) |
| 神経系障害 | 13 (1.9) | 37 (2.5) | 6 (2.1) | 7 (1.3) | 19 (2.0) | 44 (2.2) |
| 胃腸障害 | 17 (2.5) | 32 (2.2) | 3 (1.1) | 6 (1.1) | 20 (2.1) | 38 (1.9) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 17 (2.5) | 29 (2.0) | 1 (0.4) | 6 (1.1) | 18 (1.9) | 35 (1.7) |
| 腎および尿路障害 | 11 (1.6) | 19 (1.3) | 9 (3.2) | 11 (2.0) | 20 (2.1) | 30 (1.5) |
| 血液およびリンパ系障害 | 12 (1.8) | 22 (1.5) | 6 (2.1) | 9 (1.6) | 18 (1.9) | 31 (1.5) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 8 (1.2) | 22 (1.5) | 4 (1.4) | 4 (0.7) | 12 (1.3) | 26 (1.3) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 14 (2.1) | 16 (1.1) | 2 (0.7) | 4 (0.7) | 16 (1.7) | 20 (1.0) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 9 (1.3) | 12 (0.8) | 0 | 5 (0.9) | 9 (0.9) | 17 (0.8) |
| 血管障害 | 6 (0.9) | 15 (1.0) | 3 (1.1) | 1 (0.2) | 9 (0.9) | 16 (0.8) |
| 心臓障害 | 8 (1.2) | 10 (0.7) | 3 (1.1) | 3 (0.5) | 11 (1.2) | 13 (0.6) |
| 臨床検査 | 4 (0.6) | 9 (0.6) | 4 (1.4) | 4 (0.7) | 8 (0.8) | 13 (0.6) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 4 (0.6) | 13 (0.9) | 0 | 0 | 4 (0.4) | 13 (0.6) |
| 代謝および栄養障害 | 3 (0.4) | 9 (0.6) | 2 (0.7) | 2 (0.4) | 5 (0.5) | 11 (0.5) |
| 精神障害 | 2 (0.3) | 8 (0.5) | 1 (0.4) | 1 (0.2) | 3 (0.3) | 9 (0.4) |
| 生殖系および乳房障害 | 2 (0.3) | 7 (0.5) | 1 (0.4) | 1 (0.2) | 3 (0.3) | 8 (0.4) |
| 肝胆道系障害 | 3 (0.4) | 6 (0.4) | 1 (0.4) | 0 | 4 (0.4) | 6 (0.3) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 1 (0.1) | 3 (0.2) | 1 (0.4) | 3 (0.5) | 2 (0.2) | 6 (0.3) |
| 眼障害 | 0 | 4 (0.3) | 0 | 2 (0.4) | 0 | 6 (0.3) |
| 免疫系障害 | 1 (0.1) | 3 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) | 3 (0.1) |
| 妊娠、産褥および周産期の状態 | 1 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 3 (0.1) |
| 内分泌障害 | 0 | 3 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 3 (0.1) |
| 耳および迷路障害 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 2 (<0.1) |
| 外科および内科処置 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 2 (<0.1) |

Data Source: SC-ISS (CRD) Table 2.9
MedDRA 17.1/J 17.1
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。
注：Grade 3 又は 4 の有害事象を重度の有害事象とした。

CRD 試験においてよく見られた（いずれかの群で 5 例以上）重度（Grade 3 又は 4）の有害事象（PT）（52 週）を表 2.7.4.2-25 に示す。IV/SC-CRD 試験では、両投与群とも 1%以上に発現した重度の有害事象は認められなかった。いずれかの投与群で 0.5%超に発現した重度の有害事象は、頭痛、ループス腎炎、貧血、蛋白尿及び腹痛であり、頭痛（プラセボ iv+sc 併合群 0.6%、ベリムマブ iv+sc 併合群 0.9%）及びループス腎炎（両投与群とも 0.6%）を除いて、プラセボ iv+sc 併合群と比較してベリムマブ iv+sc 併合群で発現割合が低かった。

**表 2.7.4.2-25　よく見られた重度の有害事象（いずれかの群で 5 例以上）：52 週（CRD 試験、ITT 集団）**

| PT | 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 (%) |
| 有害事象発現例数 | 99 (14.7) | 220 (15.1) | 40 (14.3) | 55 (9.9) | 139 (14.6) | 275 (13.7) |
| 頭痛 | 5 (0.7) | 16 (1.1) | 1 (0.4) | 2 (0.4) | 6 (0.6) | 18 (0.9) |
| ループス腎炎 | 3 (0.4) | 7 (0.5) | 3 (1.1) | 6 (1.1) | 6 (0.6) | 13 (0.6) |
| 貧血 | 5 (0.7) | 7 (0.5) | 1 (0.4) | 1 (0.2) | 6 (0.6) | 8 (0.4) |
| 蛋白尿 | 6 (0.9) | 4 (0.3) | 3 (1.1) | 1 (0.2) | 9 (0.9) | 5 (0.2) |
| 腹痛 | 6 (0.9) | 5 (0.3) | 1 (0.4) | 1 (0.2) | 7 (0.7) | 6 (0.3) |
| 白血球減少症 | 1 (0.1) | 7 (0.5) | 0 | 4 (0.7) | 1 (0.1) | 11 (0.5) |
| 好中球減少症 | 2 (0.3) | 7 (0.5) | 1 (0.4) | 2 (0.4) | 3 (0.3) | 9 (0.4) |
| 肺炎 | 3 (0.4) | 8 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 3 (0.3) | 9 (0.4) |
| 血小板減少症 | 2 (0.3) | 6 (0.4) | 3 (1.1) | 0 | 5 (0.5) | 6 (0.3) |
| 発熱 | 1 (0.1) | 6 (0.4) | 0 | 2 (0.4) | 1 (0.1) | 8 (0.4) |
| 尿路感染 | 4 (0.6) | 5 (0.3) | 0 | 0 | 4 (0.4) | 5 (0.2) |
| 嘔吐 | 3 (0.4) | 4 (0.3) | 2 (0.7) | 0 | 5 (0.5) | 4 (0.2) |
| 関節痛 | 1 (0.1) | 5 (0.3) | 0 | 2 (0.4) | 1 (0.1) | 7 (0.3) |
| 筋肉痛 | 1 (0.1) | 7 (0.5) | 0 | 0 | 1 (0.1) | 7 (0.3) |
| ＳＬＥ関節炎 | 2 (0.3) | 5 (0.3) | 0 | 1 (0.2) | 2 (0.2) | 6 (0.3) |
| 悪心 | 1 (0.1) | 4 (0.3) | 1 (0.4) | 1 (0.2) | 2 (0.2) | 5 (0.2) |
| うつ病 | 0 | 5 (0.3) | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.1) | 5 (0.2) |
| 注入に伴う反応 | 1 (0.1) | 5 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.1) | 5 (0.2) |
| 口腔内潰瘍形成 | 0 | 5 (0.3) | 0 | 1 (0.2) | 0 | 6 (0.3) |
| 非心臓性胸痛 | 5 (0.7) | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 5 (0.5) | 1 (<0.1) |
| 皮膚潰瘍 | 1 (0.1) | 4 (0.3) | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 5 (0.2) |
| 蜂巣炎 | 0 | 3 (0.2) | 0 | 2 (0.4) | 0 | 5 (0.2) |

Data Source: SC-ISS (CRD) Table 2.11
MedDRA 17.1/J 17.1
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。
注：Grade 3 又は 4 の有害事象を重度の有害事象とした。

### 2.7.4.2.1.1.2.6.　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、有害事象の SOC、よく見られた有害事象（PT）（いずれかの群で 5%以上）をそれぞれ表 2.7.4.2-26、表 2.7.4.2-27、表 2.7.4.2-28 に示した。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範囲内の結果であった。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%であった。

## 表 2.7.4.2-26　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<br>N=675<br>n (%) | 10 mg/kg-iv 群<br>N=674<br>n (%) | ベリムマブ iv 併合群<br>N=1458<br>n (%) | プラセボ sc 群<br>N=280<br>n (%) | 200 mg-sc 群<br>N=556<br>n (%) | プラセボ iv+sc 併合群<br>N=955<br>n (%) | 10 mg/kg-iv+200 mg-sc 併合群<br>N=1230<br>n (%) | ベリムマブ iv+sc 併合群<br>N=2014<br>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。

**表 2.7.4.2-27　有害事象の SOC：52 週（CRD 試験、ITT 集団）**

| SOC | 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 (%) | 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 (%) |
| 有害事象発現例数 | 623 (92.3) | 625 (92.7) | 236 (84.3) | 449 (80.8) | 859 (89.9) | 1074 (87.3) |
| 感染症および寄生虫症 | 444 (65.8) | 472 (70.0) | 159 (56.8) | 308 (55.4) | 603 (63.1) | 780 (63.4) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 305 (45.2) | 291 (43.2) | 66 (23.6) | 124 (22.3) | 371 (38.8) | 415 (33.7) |
| 胃腸障害 | 260 (38.5) | 283 (42.0) | 68 (24.3) | 125 (22.5) | 328 (34.3) | 408 (33.2) |
| 神経系障害 | 235 (34.8) | 244 (36.2) | 53 (18.9) | 111 (20.0) | 288 (30.2) | 355 (28.9) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 233 (34.5) | 230 (34.1) | 60 (21.4) | 80 (14.4) | 293 (30.7) | 310 (25.2) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 196 (29.0) | 201 (29.8) | 43 (15.4) | 96 (17.3) | 239 (25.0) | 297 (24.1) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 176 (26.1) | 155 (23.0) | 48 (17.1) | 81 (14.6) | 224 (23.5) | 236 (19.2) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 115 (17.0) | 132 (19.6) | 35 (12.5) | 56 (10.1) | 150 (15.7) | 188 (15.3) |
| 臨床検査 | 101 (15.0) | 95 (14.1) | 34 (12.1) | 58 (10.4) | 135 (14.1) | 153 (12.4) |
| 血管障害 | 102 (15.1) | 96 (14.2) | 28 (10.0) | 43 (7.7) | 130 (13.6) | 139 (11.3) |
| 血液およびリンパ系障害 | 90 (13.3) | 88 (13.1) | 24 (8.6) | 53 (9.5) | 114 (11.9) | 141 (11.5) |
| 精神障害 | 80 (11.9) | 100 (14.8) | 32 (11.4) | 35 (6.3) | 112 (11.7) | 135 (11.0) |
| 腎および尿路障害 | 77 (11.4) | 70 (10.4) | 25 (8.9) | 38 (6.8) | 102 (10.7) | 108 (8.8) |
| 代謝および栄養障害 | 66 (9.8) | 77 (11.4) | 21 (7.5) | 32 (5.8) | 87 (9.1) | 109 (8.9) |
| 生殖系および乳房障害 | 65 (9.6) | 71 (10.5) | 18 (6.4) | 42 (7.6) | 83 (8.7) | 113 (9.2) |
| 眼障害 | 52 (7.7) | 69 (10.2) | 21 (7.5) | 37 (6.7) | 73 (7.6) | 106 (8.6) |
| 心臓障害 | 44 (6.5) | 54 (8.0) | 7 (2.5) | 16 (2.9) | 51 (5.3) | 70 (5.7) |
| 耳および迷路障害 | 33 (4.9) | 26 (3.9) | 7 (2.5) | 13 (2.3) | 40 (4.2) | 39 (3.2) |
| 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） | 22 (3.3) | 19 (2.8) | 9 (3.2) | 15 (2.7) | 31 (3.2) | 34 (2.8) |
| 免疫系障害 | 21 (3.1) | 18 (2.7) | 4 (1.4) | 9 (1.6) | 25 (2.6) | 27 (2.2) |
| 肝胆道系障害 | 18 (2.7) | 14 (2.1) | 3 (1.1) | 8 (1.4) | 21 (2.2) | 22 (1.8) |
| 内分泌障害 | 9 (1.3) | 11 (1.6) | 3 (1.1) | 8 (1.4) | 12 (1.3) | 19 (1.5) |
| 外科および内科処置 | 13 (1.9) | 15 (2.2) | 0 | 0 | 13 (1.4) | 15 (1.2) |
| 妊娠、産褥および周産期の状態 | 4 (0.6) | 5 (0.7) | 0 | 2 (0.4) | 4 (0.4) | 7 (0.6) |
| 先天性、家族性および遺伝性障害 | 2 (0.3) | 2 (0.3) | 0 | 0 | 2 (0.2) | 2 (0.2) |

Data Source: SC-ISS (CRD) Table 102.3
MedDRA 17.1/J 17.1
注：投与開始後に発現した有害事象のみを集計した。

**表 2.7.4.2-28　よく見られた有害事象（いずれかの群で 5%以上）：52 週（CRD 試験、ITT 集団）**

| PT | 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 (%) | 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 (%) |
| 有害事象発現例数 | 623 (92.3) | 625 (92.7) | 236 (84.3) | 449 (80.8) | 859 (89.9) | 1074 (87.3) |
| 上気道感染 | 126 (18.7) | 112 (16.6) | 9 (3.2) | 18 (3.2) | 135 (14.1) | 130 (10.6) |
| 尿路感染 | 76 (11.3) | 82 (12.2) | 6 (2.1) | 14 (2.5) | 82 (8.6) | 96 (7.8) |
| 鼻咽頭炎 | 42 (6.2) | 55 (8.2) | 22 (7.9) | 38 (6.8) | 64 (6.7) | 93 (7.6) |
| インフルエンザ | 42 (6.2) | 46 (6.8) | 8 (2.9) | 21 (3.8) | 50 (5.2) | 67 (5.4) |
| ウイルス性上気道感染 | 19 (2.8) | 21 (3.1) | 24 (8.6) | 49 (8.8) | 43 (4.5) | 70 (5.7) |
| 副鼻腔炎 | 51 (7.6) | 47 (7.0) | 2 (0.7) | 8 (1.4) | 53 (5.5) | 55 (4.5) |
| 気管支炎 | 28 (4.1) | 59 (8.8) | 8 (2.9) | 12 (2.2) | 36 (3.8) | 71 (5.8) |
| 細菌性尿路感染 | 4 (0.6) | 6 (0.9) | 18 (6.4) | 42 (7.6) | 22 (2.3) | 48 (3.9) |
| 細菌性上気道感染 | 2 (0.3) | 2 (0.3) | 14 (5.0) | 30 (5.4) | 16 (1.7) | 32 (2.6) |
| 関節痛 | 109 (16.1) | 107 (15.9) | 11 (3.9) | 32 (5.8) | 120 (12.6) | 139 (11.3) |
| 背部痛 | 59 (8.7) | 56 (8.3) | 16 (5.7) | 28 (5.0) | 75 (7.9) | 84 (6.8) |
| 筋肉痛 | 47 (7.0) | 44 (6.5) | 4 (1.4) | 7 (1.3) | 51 (5.3) | 51 (4.1) |
| 四肢痛 | 27 (4.0) | 40 (5.9) | 10 (3.6) | 16 (2.9) | 37 (3.9) | 56 (4.6) |
| 関節炎 | 40 (5.9) | 39 (5.8) | 3 (1.1) | 7 (1.3) | 43 (4.5) | 46 (3.7) |
| SLE 関節炎 | 34 (5.0) | 27 (4.0) | 3 (1.1) | 5 (0.9) | 37 (3.9) | 32 (2.6) |
| 悪心 | 78 (11.6) | 98 (14.5) | 22 (7.9) | 38 (6.8) | 100 (10.5) | 136 (11.1) |
| 下痢 | 61 (9.0) | 81 (12.0) | 14 (5.0) | 28 (5.0) | 75 (7.9) | 109 (8.9) |
| 嘔吐 | 44 (6.5) | 46 (6.8) | 7 (2.5) | 18 (3.2) | 51 (5.3) | 64 (5.2) |
| 口腔内潰瘍形成 | 35 (5.2) | 36 (5.3) | 1 (0.4) | 4 (0.7) | 36 (3.8) | 40 (3.3) |
| 頭痛 | 137 (20.3) | 142 (21.1) | 26 (9.3) | 57 (10.3) | 163 (17.1) | 199 (16.2) |
| 浮動性めまい | 42 (6.2) | 35 (5.2) | 11 (3.9) | 14 (2.5) | 53 (5.5) | 49 (4.0) |
| 片頭痛 | 27 (4.0) | 34 (5.0) | 6 (2.1) | 13 (2.3) | 33 (3.5) | 47 (3.8) |
| 発疹 | 34 (5.0) | 36 (5.3) | 4 (1.4) | 5 (0.9) | 38 (4.0) | 41 (3.3) |
| 疲労 | 69 (10.2) | 64 (9.5) | 4 (1.4) | 10 (1.8) | 73 (7.6) | 74 (6.0) |
| 発熱 | 50 (7.4) | 63 (9.3) | 12 (4.3) | 21 (3.8) | 62 (6.5) | 84 (6.8) |
| 末梢性浮腫 | 36 (5.3) | 43 (6.4) | 7 (2.5) | 11 (2.0) | 43 (4.5) | 54 (4.4) |
| 非心臓性胸痛 | 34 (5.0) | 28 (4.2) | 1 (0.4) | 3 (0.5) | 35 (3.7) | 31 (2.5) |
| 咳嗽 | 49 (7.3) | 50 (7.4) | 19 (6.8) | 22 (4.0) | 68 (7.1) | 72 (5.9) |
| 高血圧 | 55 (8.1) | 44 (6.5) | 14 (5.0) | 25 (4.5) | 69 (7.2) | 69 (5.6) |
| 不眠症 | 34 (5.0) | 44 (6.5) | 20 (7.1) | 18 (3.2) | 54 (5.7) | 62 (5.0) |
| うつ病 | 25 (3.7) | 35 (5.2) | 4 (1.4) | 7 (1.3) | 29 (3.0) | 42 (3.4) |

Data Source: SC-ISS (CRD) Table 102.3
MedDRA 17.1/J 17.1
注：投与開始後に発現した有害事象のみを集計した。

### 2.7.4.2.1.1.3.　200339 試験

#### 2.7.4.2.1.1.3.1.　有害事象の概略

200339 試験における有害事象の概略を表 2.7.4.2-29 に示す。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%）に認められた。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　有害事象の概略：（200339 試験、ITT 集団）**

| | 200 mg-sc 群<br>N=95<br>n (%) |
|---|---|
| 有害事象発現例数 | 39 (41) |
| 治験薬との因果関係がある有害事象 | 15 (16) |
| 重篤な有害事象 | 4 (4) |
| 重度の有害事象 | 2 (2) |
| 重篤及び／又は重度の有害事象 | 4 (4) |
| 治験薬の投与中止に至った有害事象 | 3 (3) |
| 死亡 | 0 |

Data Source: 200339 CSR Table 3.2
注：治験薬投与後に発現した有害事象のみを要約した。

### 2.7.4.2.1.1.3.2.　有害事象の SOC

200339 試験における有害事象の SOC を表 2.7.4.2-30 に示す。最も多くみられた有害事象の 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　有害事象の SOC：（200339 試験、ITT 集団）**

| SOC | 200 mg-sc 群<br>N=95<br>n (%) |
|---|---|
| 有害事象発現例数 | 39 (41) |
| 感染症および寄生虫症 | 18 (19) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 12 (13) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 10 (11) |
| 胃腸障害 | 9 (9) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 4 (4) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 4 (4) |
| 血管障害 | 3 (3) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 3 (3) |
| 血液およびリンパ系障害 | 2 (2) |
| 臨床検査 | 2 (2) |
| 代謝および栄養障害 | 2 (2) |
| 神経系障害 | 2 (2) |
| 生殖系および乳房障害 | 1 (1) |
| 耳および迷路障害 | 1 (1) |
| 精神障害 | 1 (1) |

Data Source: 200339 CSR Table 3.3
MedDRA 17.1/J 17.1
注：治験薬投与後に発現した有害事象のみを要約した。

### 2.7.4.2.1.1.3.3.　よく見られた有害事象

200339 試験でよく見られた有害事象（PT）（2%以上）の発現割合を表 2.7.4.2-31 に示す。よく見られた有害事象は、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　　よく見られた有害事象（2%以上）：（200339 試験、ITT 集団）**

| PT | 200 mg-sc 群<br>N=95<br>n (%) |
|---|---|
| 有害事象発現例数 | 29 (31) |
| 悪心 | 6 (6) |
| 関節痛 | 4 (4) |
| 気管支炎 | 3 (3) |
| 副鼻腔炎 | 3 (3) |
| 下痢 | 3 (3) |
| 全身性エリテマトーデス | 3 (3) |
| 注射部位紅斑 | 2 (2) |
| ウイルス性胃腸炎 | 2 (2) |
| 帯状疱疹 | 2 (2) |
| 鼻咽頭炎 | 2 (2) |
| 肺炎 | 2 (2) |
| 尿路感染 | 2 (2) |
| 嘔吐 | 2 (2) |
| 疲労 | 2 (2) |
| 倦怠感 | 2 (2) |
| 発熱 | 2 (2) |
| 滑液包炎 | 2 (2) |
| 貧血 | 2 (2) |
| 頭痛 | 2 (2) |

Data Source: 200339 CSR Table 3.8
MedDRA 17.1/J 17.1
注：治験薬投与後に発現した有害事象のみを要約した。

### 2.7.4.2.1.1.3.4.　　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）を表 2.7.4.2-32 に示す。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は 15 例（16%）に認められた。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判断した重篤な有害事象はなかった。

**表 2.7.4.2-32　治験薬との因果関係がある有害事象：（200339 試験、ITT 集団）**

| PT | 200 mg-sc 群<br>N=95<br>n (%) |
|---|---|
| 有害事象発現例数 | 15 (16) |
| 気管支炎 | 3 (3) |
| 悪心 | 3 (3) |
| 注射部位紅斑 | 2 (2) |
| 帯状疱疹 | 2 (2) |
| びくびく感 | 1 (1) |
| 注射部位そう痒感 | 1 (1) |
| 注射部位発疹 | 1 (1) |
| 注射部位反応 | 1 (1) |
| 小結節 | 1 (1) |
| 耳感染 | 1 (1) |
| 副鼻腔炎 | 1 (1) |
| 尿路感染 | 1 (1) |
| 外陰部腟カンジダ症 | 1 (1) |
| 注射に伴う反応 | 1 (1) |
| 靱帯捻挫 | 1 (1) |
| 滑液包炎 | 1 (1) |

Data Source: 200339 CSR Table 3.6
MedDRA 17.1/J 17.1
注：治験薬投与後に発現した有害事象のみを要約した。

#### 2.7.4.2.1.1.3.5.　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った。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。

### 2.7.4.2.1.2.　死亡

#### 2.7.4.2.1.2.1.　BEL112341 試験

**二重盲検期（52 週）**

BEL112341 試験の二重盲検期（52 週）に死亡例は 5 例［プラセボ sc 群 2 例（0.7%）、200 mg-sc 群 3 例（0.5%）］報告された。プラセボ sc 群 2 例は心停止及び血小板減少症によるもので、200 mg-sc 群 3 例は感染によるものであった（表 2.7.4.2-33）。200 mg-sc 群における感染による死亡の発現割合は 0.5%であり、文献で報告された SLE 患者の死亡の自然発生率の範囲内であった（100 人年あたりの発現率：0.17～1.66/100 人年） [Alarcón, 2001; Cervera, 2003; Cervera, 2006; Cervera, 2009; Mok, 2003; Terrier, 2010]。感染に特定のパターンは認められなかった。

**表 2.7.4.2-33　死亡例一覧：52 週（BEL112341 試験、ITT 集団）**

| 投与群 | 被験者番号（年齢［歳］、性別、人種） | PT | 治験薬との因果関係の有無 | 初回投与からの日数／最終投与からの日数 |
|---|---|---|---|---|
| プラセボ sc 群 | BR007-000002（40／女性／白人） | 心停止 | 関連なし | 159/18 |
| | PH007-000002（21／女性／アジア人） | 血小板減少症 | 関連なし | 175/6 |
| 200 mg-sc 群 | BR005-000004（59／女性／白人） | 中枢神経系結核 | 関連あるかもしれない | 176/7 |
| | PH009-000006（52／女性／アジア人） | 尿路性敗血症 | 関連あるかもしれない | 142/15 |
| | TW006-000001（27／女性／アジア人） | 細菌性敗血症 | 多分関連なし | 375/38 |

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Listing 3.6
MedDRA 17.1/J 17.1

**日本人集団**

BEL112341 試験の日本人集団において死亡の報告はなかった。全体集団においても死亡の発現割合は低く、プラセボ sc 群と 200 mg-sc 群で大きな差はなかった［プラセボ sc 群 2 例（0.7%）、200 mg-sc 群 3 例（0.5%）］。

**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［プラセボ sc－200 mg-sc 群 1 例（0.5%）、200 mg-sc－200 mg-sc 群 1 例（0.2%）］報告された。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）。

**表 2.7.4.2-34　死亡例一覧：オープンラベル期（BEL112341 試験、ITT 集団）**

| 投与群 | 被験者番号（年齢［歳］、性別、人種） | PT | 治験薬との因果関係の有無 | 初回投与からの日数／最終投与からの日数 |
|---|---|---|---|---|
| プラセボ sc－200 mg-sc 群 | MX004-000001 (39／男性／アラスカ先住民又はアメリカインディアン) | 代謝性アシドーシス [1] | 関連なし | 31/30 |
| 200 mg-sc－200 mg-sc 群 | PH004-000009 (36／女性／アジア人) | 急性呼吸不全 [2] | 関連なし | 395/2 |

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Listing 13.4, Listing 13.5
MedDRA 18.0/J 18.0
1. ベリムマブ投与 31 日後に重篤な有害事象の深部静脈血栓症、抗リン脂質抗体症候群、急性腎不全も発現。
2. ベリムマブ投与 393 日後に重篤な有害事象の肺炎も発現。

**日本人集団（オープンラベル期）**

BEL112341 試験の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。

### 2.7.4.2.1.2.2.　CRD 試験

CRD 試験における死亡に至った有害事象（52 週）を表 2.7.4.2-35 に示す。IV/SC-CRD 試験における死亡に至った有害事象の発現割合は、プラセボ iv+sc 併合群 0.5%（5/955 例）、

ベリムマブ iv+sc 併合群 0.7%（14/2014 例）であり、その割合は BEL112341 試験と同程度で IV-CRD 試験とも差はみられなかった。

**表 2.7.4.2-35　死亡に至った有害事象：52 週（CRD 試験、ITT 集団）**

| PT | 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 (%) |
| すべての死亡に至った有害事象 | | | | | | |
| 有害事象発現例数 | 3 (0.4) | 11 (0.8) | 2 (0.7) | 3 (0.5) | 5 (0.5) | 14 (0.7) |
| 心停止 | 1 (0.1) | 1 (<0.1) | 1 (0.4) | 0 | 2 (0.2) | 1 (<0.1) |
| 細菌性敗血症 | 0 | 1 (<0.1) | 0 | 1 (0.2) | 0 | 2 (<0.1) |
| 自殺既遂 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 2 (<0.1) |
| 死亡 | 1 (0.1) | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 1 (0.1) | 1 (<0.1) |
| 呼吸不全 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 2 (<0.1) |
| 感染性下痢 | 0 | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (<0.1) |
| 虚血性脳卒中 | 0 | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (<0.1) |
| 心筋梗塞 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 卵巣癌 | 0 | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (<0.1) |
| 敗血症 | 0 | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (<0.1) |
| 血小板減少症 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 中枢神経系結核 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (<0.1) |
| 尿路性敗血症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (<0.1) |
| GSK の判定による死亡 [1] | | | | | | |
| SLE に関連する死亡 | | | | | | |
| 有害事象発現例数 | 0 | 1 (<0.1) | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.1) | 1 (<0.1) |
| 心停止 | 0 | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (<0.1) |
| 血小板減少症 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 感染症 | | | | | | |
| 有害事象発現例数 | 1 (0.1) | 4 (0.3) | 0 | 3 (0.5) | 1 (0.1) | 7 (0.3) |
| 細菌性敗血症 | 0 | 1 (<0.1) | 0 | 1 (0.2) | 0 | 2 (<0.1) |
| 心停止 [2] | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 感染性下痢 | 0 | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (<0.1) |
| 呼吸不全 [3] | 0 | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (<0.1) |
| 敗血症 | 0 | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (<0.1) |
| 中枢神経系結核 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (<0.1) |
| 尿路性敗血症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (<0.1) |
| 血管性 | | | | | | |
| 有害事象発現例数 | 1 (0.1) | 2 (0.1) | 1 (0.4) | 0 | 2 (0.2) | 2 (<0.1) |
| 心停止 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 虚血性脳卒中 | 0 | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (<0.1) |
| 心筋梗塞 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 呼吸不全 | 0 | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (<0.1) |
| 悪性新生物 | | | | | | |
| 有害事象発現例数 | 0 | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (<0.1) |
| 卵巣癌 | 0 | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (<0.1) |
| 自殺 | | | | | | |
| 有害事象発現例数 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 2 (<0.1) |
| 自殺既遂 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 2 (<0.1) |
| 原因不明の死亡 | | | | | | |
| 有害事象発現例数 | 1 (0.1) | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 1 (0.1) | 1 (<0.1) |
| 死亡 | 1 (0.1) | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 1 (0.1) | 1 (<0.1) |

Data Source: SC-ISS (CRD) Table 2.29
MedDRA 17.1/J 17.1
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. 治験依頼者による判定

2. カテゴリー「感染症」と判断された心停止。被験者番号（CO001-016）は感染症の後に発現した。
3. カテゴリー「感染症」と判断された呼吸不全。被験者番号（US041-013）は感染症の後に発現した。

BEL110751 試験において、52 週時から 76 週までに死亡例は認められなかった。

最も多くみられた死因は感染症であった。IV/SC-CRD 試験において感染症による死亡（76 週）は少なかった（n=8）が、発現割合はベリムマブ iv+sc 併合群の方が高かった［プラセボ iv+sc 併合群 1/955 例（0.1%）、ベリムマブ iv+sc 併合群 7/2014 例（0.3%）］（表 2.7.4.2-36）。これらの死亡例はアジアと南米に偏って多くみられたが、死亡例の大部分はステロイドと他の免疫抑制剤を併用していた。大部分が非感染性の増悪因子を伴っていた、又は治療を受けるまで時間がかかっていた。感染症のタイプに特定のパターンは認められず、ベリムマブ投与後の感染症による死亡率（0.35/100 人年）は、文献で報告されている SLE 患者の死亡率の範囲内であった（0.17～1.66/100 人年）[Alarcón, 2001; Cervera, 2003; Cervera, 2006; Cervera, 2009; Mok, 2003; Terrier, 2010] 。ベリムマブの投与と死亡に至った感染症との因果関係を裏付けるデータはない。

**表 2.7.4.2-36　　死亡に至った有害事象：76 週（CRD 試験、ITT 集団）**

| | IV/SC-CRD 試験 | | 発現率比 [7] |
|---|---|---|---|
| | プラセボ iv+sc 併合群<br>N=955<br>件数, n (%)<br>率(95% CI)[6] | ベリムマブ iv+sc 併合群<br>N=2014<br>件数, n (%)<br>率(95% CI)[6] | |
| 曝露期間人年 | 935.9 | 2018.4 | |
| 悪性新生物（非メラノーマ性皮膚癌を含む）[1] | 3, 3 (0.3)<br>0.32 (0.07, 0.94) | 9, 9 (0.4)<br>0.45 (0.20, 0.85) | 1.39 (0.35, 7.99) |
| GSK の判定による重篤な全身性反応（急性、遅発性及び急性、遅発性及び非急性）[2,3] | 1, 1 (0.1)<br>0.11 (0.00, 0.60) | 7, 7 (0.3)<br>0.35 (0.14, 0.71) | 3.25 (0.42, 146.28) |
| 重篤な感染症 [4] | 72, 54 (5.7)<br>7.69 (6.02, 9.69) | 147, 115 (5.7)<br>7.28 (6.15, 8.56) | 0.95 (0.71, 1.27) |
| 活動性結核 [1] | 2, 2 (0.2)<br>0.21 (0.03, 0.77) | 2, 2 (<0.1)<br>0.10 (0.01, 0.36) | 0.46 (0.03, 6.40) |
| GSK の判定による自殺行為 [2,5] | 1, 1 (0.1)<br>0.11 (0.00, 0.60) | 2, 2 (<0.1)<br>0.10 (0.01, 0.36) | 0.93 (0.05, 54.71) |
| 死亡 | 5, 5 (0.5)<br>0.53 (0.17, 1.25) | 14, 14 (0.7)<br>0.69 (0.38, 1.16) | 1.30 (0.44, 4.61) |
| 感染症による死亡 [2] | 1, 1 (0.1)<br>0.11 (0.00, 0.60) | 7, 7 (0.3)<br>0.35 (0.14, 0.71) | 3.25 (0.42, 146.28) |

Data Source: SC-ISS (CRD) Table 2.52
MedDRA 17.1/J 17.1
注：BEL110751 試験の 76 週時を含む
1. Customized MedDRA (version 17.1) Query (CMQ) Board Search に基づく
2. GSK による判定
3. 急性：治験薬投与後 1 日以内に発現、遅発性及び急性：2～3 日以内に発現、遅発性及び非急性：4～21 日以内に発現
4. MedDRA による感染症及び SOC の感染症
5. 誤って「自殺の意図を伴わない自傷行為」と判定されたプラセボ群の 1 例を含む
6. ポワソン回帰モデルによる 100 人年あたりの発現率
7. ベリムマブ iv+sc 併合群とプラセボ iv+sc 併合群の発現率比、1 以上の場合ベリムマブ iv+sc 併合群での発生率が高いことを示す。

### 2.7.4.2.1.2.3.　　200339 試験

200339 試験において死亡の報告はなかった。

#### 2.7.4.2.1.3. その他の重篤な有害事象

##### 2.7.4.2.1.3.1. BEL112341 試験

**二重盲検期（52 週）**

BEL112341 試験の二重盲検期（52 週）における重篤な有害事象の SOC を表 2.7.4.2-37 に示す。BEL112341 試験で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。そのうち、治験薬との因果関係がありとされた重篤な有害事象は、プラセボ sc 群で 3.9%、200 mg-sc 群で 2.3%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 群とで同程度か 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。

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あり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。

**表 2.7.4.2-37　　重篤な有害事象の SOC：52 週（BEL112341 試験、ITT 集団）**

| SOC | プラセボ sc 群<br>N=280<br>n (%) | 200 mg-sc 群<br>N=556<br>n (%) |
|---|---|---|
| 重篤な有害事象発現例数 | 44 (15.7) | 60 (10.8) |
| 感染症および寄生虫症 | 15 (5.4) | 23 (4.1) |
| 腎および尿路障害 | 7 (2.5) | 8 (1.4) |
| 神経系障害 | 6 (2.1) | 8 (1.4) |
| 胃腸障害 | 3 (1.1) | 8 (1.4) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 3 (1.1) | 6 (1.1) |
| 血液およびリンパ系障害 | 5 (1.8) | 3 (0.5) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 (0.4) | 7 (1.3) |
| 心臓障害 | 3 (1.1) | 4 (0.7) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 2 (0.7) | 5 (0.9) |
| 血管障害 | 3 (1.1) | 4 (0.7) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 2 (0.7) | 4 (0.7) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 2 (0.7) | 3 (0.5) |
| 生殖系および乳房障害 | 3 (1.1) | 2 (0.4) |
| 臨床検査 | 3 (1.1) | 1 (0.2) |
| 眼障害 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| 代謝および栄養障害 | 0 | 2 (0.4) |
| 妊娠、産褥および周産期の状態 | 0 | 2 (0.4) |
| 耳および迷路障害 | 1 (0.4) | 0 |
| 肝胆道系障害 | 1 (0.4) | 0 |
| 免疫系障害 | 0 | 1 (0.2) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1 (0.4) | 0 |
| 精神障害 | 0 | 1 (0.2) |

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 3.6
MedDRA 17.1/J 17.1

**表 2.7.4.2-38　重篤な有害事象（いずれかの群で 2 例以上）：52 週（BEL112341 試験、ITT 集団）**

| PT | プラセボ sc 群 N=280 n (%) | 200 mg-sc 群 N=556 n (%) |
|---|---|---|
| 重篤な有害事象発現例数 | 44 (15.7) | 60 (10.8) |
| 蜂巣炎 | 2 (0.7) | 3 (0.5) |
| 肺炎 | 1 (0.4) | 4 (0.7) |
| 細菌性肺炎 | 2 (0.7) | 3 (0.5) |
| 急性腎不全 | 0 | 4 (0.7) |
| 脳血管発作 | 1 (0.4) | 2 (0.4) |
| ループス腎炎 | 1 (0.4) | 2 (0.4) |
| 腎炎 | 1 (0.4) | 2 (0.4) |
| 非心臓性胸痛 | 1 (0.4) | 2 (0.4) |
| 発熱 | 0 | 3 (0.5) |
| 全身性エリテマトーデス皮疹 | 1 (0.4) | 2 (0.4) |
| 血小板減少症 | 3 (1.1) | 0 |
| 尿路性敗血症 | 0 | 3 (0.5) |
| 自然流産 | 0 | 2 (0.4) |
| 細菌性敗血症 | 0 | 2 (0.4) |
| 嚥下障害 | 2 (0.7) | 0 |
| 頭痛 | 2 (0.7) | 0 |
| ループス血管炎 | 2 (0.7) | 0 |
| 心筋梗塞 | 0 | 2 (0.4) |
| ネフローゼ症候群 | 2 (0.7) | 0 |
| 神経精神ループス | 0 | 2 (0.4) |
| 小腸閉塞 | 0 | 2 (0.4) |
| 細菌性尿路感染 | 0 | 2 (0.4) |

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 3.8
MedDRA 17.1/J 17.1

**日本人集団**

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。

**表 2.7.4.2-39　　重篤な有害事象：**
**52 週（BEL112341 試験日本人集団／全体集団、ITT 集団）**

| PT | 日本人集団 | | 全体集団 | |
|---|---|---|---|---|
| | プラセボ sc 群<br>N=16<br>n (%) | 200 mg-sc 群<br>N=13<br>n (%) | プラセボ sc 群<br>N=280<br>n (%) | 200 mg-sc 群<br>N=556<br>n (%) |
| 重篤な有害事象発現例数 | 2 (12.5) | 2 (15.4) | 44 (15.7) | 60 (10.8) |
| 子宮内膜癌 | 0 | 1 (7.7) | 0 | 1 (0.2) |
| ループス腎炎 | 0 | 1 (7.7) | 1 (0.4) | 2 (0.4) |
| 白内障 | 1 (6.3) | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 蜂巣炎 | 1 (6.3) | 0 | 2 (0.7) | 3 (0.5) |
| 回転性めまい | 1 (6.3) | 0 | 1 (0.4) | 0 |

Data Source: BEL112341 (Japan) Table 1003.07, BEL112341 CSR (DB) Table 3.7
MedDRA 17.1/J 17.1
注：被験者は標準的な治療を受けていた。
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。

**オープンラベル期**

BEL112341 試験のオープンラベル期における重篤な有害事象の SOC を表 2.7.4.2-40 に示す。オープンラベル期において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。

BEL112341 試験のオープンラベル期において、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。オープンラベル期において 2 例以上にみられた重篤な有害事象は、急性腎不全、深部静脈血栓症、腹部膿瘍、呼吸困難、帯状疱疹、肺炎であった（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おいて臨床的に問題となる差は認められなかった。

**表 2.7.4.2-40　　重篤な有害事象の SOC：**
**オープンラベル期（BEL112341 試験、ITT 集団）**

| SOC | 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 (%) |
|---|---|---|---|
| 重篤な有害事象発現例数 | 14 (6.8) | 25 (5.5) | 39 (5.9) |
| 感染症および寄生虫症 | 7 (3.4) | 10 (2.2) | 17 (2.6) |
| 腎および尿路障害 | 2 (1.0) | 4 (0.9) | 6 (0.9) |
| 胃腸障害 | 1 (0.5) | 4 (0.9) | 5 (0.8) |
| 神経系障害 | 3 (1.5) | 1 (0.2) | 4 (0.6) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 | 3 (0.7) | 3 (0.5) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 (0.5) | 2 (0.4) | 3 (0.5) |
| 血管障害 | 1 (0.5) | 2 (0.4) | 3 (0.5) |
| 血液およびリンパ系障害 | 1 (0.5) | 1 (0.2) | 2 (0.3) |
| 代謝および栄養障害 | 1 (0.5) | 1 (0.2) | 2 (0.3) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 (0.5) | 1 (0.2) | 2 (0.3) |
| 眼障害 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 免疫系障害 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) |
| 臨床検査 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 精神障害 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 生殖系および乳房障害 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 13.5
MedDRA 18.0/J 18.0

**表 2.7.4.2-41　　重篤な有害事象（全体で 2 例以上）：**
**オープンラベル期（BEL112341 試験、ITT 集団）**

| PT | 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 (%) |
|---|---|---|---|
| 重篤な有害事象発現例数 | 14 (6.8) | 25 (5.5) | 39 (5.9) |
| 急性腎不全 | 1 (0.5) | 2 (0.4) | 3 (0.5) |
| 深部静脈血栓症 | 1 (0.5) | 2 (0.4) | 3 (0.5) |
| 腹部膿瘍 | 2 (1.0) | 0 | 2 (0.3) |
| 呼吸困難 | 1 (0.5) | 1 (0.2) | 2 (0.3) |
| 帯状疱疹 | 2 (1.0) | 0 | 2 (0.3) |
| 肺炎 | 1 (0.5) | 1 (0.2) | 2 (0.3) |

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 13.7
MedDRA 18.0/J 18.0

**日本人集団（オープンラベル期）**

BEL112341 試験の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。

### 2.7.4.2.1.3.2.　　CRD 試験

CRD 試験における重篤な有害事象の SOC（52 週）を表 2.7.4.2-42 に示す。IV/SC-CRD 試験における重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ iv+sc 併合群 15.4%、ベリムマブ iv+sc

併合群 15.3%であった。BEL112341 試験の重篤な有害事象の発現割合は、200 mg-sc 群がプラセボ sc 群、プラセボ iv 群及びベリムマブ iv 併合群より低かった。

BEL110751 試験の 76 週時までのデータも含めた IV-CRD 試験における重篤な有害事象の発現割合（76 週間）は投与群間で同程度であった（プラセボ iv+sc 併合群 16.3%、ベリムマブ iv+sc 併合群 16.2%）。

IV/SC-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+sc 併合群 5.2%、ベリムマブ iv+sc 併合群 5.3%）であった。IV/SC-CRD 試験における重篤な有害事象の発現割合は、「精神障害」を除いて、両投与群で同程度かベリムマブ iv+sc 併合群が低かった。「精神障害」の重篤な有害事象はベリムマブ iv+sc 併合群が若干高かった（プラセボ iv+sc 併合群 0.3%、ベリムマブ iv+sc 併合群 0.6%）。「精神障害」に分類される有害事象の SOC については 2.7.4.2.1.5.4.で示す。BEL112341 試験における「一般・全身障害および投与部位の状態」の重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ sc 群（0.4%）より 200 mg-sc 群（1.3%）で高かったが、BEL112341 試験の有害事象の発現は少なく、発現割合は IV-CRD 試験（プラセボ iv 群 1.6%、ベリムマブ iv 併合群 1.4%）と同程度であり、IV/SC-CRD 試験では両投与群で同程度であった（いずれも 1.3%）。

**表 2.7.4.2-42　　重篤な有害事象の SOC：52 週（CRD 試験、ITT 集団）**

| SOC | 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 (%) |
| 重篤な有害事象発現例数 | 103 (15.3) | 248 (17.0) | 44 (15.7) | 60 (10.8) | 147 (15.4) | 308 (15.3) |
| 感染症および寄生虫症 | 35 (5.2) | 83 (5.7) | 15 (5.4) | 23 (4.1) | 50 (5.2) | 106 (5.3) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 14 (2.1) | 29 (2.0) | 3 (1.1) | 6 (1.1) | 17 (1.8) | 35 (1.7) |
| 胃腸障害 | 14 (2.1) | 23 (1.6) | 3 (1.1) | 8 (1.4) | 17 (1.8) | 31 (1.5) |
| 腎および尿路障害 | 10 (1.5) | 23 (1.6) | 7 (2.5) | 8 (1.4) | 17 (1.8) | 31 (1.5) |
| 神経系障害 | 8 (1.2) | 25 (1.7) | 6 (2.1) | 8 (1.4) | 14 (1.5) | 33 (1.6) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 11 (1.6) | 20 (1.4) | 1 (0.4) | 7 (1.3) | 12 (1.3) | 27 (1.3) |
| 心臓障害 | 12 (1.8) | 17 (1.2) | 3 (1.1) | 4 (0.7) | 15 (1.6) | 21 (1.0) |
| 血管障害 | 7 (1.0) | 19 (1.3) | 3 (1.1) | 4 (0.7) | 10 (1.0) | 23 (1.1) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 11 (1.6) | 14 (1.0) | 2 (0.7) | 5 (0.9) | 13 (1.4) | 19 (0.9) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 8 (1.2) | 21 (1.4) | 1 (0.4) | 0 | 9 (0.9) | 21 (1.0) |
| 血液およびリンパ系障害 | 7 (1.0) | 14 (1.0) | 5 (1.8) | 3 (0.5) | 12 (1.3) | 17 (0.8) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 6 (0.9) | 10 (0.7) | 2 (0.7) | 4 (0.7) | 8 (0.8) | 14 (0.7) |
| 肝胆道系障害 | 6 (0.9) | 14 (1.0) | 1 (0.4) | 0 | 7 (0.7) | 14 (0.7) |
| 生殖系および乳房障害 | 5 (0.7) | 10 (0.7) | 3 (1.1) | 2 (0.4) | 8 (0.8) | 12 (0.6) |
| 精神障害 | 3 (0.4) | 12 (0.8) | 0 | 1 (0.2) | 3 (0.3) | 13 (0.6) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 3 (0.4) | 5 (0.3) | 2 (0.7) | 3 (0.5) | 5 (0.5) | 8 (0.4) |
| 妊娠、産褥および周産期の状態 | 1 (0.1) | 7 (0.5) | 0 | 2 (0.4) | 1 (0.1) | 9 (0.4) |
| 代謝および栄養障害 | 3 (0.4) | 4 (0.3) | 0 | 2 (0.4) | 3 (0.3) | 6 (0.3) |
| 臨床検査 | 1 (0.1) | 3 (0.2) | 3 (1.1) | 1 (0.2) | 4 (0.4) | 4 (0.2) |
| 免疫系障害 | 1 (0.1) | 4 (0.3) | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 5 (0.2) |
| 眼障害 | 0 | 3 (0.2) | 1 (0.4) | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 4 (0.2) |
| 内分泌障害 | 0 | 3 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 3 (0.1) |
| 耳および迷路障害 | 0 | 1 (<0.1) | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.1) | 1 (<0.1) |
| 外科および内科処置 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |

Data Source: SC-ISS (CRD) Table 2.5
MedDRA 17.1/J 17.1
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。

CRD 試験においてよく見られた重篤な有害事象（PT）（いずれかの群で 10 例以上）（52 週）を表 2.7.4.2-43 に示す。IV/SC-CRD 試験で最もよく見られた重篤な有害事象は、肺炎（プラセボ iv+sc 併合群 1.2%、ベリムマブ iv+sc 併合群 0.8%）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。

**表 2.7.4.2-43　よく見られた重篤な有害事象（いずれかの群で 10 例以上）：52 週（CRD 試験、ITT 集団）**

| PT | 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 (%) |
| 重篤な有害事象発現例数 | 103 (15.3) | 248 (17.0) | 44 (15.7) | 60 (10.8) | 147 (15.4) | 308 (15.3) |
| 肺炎 | 10 (1.5) | 13 (0.9) | 1 (0.4) | 4 (0.7) | 11 (1.2) | 17 (0.8) |
| ループス腎炎 | 5 (0.7) | 11 (0.8) | 1 (0.4) | 2 (0.4) | 6 (0.6) | 13 (0.6) |
| 発熱 | 3 (0.4) | 13 (0.9) | 0 | 3 (0.5) | 3 (0.3) | 16 (0.8) |
| 尿路感染 | 4 (0.6) | 13 (0.9) | 1 (0.4) | 0 | 5 (0.5) | 13 (0.6) |
| 蜂巣炎 | 2 (0.3) | 9 (0.6) | 2 (0.7) | 3 (0.5) | 4 (0.4) | 12 (0.6) |

Data Source: SC-ISS (CRD) Table 2.8
MedDRA 17.1/J 17.1
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。

### 200 mg-sc 群及び 10 mg/kg-iv 群の重篤な有害事象の比較

200 mg-sc 群及び 10 mg/kg-iv 群の重篤な有害事象の SOC（52 週）を表 2.7.4.2-44 に、よく見られた重篤な有害事象（PT）（いずれかの群で 10 例以上）を表 2.7.4.2-45 に示す。

重篤な有害事象のプロファイルは、200 mg-sc 群と 10 mg/kg-iv 群で一致していた。重篤な有害事象の発現割合は、200 mg-sc 群 10.8%、10 mg/kg-iv 群 16.8%であった。IV-CRD 試験と BEL112341 試験のプラセボ群の発現割合は同程度であった（プラセボ iv 群 15.3%、プラセボ sc 群 15.7%）。

重篤な有害事象の SOC「感染症および寄生虫症」の発現割合は、10 mg/kg-iv 群と 200 mg-sc 群で同程度であった（プラセボ iv 群 5.2%、10 mg/kg-iv 群 5.0%、プラセボ sc 群 5.4%、200 mg-sc 群 4.1%）。重篤な有害事象の SOC の発現割合は、「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）」を除いて、10 mg/kg-iv 群より 200 mg-sc 群で低いか同程度であった。「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）」では、10 mg/kg-iv 群の 1/674 例（0.1%）に重篤な事象（皮膚有棘細胞癌）が認められたが、プラセボ iv 群では認められなかった。200 mg-sc 群の 3/556 例（0.5%）に重篤な事象（子宮内膜癌、乳管内増殖性病変、甲状腺新生物がそれぞれ 1 例）に認められた。プラセボ sc 群の 2/280 例（0.7%）に重篤な事象（乳癌、乳房脂肪腫がそれぞれ 1 例）が認められた。ベリムマブの投与を受けた被験者での悪性腫瘍のパターン及び特定の悪性腫瘍の増加は認められなかった。

**表 2.7.4.2-44　　重篤な有害事象の SOC：52 週（CRD 試験、ITT 集団）**

| SOC | 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 (%) | 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 (%) |
| 重篤な有害事象発現例数 | 103 (15.3) | 113 (16.8) | 44 (15.7) | 60 (10.8) | 147 (15.4) | 173 (14.1) |
| 感染症および寄生虫症 | 35 (5.2) | 34 (5.0) | 15 (5.4) | 23 (4.1) | 50 (5.2) | 57 (4.6) |
| 腎および尿路障害 | 10 (1.5) | 14 (2.1) | 7 (2.5) | 8 (1.4) | 17 (1.8) | 22 (1.8) |
| 神経系障害 | 8 (1.2) | 14 (2.1) | 6 (2.1) | 8 (1.4) | 14 (1.5) | 22 (1.8) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 14 (2.1) | 12 (1.8) | 3 (1.1) | 6 (1.1) | 17 (1.8) | 18 (1.5) |
| 胃腸障害 | 14 (2.1) | 9 (1.3) | 3 (1.1) | 8 (1.4) | 17 (1.8) | 17 (1.4) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 11 (1.6) | 12 (1.8) | 1 (0.4) | 7 (1.3) | 12 (1.3) | 19 (1.5) |
| 心臓障害 | 12 (1.8) | 9 (1.3) | 3 (1.1) | 4 (0.7) | 15 (1.6) | 13 (1.1) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 11 (1.6) | 8 (1.2) | 2 (0.7) | 5 (0.9) | 13 (1.4) | 13 (1.1) |
| 血液およびリンパ系障害 | 7 (1.0) | 10 (1.5) | 5 (1.8) | 3 (0.5) | 12 (1.3) | 13 (1.1) |
| 血管障害 | 7 (1.0) | 11 (1.6) | 3 (1.1) | 4 (0.7) | 10 (1.0) | 15 (1.2) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 8 (1.2) | 11 (1.6) | 1 (0.4) | 0 | 9 (0.9) | 11 (0.9) |
| 生殖系および乳房障害 | 5 (0.7) | 7 (1.0) | 3 (1.1) | 2 (0.4) | 8 (0.8) | 9 (0.7) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 6 (0.9) | 5 (0.7) | 2 (0.7) | 4 (0.7) | 8 (0.8) | 9 (0.7) |
| 肝胆道系障害 | 6 (0.9) | 5 (0.7) | 1 (0.4) | 0 | 7 (0.7) | 5 (0.4) |
| 精神障害 | 3 (0.4) | 8 (1.2) | 0 | 1 (0.2) | 3 (0.3) | 9 (0.7) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 3 (0.4) | 1 (0.1) | 2 (0.7) | 3 (0.5) | 5 (0.5) | 4 (0.3) |
| 臨床検査 | 1 (0.1) | 3 (0.4) | 3 (1.1) | 1 (0.2) | 4 (0.4) | 4 (0.3) |
| 妊娠、産褥および周産期の状態 | 1 (0.1) | 5 (0.7) | 0 | 2 (0.4) | 1 (0.1) | 7 (0.6) |
| 代謝および栄養障害 | 3 (0.4) | 1 (0.1) | 0 | 2 (0.4) | 3 (0.3) | 3 (0.2) |
| 免疫系障害 | 1 (0.1) | 2 (0.3) | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 3 (0.2) |
| 眼障害 | 0 | 1 (0.1) | 1 (0.4) | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 2 (0.2) |
| 耳および迷路障害 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 内分泌障害 | 0 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (<0.1) |
| 外科および内科処置 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |

Data Source: SC-ISS (CRD) Table 102.6
MedDRA 17.1/J 17.1
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。

**表 2.7.4.2-45　　よく見られた重篤な有害事象（いずれかの群で 10 例以上）：52 週（CRD 試験、ITT 集団）**

| PT | 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 (%) | プラセボ sc 群 N=280 n (%) | 200 mg-sc 群 N=556 n (%) | プラセボ iv 群+sc 併合群 N=955 n (%) | 10 mg/kg-iv+200 mg-sc 併合群 N=1230 n (%) |
| 重篤な有害事象発現例数 | 103 (15.3) | 113 (16.8) | 44 (15.7) | 60 (10.8) | 147 (15.4) | 173 (14.1) |
| 肺炎 | 10 (1.5) | 6 (0.9) | 1 (0.4) | 4 (0.7) | 11 (1.2) | 10 (0.8) |
| 発熱 | 3 (0.4) | 8 (1.2) | 0 | 3 (0.5) | 3 (0.3) | 11 (0.9) |

Data Source: SC-ISS (CRD) Table 102.6
MedDRA 17.1/J 17.1
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。

#### 2.7.4.2.1.3.3. 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%）であった（表 2.7.4.2-46）。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。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。

**表 2.7.4.2-46 重篤な有害事象：（200339 試験、ITT 集団）**

| PT | 200 mg-sc 群<br>N=95<br>n (%) |
|---|---|
| 重篤な有害事象発現例数 | 4 (4) |
| 貧血 | 1 (1) |
| 好中球減少症 | 1 (1) |
| 肺炎 | 1 (1) |
| 術後膿瘍 | 1 (1) |
| 発熱 | 1 (1) |
| 肺塞栓症 | 1 (1) |
| 深部静脈血栓症 | 1 (1) |

Data Source: 200339 CSR Table 3.4
MedDRA 17.1/J 17.1
注：治験薬投与後に発現した有害事象のみを要約した。

#### 2.7.4.2.1.4. その他の重要な有害事象

#### 2.7.4.2.1.4.1. 治験薬の投与中止に至った有害事象

#### 2.7.4.2.1.4.1.1. BEL112341 試験

**二重盲検期（52 週）**

BEL112341 試験の二重盲検期（52 週）における治験薬の投与中止に至った有害事象（いずれかの群で 2 例以上）を表 2.7.4.2-47 に示す。BEL112341 試験の二重盲検期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 sc 群で 8.9%、200 mg-sc 群で 7.2%にみられた。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。

**表 2.7.4.2-47　治験薬の投与中止に至った有害事象（いずれかの群で 2 例以上）：52 週（BEL112341 試験、ITT 集団）**

| SOC<br>PT | プラセボ sc 群<br>N=280<br>n (%) | 200 mg-sc 群<br>N=556<br>n (%) |
|---|---|---|
| 治験薬投与中止に至った有害事象発現例数 | 25 (8.9) | 40 (7.2) |
| 腎および尿路障害 | 6 (2.1) | 8 (1.4) |
| ループス腎炎 | 2 (0.7) | 4 (0.7) |
| 腎炎 | 0 | 2 (0.4) |
| ネフローゼ症候群 | 2 (0.7) | 0 |
| 蛋白尿 | 2 (0.7) | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 7 (2.5) | 4 (0.7) |
| 肺結核 | 2 (0.7) | 1 (0.2) |
| 血液およびリンパ系障害 | 4 (1.4) | 3 (0.5) |
| 血小板減少症 | 3 (1.1) | 0 |

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 3.16
MedDRA 17.1/J 17.1
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。

**日本人集団**

BEL112341 試験の日本人集団において、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。本事象と治験薬との因果関係は治験担当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有害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有害事象の発現割合は低かった。

**オープンラベル期**

BEL112341 試験のオープンラベル期における治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.2-48 に示す。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%未満であった。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。

オープンラベル期において 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　治験薬の投与中止に至った有害事象：**
**オープンラベル期（BEL112341 試験、ITT 集団）**

| SOC<br>PT | プラセボ sc－200 mg-sc 群<br>N=206<br>n (%) | 200 mg-sc－200 mg-sc 群<br>N=456<br>n (%) | 合計<br>N=662<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| 治験薬投与中止に至った有害事象発現例数 | 5 (2.4) | 12 (2.6) | 17 (2.6) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 2 (1.0) | 2 (0.4) | 4 (0.6) |
| 無力症 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 注射部位蕁麻疹 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) |
| 倦怠感 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) |
| 非心臓性胸痛 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 感染症および寄生虫症 | 1 (0.5) | 2 (0.4) | 3 (0.5) |
| 感染性関節炎 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 皮下組織膿瘍 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) |
| ブドウ球菌性尿路感染 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 0 | 3 (0.7) | 3 (0.5) |
| 脱毛症 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| アレルギー性皮膚炎 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| そう痒性皮疹 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 蕁麻疹 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 胃腸障害 | 0 | 2 (0.4) | 2 (0.3) |
| 口唇腫脹 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 慢性膵炎 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 眼障害 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 眼瞼浮腫 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 免疫系障害 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) |
| 低γグロブリン血症 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) |
| 代謝および栄養障害 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) |
| 代謝性アシドーシス | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) |
| 神経系障害 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 失神 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 精神障害 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| うつ病 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 腎および尿路障害 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 急性腎不全 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 急性呼吸不全 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 13.15
MedDRA 18.0/J 18.0
注：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）。

**日本人集団（オープンラベル期）**

BEL112341 試験の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。

#### 2.7.4.2.1.4.1.2. CRD 試験

CRD 試験における治験薬の投与中止に至った有害事象（PT）（52 週）を表 2.7.4.2-49 に示す。IV/SC-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+sc 併合群 7.6%、ベリムマブ iv+sc 併合群 6.4%であった。IV/SC-CRD 試験でよく見られた治験薬の投与中止に至った有害事象（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+sc 併合群 1.5%、ベリムマブ iv+sc 併合群 1.1%、以下同順）及び「感染症および寄生虫症」（1.5%、0.7%）であった。ベリムマブ iv+sc 併合群における発現割合は、プラセボ iv+sc 併合群と比較して同程度か低かった。

IV/SC-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）は、ループス腎炎（1.0%、0.7%）であった。いずれかの投与群で 0.3%以上に認められた有害事象は、注入に伴う反応（0.1%、0.3%）、全身性エリテマトーデス皮疹（0.3%、0.1%未満）、血小板減少症（0.4%、0%）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象で臨床的に問題となる差は認められなかった。

**表 2.7.4.2-49　治験薬の投与中止に至った有害事象（いずれかの群で 2 例以上）：52 週（CRD 試験、ITT 集団）**

| PT | 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 (%) |
| 治験薬の投与中止に至った有害事象発現例数 | 48 (7.1) | 88 (6.0) | 25 (8.9) | 40 (7.2) | 73 (7.6) | 128 (6.4) |
| ループス腎炎 | 8 (1.2) | 10 (0.7) | 2 (0.7) | 4 (0.7) | 10 (1.0) | 14 (0.7) |
| 注入に伴う反応 | 1 (0.1) | 7 (0.5) | 0 | 0 | 1 (0.1) | 7 (0.3) |
| 心筋梗塞 | 2 (0.3) | 1 (<0.1) | 0 | 1 (0.2) | 2 (0.2) | 2 (<0.1) |
| 肺炎 | 0 | 3 (0.2) | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.1) | 3 (0.1) |
| 妊娠 | 1 (0.1) | 3 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) | 3 (0.1) |
| SLE 関節炎 | 2 (0.3) | 1 (<0.1) | 0 | 1 (0.2) | 2 (0.2) | 2 (<0.1) |
| 全身性エリテマトーデス皮疹 | 2 (0.3) | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) | 3 (0.3) | 1 (<0.1) |
| 血小板減少症 | 1 (0.1) | 0 | 3 (1.1) | 0 | 4 (0.4) | 0 |
| アナフィラキシー反応 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 1 (0.2) | 0 | 3 (0.1) |
| 血管浮腫 | 0 | 3 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 3 (0.1) |
| 心停止 | 1 (0.1) | 1 (<0.1) | 1 (0.4) | 0 | 2 (0.2) | 1 (<0.1) |
| 頭痛 | 1 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 1 (0.1) | 2 (<0.1) |
| ネフローゼ症候群 | 0 | 1 (<0.1) | 2 (0.7) | 0 | 2 (0.2) | 1 (<0.1) |
| 胸膜炎 | 1 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 1 (0.1) | 2 (<0.1) |
| 蛋白尿 | 0 | 1 (<0.1) | 2 (0.7) | 0 | 2 (0.2) | 1 (<0.1) |
| 肺結核 | 0 | 0 | 2 (0.7) | 1 (0.2) | 2 (0.2) | 1 (<0.1) |
| 発熱 | 2 (0.3) | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 2 (0.2) | 1 (<0.1) |
| 血管炎 | 1 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 1 (0.1) | 2 (<0.1) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 1 (<0.1) | 0 | 1 (0.2) | 0 | 2 (<0.1) |
| 薬物過敏症 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 2 (<0.1) |
| 躁病 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 2 (<0.1) |
| 筋炎 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.2) | 0 |
| 腎炎 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.4) | 0 | 2 (<0.1) |
| アレルギー性そう痒症 | 0 | 1 (<0.1) | 0 | 1 (0.2) | 0 | 2 (<0.1) |
| 急性腎不全 | 0 | 1 (<0.1) | 0 | 1 (0.2) | 0 | 2 (<0.1) |
| 呼吸不全 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 2 (<0.1) |

Data Source: SC-ISS (CRD) Table 2.17
MedDRA 17.1/J 17.1
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。

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。

### 2.7.4.2.1.4.1.3.　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。

#### 2.7.4.2.1.4.2. 皮下注射部位反応

##### 2.7.4.2.1.4.2.1. BEL112341 試験

**二重盲検期（52 週）**

BEL112341 試験では皮下注射部位反応を有害事象として収集した。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）。post-hoc 解析の結果、プラセボ sc 群の注射部位反応の発現割合は、腹部投与［件数：0.1%未満（4/8276 件）、例数：1.1%（3 例）］、大腿部投与［件数：0.2%（8/4218 件）、例数：2.7%（6 例）］で、200 mg-sc 群の発現割合は、腹部投与［件数：0.2%（35/16154 件）、例数：4.0%（21 例）］、大腿部投与［件数：0.3%（29/9638 件）、例数：3.7%（17 例）］であり、大腿部と腹部の注射部位による発現割合の差は認められなかった。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。

**表 2.7.4.2-50 いずれかの群で 0.5%以上に発現した注射部位反応：52 週（BEL112341 試験、ITT 集団）**

| PT | プラセボ sc 群<br>N=280<br>n (%) | 200 mg-sc 群<br>N=556<br>n (%) |
|---|---|---|
| 有害事象発現例数 | 7 (2.5) | 34 (6.1) |
| 注射部位疼痛 | 1 (0.4) | 10 (1.8) |
| 注射部位血腫 | 2 (0.7) | 8 (1.4) |
| 注射部位紅斑 | 0 | 9 (1.6) |
| 注射部位そう痒感 | 1 (0.4) | 4 (0.7) |
| 注射部位硬結 | 1 (0.4) | 3 (0.5) |

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 103.90
MedDRA 17.1/J 17.1

**日本人集団**

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 例、200 mg-sc 群 1 例であった。

**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。

**表 2.7.4.2-51　注射部位反応：オープンラベル期（BEL112341 試験、ITT 集団）**

| PT | 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 | 3 (1.5) | 1 (0.2) | 4 (0.6) |
| 適用部位紅斑 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) |
| 適用部位疼痛 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) |
| 注射部位硬結 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) |
| 注射部位疼痛 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 注射部位蕁麻疹 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) |

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 13.37
MedDRA 18.0/J 18.0

**日本人集団（オープンラベル期）**

BEL112341 試験の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。

### 2.7.4.2.1.4.2.2.　200339 試験

200339 試験における皮下注射部位反応の有害事象を表 2.7.4.2-52 に示す。4 例（4%）の被験者に皮下注射部位反応に関連する有害事象が認められた。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。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。

**表 2.7.4.2-52　注射部位反応の有害事象：（200339 試験、ITT 集団）**

| PT | 200 mg-sc 群 N=95 n (%) | 被験者番号 | 有害事象の発現に関連する投与回 | 注射接種部位 |
|---|---|---|---|---|
| 有害事象発現例数 | 4 (4) | | | |
| 注射部位紅斑 | 2 (2) | 141 | 6（6 週時） | 左腹部 |
| | | 141 | 7（7 週時） | 右腹部 |
| | | 102 | 6（6 週時） | 右腹部 |
| 注射部位そう痒感 | 1 (1) | 041 | 8（8 週時） | 左腹部 |
| 注射部位発疹 | 1 (1) | 041 | 8（8 週時） | 左腹部 |
| 注射に伴う反応 | 1 (1) | 366 | 1（1 週時） | 右腹部 |
| 注射部位反応 | 1 (1) | 366 | 2（2 週時） | 左大腿部 |

Data Source: 200339 CSR Table 3.3, Listing 2.2, Listing 3.2
MedDRA 17.1/J 17.1

### 2.7.4.2.1.5.　器官別又は症候群別有害事象の解析

モノクローナル抗体を含む蛋白質製剤の投与時に、過敏症を含む注射後全身性反応の発現が報告されている。免疫系の構成成分に直接作用するモノクローナル抗体は、免疫調節作用

に関与することもあり、感染症及び悪性腫瘍の発生リスクの増大につながる可能性がある。また、SLE 患者ではうつ病及び自殺傾向などの精神的事象を発現するリスクも高い。このような潜在的リスクを考慮して、注射／注入後全身性反応、日和見感染を含む感染症、悪性新生物、うつ病及び自殺／自傷、死亡を注目すべき有害事象として事前に規定した（2.7.4.1.1.2.4.1.）。注目すべき有害事象の定義及び解析に用いた有害事象一覧（MedDRA 用語）は 2.7.4.7.1 に示した。死亡については 2.7.4.2.1.2.に示した。

#### 2.7.4.2.1.5.1. 注射／注入後全身性反応

#### 2.7.4.2.1.5.1.1. 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）。CMQ[2]の広域検索に基づくアナフィラキシー反応の発現割合は、プラセボ sc 群 8.6%、200 mg-sc 群 6.8%であり、このうち重篤であったのはそれぞれ 0%、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。

治験薬の投与 6 回目までには、アナフィラキシー反応（CMQ）の広域検索に該当した注射後の全身性反応の発現割合において、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。重篤な注射後全身性反応も認められなかった。プラセボ sc 群で重篤で遅発性の非急性過敏症反応が 1 件報告されたが、治験薬の投与 6 回目までの期間外の発現であった。

**表 2.7.4.2-53 注射後全身性反応：52 週（BEL112341 試験、ITT 集団）**

| カテゴリー | プラセボ sc 群<br>N=280<br>n (%) | 200 mg-sc 群<br>N=556<br>n (%) |
|---|---|---|
| 注射後全身性反応発現例数 | 25 (8.9) | 38 (6.8) |
| アナフィラキシー反応（狭域検索）[1] | 1 (0.4) | 2 (0.4) |
| アナフィラキシー反応（広域検索）[1] | 24 (8.6) | 38 (6.8) |
| 重篤 | 0 | 1 (0.2) |
| アナフィラキシー反応（アルゴリズム検索）[1] | 1 (0.4) | 2 (0.4) |
| 重篤で遅発性及び非急性過敏症反応（GSK による判定）[2,3] | 1 (0.4) | 0 |

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 3.28, Table 3.31
1. MedDRA SMQ（Ver.17.1）を一部改変して使用した。
2. 治験依頼者による判定。
3. 遅発性及び非急性とは、投与 4～21 日後に発現した事象とした。

[2] MedDRA 標準検索式（SMQ）を一部改変して使用した。

**オープンラベル期**

BEL112341 試験のオープンラベル期における注射後全身性反応の発現は 21 例（3.2%）（プラセボ sc－200 mg-sc 群 4.4%、200 mg-sc－200 mg-sc 群 2.6%）であった（表 2.7.4.2-54）。CMQ[3]の広域検索に基づくアナフィラキシー反応の発現割合は 3.2%（プラセボ sc－200 mg-sc 群 4.4%、200 mg-sc－200 mg-sc 群 2.6%）であり、このうち重篤であったのは 4 例 0.6%（プラセボ sc－200 mg-sc 群 0.5%、200 mg-sc－200 mg-sc 群 0.7%）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／過敏症反応については、臨床的に問題となる群間差は認められなかった。

治験薬の投与 6 回目までには、アナフィラキシー反応（CMQ）の広域検索に該当した注射後の全身性反応の発現割合において、両群間で臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

**表 2.7.4.2-54　注射後全身性反応：オープンラベル期（BEL112341 試験、ITT 集団）**

| カテゴリー | 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 (%) |
|---|---|---|---|
| 注射後全身性反応発現例数 | 9 (4.4) | 12 (2.6) | 21 (3.2) |
| アナフィラキシー反応（狭域検索）[1] | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) |
| アナフィラキシー反応（広域検索）[1] | 9 (4.4) | 12 (2.6) | 21 (3.2) |
| 重篤 | 1 (0.5) | 3 (0.7) | 4 (0.6) |
| アナフィラキシー反応（アルゴリズム検索）[1] | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) |

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 13.26, Table 13.29
1. MedDRA SMQ（Ver.18.0）を一部改変して使用した。

**2.7.4.2.1.5.1.2.　CRD 試験**

CRD 試験における IV-CRD 試験のアナフィラキシー反応（CMQ）の広域検索による注射／注入後全身性反応の発現割合は、プラセボ iv 群（9.6%）よりもベリムマブ iv 併合群（13.6%）で高かった（表 2.7.4.2-55）。この傾向は、BEL112341 試験ではみられなかった（プラセボ sc 群 8.9%、200 mg-sc 群 6.8%）。IV/SC-CRD 試験における発現割合は、プラセボ iv+sc 併合群 9.4%、ベリムマブ iv+sc 併合群 11.7%であり、両群間の不均衡は、IV-CRD 試験に起因するものであった。BEL110751 試験の 76 週時までのデータを含めた発現割合は、プラセボ iv+sc 併合群 9.8%、ベリムマブ iv+sc 併合群 12.0%であった。

IV/SC-CRD 試験においてよく見られた注射／注入後全身性反応に該当する有害事象（PT）（いずれかの投与群で 1%以上）は、発疹、咳嗽、低血圧、そう痒症、呼吸困難及び注入に伴う反応であった。重篤な注射／注入後全身性反応の発現割合は低く（プラセボ iv+sc 併合群 0.3%、ベリムマブ iv+sc 併合群 0.6%）、大部分の有害事象は IV-CRD 試験での

[3] MedDRA 標準検索式（SMQ）を一部改変して使用した。

発現であった（IV-CRD 試験：プラセボ iv 群 0.3%、ベリムマブ iv 併合群 0.8%、BEL112341 試験：プラセボ sc 群 0.4%、200 mg-sc 群 0.2%）。200 mg-sc 群の 0.2%にみられた有害事象（PT）は、血管浮腫及び蕁麻疹を発現した 1 例で、最終投与 2 日後に発現した重篤な有害事象であった。治験責任医師は、原疾患（SLE）と因果関係があると判断し、被験者が事象発現日に魚介類を摂取したことに言及した。両事象は回復し、投与継続後に再発は認められなかった。

広域検索に該当する注射／注入後全身性反応の発現割合は、200 mg-sc 群（プラセボ sc 群 8.6%、200 mg-sc 群 6.8%）が 10 mg/kg-iv 群（プラセボ iv 群 9.6%、10 mg/kg-iv 群 11.9%）より低かった。

IV/SC-CRD 試験における狭域検索による発現割合は、プラセボ iv+sc 併合群 0.8%、ベリムマブ iv+sc 併合群 1.5%であった（表 2.7.4.2-55）。両群間の不均衡は、IV-CRD 試験のベリムマブ iv 併合群で発現割合が高く、そのうち 10 mg/kg-iv 群の発現数が 16/674 例（2.4%）であったことに起因した。BEL112341 試験における発現割合は IV-CRD 試験よりも低く、プラセボ sc 群と 200 mg-sc 群で同程度であった（いずれも 0.4%）（表 2.7.4.2-55）。

IV/SC-CRD 試験におけるアルゴリズム検索による発現割合は、プラセボ iv+sc 併合群 1.2%、ベリムマブ iv+sc 併合群 1.6%であった。大部分は、IV-CRD 試験で報告された。BEL112341 試験ではプラセボ sc 群 1 例及び 200 mg-sc 群 2 例のみの報告で、発現割合はいずれも 0.4%であった（表 2.7.4.2-55）。いずれかの投与群で 0.1%以上に発現した有害事象（PT）は、注入に伴う反応、薬物過敏症、アナフィラキシー反応、呼吸困難、そう痒症、潮紅、発疹及び全身性そう痒症であった。

Sampson らの重篤なアナフィラキシー反応の基準に合致した事象は、ベリムマブ iv 併合群 4 例にみられ、そのうち 2 例は 10 mg/kg-iv 群であった。プラセボ iv 群と BEL112341 試験での発現はなかった。

IV/SC-CRD 試験おける重篤で急性の注射／注入後全身性反応（投与後 1 日以内に発現）の発現割合は、プラセボ iv+sc 併合群 0.2%、ベリムマブ iv+sc 併合群 0.6%であった。いずれの事象も IV-CRD 試験からの報告であり、BEL112341 試験からの報告はなかった（表 2.7.4.2-55）。10 mg/kg-iv 群の 6/674 例（0.9%）に重篤な急性の注射／注入後全身性反応又は過敏症が発現し、そのうち 4 例（0.6%）は重篤な過敏症であった。

IV/SC-CRD 試験における GSK の判定による重篤で急性の注射／注入後全身性反応の発現割合は、プラセボ iv+sc 併合群 0.2%、ベリムマブ iv+sc 併合群 0.6%であった（表 2.7.4.2-55）。BEL112341 試験では重篤で急性の注射／注入後全身性反応は認められなかった（表 2.7.4.2-55）。CRD 試験において GSK の判定による重篤で遅発性及び急性の過敏症（投与後 2～3 日以内に発現）は認められなかった。重篤で遅発性及び非急性の過敏症（PT：薬疹、投与後 4～21 日以内に発現）は、BEL112341 試験のプラセボ sc 群 1 例にみられたのみであり、発現割合はプラセボ iv+sc 併合群 0.1%、ベリムマブ iv+sc 併合群 0.0%であった。

BEL110751 試験の 76 週時までを含めた解析においても、注射／注入後全身性反応の結果は、52 週時までのデータと同様であった。

**表 2.7.4.2-55　注射／注入後全身反応の発現割合：52 週（CRD 試験、ITT 集団）**

| カテゴリー | 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 (%) |
| 注射／注入後全身反応発現例数 | 65 (9.6) | 198 (13.6) | 25 (8.9) | 38 (6.8) | 90 (9.4) | 236 (11.7) |
| アナフィラキシー反応（狭域検索）[1] | 7 (1.0) | 29 (2.0) | 1 (0.4) | 2 (0.4) | 8 (0.8) | 31 (1.5) |
| アナフィラキシー反応（広域検索）[1] | 65 (9.6) | 198 (13.6) | 24 (8.6) | 38 (6.8) | 89 (9.3) | 236 (11.7) |
| アナフィラキシー反応（アルゴリズム検索）[1] | 10 (1.5) | 31 (2.1) | 1 (0.4) | 2 (0.4) | 11 (1.2) | 33 (1.6) |
| Sampson に基づく重篤なアナフィラキシー反応 [2] | 0 | 4 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 4 (0.2) |
| GSK の判定による重篤で急性の注射／注入後全身反応 [2, 3] | 2 (0.3) | 12 (0.8) | 0 | 0 | 2 (0.2) | 12 (0.6) |
| GSK の判定による重篤で急性の注射／注入後全身反応（過敏症を除く）[2 ,3] | 2 (0.3) | 5 (0.3) | 0 | 0 | 2 (0.2) | 5 (0.2) |
| GSK の判定による重篤で急性の過敏症反応 [2, 3] | 0 | 7 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 7 (0.3) |
| GSK の判定による重篤で遅発性及び急性の過敏症反応 [2, 3] | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| GSK の判定による重篤で遅発性及び非急性の過敏症反応 [2, 3] | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.1) | 0 |

Data Source: SC-ISS (CRD) Table 2.21
MedDRA 17.1/J 17.1
注：ベリムマブ初回投与後に発現した有害事象のみを集計した。
1. MedDRA SMQ（Ver.17.1）を一部改変して使用した。
2. 治験依頼者による判定
3. 急性：治験薬投与後 1 日以内に発現、遅発性及び急性：2～3 日以内に発現、遅発性及び非急性：4～21 日以内に発現

#### 2.7.4.2.1.5.1.3.　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。

### 2.7.4.2.1.5.2.　感染症

#### 2.7.4.2.1.5.2.1.　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、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、全体として臨床的に問題となる群間差は認められなかった（表 2.7.4.2-56）。

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。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（プラセボ sc 群 1.1%、200 mg-sc 群 1.4%、以下同順）、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、いずれも両投与群共に低かった。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。BEL112341 試験で進行性多巣性白質脳症（PML）は報告されなかった。

**表 2.7.4.2-56　　感染症：52 週（BEL112341 試験、ITT 集団）**

| カテゴリー | プラセボ sc 群<br>N=280<br>n (%) | 200 mg-sc 群<br>N=556<br>n (%) |
|---|---|---|
| 感染症発現例数 | 21 (7.5) | 30 (5.4) |
| 重篤 [1] | 3 (1.1) | 8 (1.4) |
| 日和見感染 [2] | 1 (0.4) | 2 (0.4) [4] |
| 重篤 | 0 | 1 (0.2) |
| 日和見感染 [2]（結核、帯状疱疹を除く）[3] | 1 (0.4) | 0 |
| 重篤 | 0 | 0 |
| 活動性結核 | 2 (0.7) | 2 (0.4) |
| 重篤 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| 非日和見性 | 2 (0.7) | 1 (0.2) |
| 重篤 | 1 (0.4) | 0 |
| 日和見感染 [2] | 0 | 1 (0.2) |
| 重篤 | 0 | 1 (0.2) |
| 全ての帯状疱疹 [3] | 13 (4.6) | 18 (3.2) |
| 重篤 | 0 | 1 (0.2) |
| 非日和見性 | 13 (4.6) | 17 (3.1) |
| 重篤 | 0 | 1 (0.2) |
| 日和見感染 [2] | 0 | 1 (0.2) |
| 播種性 | 0 | 1 (0.2) [5] |
| 敗血症 | 3 (1.1) | 6 (1.1) |
| 重篤 | 2 (0.7) | 4 (0.7) |

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 3.28

1. 注目すべき有害事象として特定した感染症のうち重篤なもの（重篤な有害事象で SOC「感染症および寄生虫症」に該当したものとは関連しない）。
2. 治験依頼者による判定。
3. 全ての帯状疱疹が再発性又は播種性に分類されるものではない。
4. 200 mg-sc 群で、集計データに含まれず後から日和見感染と GSK により追加判定された 1 例あり（表 2.7.4.2-59 の最新の GSK 見解を参照）。
5. 非重篤な播種性の帯状疱疹。

**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。

感染症の発現は 17 例（2.6%）（プラセボ sc－200 mg-sc 群 3.4%、200 mg-sc－200 mg-sc 群 2.2%）であった（表 2.7.4.2-57）。注目すべき有害事象の感染症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。プラセボ sc－200 mg-sc 群の 1 例に再発性帯状疱疹がみられた。

**表 2.7.4.2-57　感染症：オープンラベル期（BEL112341 試験、ITT 集団）**

| カテゴリー | 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 (%) |
|---|---|---|---|
| 感染症発現例数 | 7 (3.4) | 10 (2.2) | 17 (2.6) |
| 重篤 | 3 (1.5) | 2 (0.4) | 5 (0.8) |
| 日和見感染 [1] | 2 (1.0) | 1 (0.2) | 3 (0.5) |
| 重篤 | 2 (1.0) | 1 (0.2) | 3 (0.5) |
| 日和見感染（結核、帯状疱疹を除く）[1] | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) |
| 重篤 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) |
| 活動性結核 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 重篤 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 非日和見性 | 0 | 0 | 0 |
| 日和見感染 [1] | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 重篤 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 全ての帯状疱疹 [2] | 6 (2.9) | 6 (1.3) | 12 (1.8) |
| 重篤 | 2 (1.0) | 0 | 2 (0.3) |
| 非日和見性 | 5 (2.4) | 6 (1.3) | 11 (1.7) |
| 重篤 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) |
| 日和見感染 [1] | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) |
| 重篤 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) |
| 再発性 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) |
| 重篤 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) |
| 敗血症 | 0 | 2 (0.4) | 2 (0.3) |
| 重篤 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 13.26
1. 治験依頼者による判定。
2. 全ての帯状疱疹が再発性又は播種性に分類されるものではない。

### 2.7.4.2.1.5.2.2.　CRD 試験

**感染症**

IV/SC-CRD 試験において、感染症の発現割合（52 週）はプラセボ iv+sc 併合群 6.1%、ベリムマブ iv+sc 併合群 5.3%であった（表 2.7.4.2-58）。BEL110751 試験の 76 週時までのデータを含めると、発現割合は若干高くなった（プラセボ iv+sc 併合群 6.7%、ベリムマブ iv+sc 併合群 5.8%）。治験薬投与中止に至った事象の発現は少なかった（プラセボ iv+sc 併合群 0.5%、ベリムマブ iv+sc 併合群 0.3%）。IV-CRD 試験において、感染症の発現割合はプラセボ iv 群（5.5%）とベリムマブ iv 併合群（5.2%）で同程度であった。10 mg/kg-iv 群における感染症の発現割合は 4.7%であった。BEL112341 試験における感染症の発現割合はプラセボ sc 群（7.5%）より 200 mg-sc 群（5.4%）が低かった（表 2.7.4.2-58）。

IV/SC-CRD 試験において、よく見られた感染症（いずれかの投与群で 0.3%以上）（52 週）は、帯状疱疹（プラセボ iv+sc 併合群 3.5%、ベリムマブ iv+sc 併合群 2.8%、以下同順）、陰部ヘルペス（0.5%、0.2%）及び皮膚播種性帯状疱疹（0.3%、0.1%）であった。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った事象は、肺結核のみであった（プラセボ iv+sc 併合群 2 例に 2 件でうち 1 件は重篤、ベリムマブ iv+sc 併合群 1 件）。BEL112341 試験における帯状疱疹の発現割合（プラセボ sc 群 4.6%、200 mg-sc 群 3.2%）は、

IV-CRD 試験（プラセボ iv 群 3.7%、ベリムマブ iv 併合群 3.2%）より若干高く、重篤の 1 例は非播種性であり、GSK により非日和見性と判断された（表 2.7.4.2-58）。

**重篤な感染症**

IV/SC-CRD 試験における重篤な感染症の発現割合（52 週）は、プラセボ iv+sc 併合群 0.8%、ベリムマブ iv+sc 併合群 1.3%であり、IV-CRD 試験（プラセボ iv 群 0.7%、ベリムマブ iv 併合群 1.3%）と BEL112341 試験（プラセボ sc 群 1.1%、200 mg-sc 群 1.4%）で同程度であった（表 2.7.4.2-58）。BEL110751 試験の 76 週時のデータを含めた重篤な感染症の発現割合（プラセボ iv+sc 併合群 0.9%、ベリムマブ iv+sc 併合群 1.4%）は、52 週時のデータと同程度であった。これは 52～76 週時に重篤な感染症を発現した被験者がプラセボ iv+sc 併合群 1 例、ベリムマブ iv+sc 併合群 2 例のみであったことによる。10 mg/kg-iv 群の重篤な感染症の発現割合は 1.3%であった。

IV/SC-CRD 試験において、いずれかの群で 0.1%以上にみられた重篤な感染症は、帯状疱疹、尿路性敗血症、細菌性敗血症、皮膚播種性帯状疱疹、敗血症性ショック、急性 B 型肝炎、コリネバクテリウム性敗血症、肺炎球菌性敗血症及び肺結核であった。IV/SC-CRD 試験において、治験薬の投与中止に至った重篤な感染症の発現割合は、プラセボ iv+sc 併合群 0.4%、ベリムマブ iv+sc 併合群 0.2%であった。

**日和見感染**

IV/SC-CRD 試験において、GSK が日和見感染と判定した有害事象（52 週）はプラセボ iv+sc 併合群 9/955 例（0.9%）、ベリムマブ iv+sc 併合群 17/2014 例（0.8%）に認められ、IV-CRD 試験（プラセボ iv 群 1.2%、ベリムマブ iv 併合群 1.0%）と比較して若干低かった（表 2.7.4.2-58）。BEL110751 試験で 52 週以降に日和見感染を発現した 1 例 1 件を追加した発現割合は、両投与群とも 0.9%であった。BEL112341 試験における日和見感染の発現割合（プラセボ sc 群 0.4%、200 mg-sc 群 0.4%）は、10 mg/kg-iv 群（1.3%）より低かった。GSK が日和見感染と判断し、いずれかの投与群において 2 例以上の被験者にみられた有害事象（PT）は、帯状疱疹、食道カンジダ症、皮膚播種性帯状疱疹及び播種性帯状疱疹であった。帯状疱疹は最もよく見られた有害事象であり、IV/SC-CRD 試験において、プラセボ iv+sc 併合群 0.6%、ベリムマブ iv+sc 併合群 0.3%に認められた。日和見感染のうち重篤と判断された事象は 2 件で 1 件は死亡に至った。1 件はベリムマブ iv 併合群で認められた帯状疱疹であり、もう 1 件は 200 mg-sc 群の中枢神経系結核を発現した死亡例であった（2.7.4.2.1.2.）。

**重篤な日和見感染**

IV/SC-CRD 試験において、GSK の判定に基づいて報告された重篤な日和見感染の発現割合（52 週）は、プラセボ iv+sc 併合群（0.0%）よりベリムマブ iv+sc 併合群（0.3%）で高かった。これらの事象は 200 mg-sc 群の重篤な中枢神経系結核（死亡例）以外は IV-CRD 試験からの報告であった（表 2.7.4.2-59 の GSK 見解も参照）。BEL110751 試験の 52～76 週時に新たな有害事象の報告はなかった。GSK の判定に基づく重篤な日和見感染の発現割合は、

10 mg/kg-iv 群 0.6%、200 mg-sc 群 0.2%であった。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた GSK の判断に基づく重篤な日和見感染は皮膚播種性帯状疱疹のみであった（重篤な日和見感染はベリムマブ iv 併合群 2 例 2 件に発現）。

**帯状疱疹**

IV/SC-CRD 試験において、帯状疱疹の発現割合（52 週）はプラセボ iv+sc 併合群 4.0%、ベリムマブ iv+sc 併合群 3.2%であった（表 2.7.4.2-58）。BEL110751 試験の 76 週時までのデータを含めると、発現割合（76 週）はプラセボ iv+sc 併合群 4.5%、ベリムマブ iv+sc 併合群 3.5%であった。帯状疱疹の発現割合は、10 mg/kg-iv 群（3.1%）と 200 mg-sc 群（3.2%）で同程度であった。

**重篤な帯状疱疹**

IV/SC-CRD 試験において、重篤な帯状疱疹の発現割合（52 週）は低く（プラセボ iv+sc 併合群 0.3%、ベリムマブ iv+sc 併合群 0.4%）、BEL112341 試験の 200 mg-sc 群で認められた 1 例以外はベリムマブ iv 併合群で報告されたものであった（表 2.7.4.2-58）。重篤な帯状疱疹の発現割合（52 週）は、10 mg/kg-iv 群 0.4%、200 mg-sc 群 0.2%であった。BEL110751 試験の 76 週時のデータを含めた発現割合（プラセボ iv+sc 併合群 0.3%、ベリムマブ iv+sc 併合群 0.4%）は、52 週と一致していた。

**日和見感染の帯状疱疹**

IV/SC-CRD 試験において、GSK の判定に基づいて日和見感染と判断された帯状疱疹の発現割合（52 週）は、両投与群とも 0.6%で、BEL112341 試験の 200 mg-sc 群では 1 例（0.2%）のみであった（表 2.7.4.2-58）。GSK の判定では再発性又は播種性の場合に日和見感染の帯状疱疹とした。GSK の判定による日和見感染の帯状疱疹の発現割合（52 週）は、10 mg/kg-iv 群（7/674 例、1.0%）が 200 mg-sc 群（1/556 例、0.2%）よりも高かった。重篤な日和見感染の帯状疱疹は、ベリムマブ iv 併合群 4 例に認められ、うち 2 例（2/674 例、0.3%）は 10 mg/kg-iv 群であった。その内訳（PT）は皮膚播種性帯状疱疹 2 例、帯状疱疹 1 例、播種性帯状疱疹 1 例でうち 1 例（帯状疱疹）は、治験薬投与の中止に至った重篤例であった。BEL112341 試験では重篤例は認められなかった（表 2.7.4.2-58）。

IV/SC-CRD 試験において、日和見感染の再発性帯状疱疹の発現割合（52 週）は、プラセボ iv+sc 併合群 0.6%、ベリムマブ iv+sc 併合群 0.3%であった。これらは IV-CRD 試験で発現した事象であり、重篤例は認められなかった（表 2.7.4.2-58）。10 mg/kg-iv 群では 4/674 例（0.6%）が日和見感染の再発性帯状疱疹を発現したが、BEL112341 試験ではみられなかった。日和見感染の播種性帯状疱疹は、BEL112341 試験の 200 mg-sc 群 1/556 例（0.2%）及び IV-CRD 試験 5 例［そのうち 10 mg/kg-iv 群（3/674 例、0.4%）］であった。IV/SC-CRD 試験において、日和見感染の播種性帯状疱疹の発現割合は、プラセボ iv+sc 併合群 0.0%、ベリムマブ iv+sc 併合群 0.3%であった。6 件中 4 件が治験責任医師により重篤と判断された。BEL110751 試験の 76 週時のデータを含めても、播種性（プラセボ iv+sc 併合群 0%、ベリム

マブ iv+sc 併合群 0.3%）又は再発性（プラセボ iv+sc 併合群 0.6%、ベリムマブ iv+sc 併合群 0.3%）の帯状疱疹の発現割合は変わらなかった。

**結核**

IV/SC-CRD 試験において、活動性結核の発現割合（52 週）は、プラセボ iv+sc 併合群 2/955 例（0.2%、2 例とも肺結核）、ベリムマブ iv+sc 併合群 2/2014 例［0.1%未満、肺結核、中枢神経系結核がそれぞれ 1 例］であった。いずれも BEL112341 試験の被験者であり、治験薬の投与中止に至った（表 2.7.4.2-58）。プラセボ iv+sc 併合群の 1 例（肺結核）、ベリムマブ iv+sc 併合群 1 例（中枢神経系結核）が重篤と判断された。ベリムマブ iv+sc 併合群の中枢神経系結核については重篤な日和見感染に記載した。死亡に至った中枢神経系結核は、GSK により日和見感染と判断された。

**敗血症**

IV/SC-CRD 試験において、敗血症の発現割合（52 週）はプラセボ iv+sc 併合群 0.6%、ベリムマブ iv+sc 併合群 0.9%であった（表 2.7.4.2-58）。治験薬の投与中止に至った事象の発現割合は低く（プラセボ iv+sc 併合群 0.2%、ベリムマブ iv+sc 併合群 0.1%）、いずれも重篤と判断された。敗血症の発現割合は、10 mg/kg-iv 群 0.9%、200 mg-sc 群 1.1%であった。敗血症に分類される事象のうち最も多くみられたものは尿路性敗血症であり、ベリムマブ iv+sc 併合群 4 例に認められた（プラセボ iv+sc 併合群 0.0%、ベリムマブ iv+sc 併合群 0.2%）。

IV/SC-CRD 試験において、重篤な敗血症の発現割合（52 週）は、プラセボ iv+sc 併合群 0.3%、ベリムマブ iv+sc 併合群 0.8%であった（表 2.7.4.2-58）。重篤な敗血症の発現割合（52 週）は、10 mg/kg-iv 群 0.9%、200 mg-sc 群 0.7%であった。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた重篤な敗血症（PT）は、尿路性敗血症、細菌性敗血症、大腸菌性敗血症及び敗血症であった。

**表 2.7.4.2-58　感染症の発現割合：52 週（CRD 試験、ITT 集団）**

| カテゴリー | 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 (%) |
| 感染症発現例数 [1] | 37 (5.5) | 76 (5.2) | 21 (7.5) | 30 (5.4) | 58 (6.1) | 106 (5.3) |
| 重篤 [2] | 5 (0.7) | 19 (1.3) | 3 (1.1) | 8 (1.4) | 8 (0.8) | 27 (1.3) |
| 日和見感染 [3] | 8 (1.2) | 15 (1.0) | 1 (0.4) | 2 (0.4) | 9 (0.9) | 17 (0.8) |
| 重篤 | 0 | 6 (0.4) | 0 | 1 (0.2) | 0 | 7 (0.3) |
| 日和見感染（結核および帯状疱疹を除く）[3] | 2 (0.3) | 4 (0.3) | 1 (0.4) | 0 | 3 (0.3) | 4 (0.2) |
| 重篤 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 2 (<0.1) |
| 活動性結核 [1] | 0 | 0 | 2 (0.7) | 2 (0.4) | 2 (0.2) | 2 (<0.1) |
| 重篤 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 1 (<0.1) |
| 非日和見性 | 0 | 0 | 2 (0.7) | 1 (0.2) | 2 (0.2) | 1 (<0.1) |
| 重篤 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 日和見感染 [3] | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (<0.1) |
| 重篤 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (<0.1) |
| 帯状疱疹 [1, 4] | 25 (3.7) | 46 (3.2) | 13 (4.6) | 18 (3.2) | 38 (4.0) | 64 (3.2) |
| 重篤 | 3 (0.4) | 7 (0.5) | 0 | 1 (0.2) | 3 (0.3) | 8 (0.4) |
| 非日和見性 | 19 (2.8) | 36 (2.5) | 13 (4.6) | 17 (3.1) | 32 (3.4) | 53 (2.6) |
| 重篤 | 3 (0.4) | 3 (0.2) | 0 | 1 (0.2) | 3 (0.3) | 4 (0.2) |
| 日和見感染 [3] | 6 (0.9) | 11 (0.8) | 0 | 1 (0.2) | 6 (0.6) | 12 (0.6) |
| 重篤 | 0 | 4 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 4 (0.2) |
| 再発性 | 6 (0.9) | 6 (0.4) | 0 | 0 | 6 (0.6) | 6 (0.3) |
| 播種性 | 0 | 5 (0.3) | 0 | 1 (0.2) | 0 | 6 (0.3) |
| 重篤 | 0 | 4 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 4 (0.2) |
| 敗血症 [1] | 3 (0.4) | 12 (0.8) | 3 (1.1) | 6 (1.1) | 6 (0.6) | 18 (0.9) |
| 重篤 | 1 (0.1) | 12 (0.8) | 2 (0.7) | 4 (0.7) | 3 (0.3) | 16 (0.8) |

Data Source: SC-ISS (CRD) Table 2.21
MedDRA 17.1/J 17.1
注：ベリムマブ初回投与後に発現した有害事象のみを集計した。
1. MedDRA SMQ（Ver.17.1）を一部改変して使用した。
2. CMQ の注目すべき有害事象の感染症で重篤と特定された有害事象.。SOC「感染症および寄生虫症」に分類されているとは限らない。
3. 治験依頼者による判定。
4. すべての帯状疱疹が再発性又は播種性に分類されるものではない。

臨床データベースに反映されていない注目すべき有害事象の重篤な感染症に対する最新の GSK 見解を表 2.7.4.2-59 に示す。解析結果の全体的な解釈に変更はない。

**表 2.7.4.2-59　臨床データベースに反映されていない重篤な感染症に関する GSK の最新の見解**

| 試験番号／投与群 | 被験者番号 | GSK の最新の見解 |
|---|---|---|
| BEL110752、1 mg/kg-iv 群 | PH005-000005 | 被験者は、GSK SRT の見解に基づく判断による重篤な日和見感染の細菌性肺炎［医師記載用語：異型肺炎、Acinetobacter lwoffii（アシネトバクター・ルオフィー）］を発現した。 |
| BEL110751、10 mg/kg-iv 群 | US048-000005 | 被験者は、GSK SRT の見解に基づく判断による重篤な日和見感染のカンジダ性肺炎を発現した。 |
| BEL112341、200 mg-sc 群 | PH009-000006 | 被験者は、重篤な日和見感染の口腔カンジダ症を発現した。その後、GSK SRT の見解により気管支又は肺のカンジダ感染症であると判断された。 |

Data Source: GSK 安全性データベース（2.7.4.1.1.2.4.1.に記載のプロセスに従い対応）

#### 2.7.4.2.1.5.2.3.　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 000441）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。

#### 2.7.4.2.1.5.2.4.　進行性多巣性白質脳症（PML）

PML は神経障害を引き起こし死亡に至ることもある疾患であり、ベリムマブ等の免疫抑制剤の投与を受けた SLE 患者での発現が報告されている。現行の企業中核データシートには、神経学的徴候又は症状の発現や悪化が見られた場合には PML の診断を考慮すべきであると記載されている。患者は神経内科医又は他の適切な専門家の診断を受け、もし PML と確認された場合にベリムマブを含む免疫抑制剤の投与中止を考慮すべきである。

SLE 患者における PML のリスクに関する公表データは限られており、SLE 患者における PML の真の発現率は不明である。一般集団における PML 発現率もデータに限りがあるため不明であるが、SLE 患者では一般集団やリウマチ性疾患の患者に比べて PML のリスクが高いことが示されている[Amend, 2010; Arkema, 2012; Molloy, 2009; Molloy, 2012; Molloy, 2008; Nived, 2008]。

データロック（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。この被験者を含め、ベリムマブの臨床試験及び自発報告（総曝露量 48,167 人年）における PML は合計 3 例（臨床試験 1 例、自発報告 2 例）であり、発現率は 6.23/100,000 人年（95%信頼区間：1.28～18.20）であった。

データロック後に、自発報告により新たに 1 例の PML が報告された。当該患者は 57 歳男性で、SLE 治療のためベリムマブ、ステロイド、ミコフェノール酸モフェチル、シクロホスファミドの投与を受けていた。

#### 2.7.4.2.1.5.3. 悪性新生物

##### 2.7.4.2.1.5.3.1. 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。

**表 2.7.4.2-60 悪性新生物：52 週（BEL112341 試験、ITT 集団）**

| カテゴリー | プラセボ sc 群<br>N=280<br>n (%) | 200 mg-sc 群<br>N=556<br>n (%) |
|---|---|---|
| 悪性新生物（非メラノーマ性皮膚癌を除く）[1]発現例数 | 1 (0.4) | 2 (0.4) |
| 悪性新生物（非メラノーマ性皮膚癌を含む）[1]発現例数 | 1 (0.4) | 2 (0.4) |
| 固形癌 | 1 (0.4) | 2 (0.4) |
| 非メラノーマ性皮膚癌 | 0 | 0 |

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 3.28
1. MedDRA SMQ（Ver.17.1）を一部改変して使用した。

**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。

##### 2.7.4.2.1.5.3.2. CRD 試験

IV/SC-CRD 試験において、悪性新生物（非メラノーマ性皮膚癌を含む）の発現割合（52 週）は、プラセボ iv+sc 併合群 3/955 例（0.3%）、ベリムマブ iv+sc 併合群 7/2014 例（0.3%）であり（表 2.7.4.2-61）、10 mg/kg-iv 群［3/674 例（0.4%）、3 例とも非メラノーマ性皮膚癌］及び 200 mg-sc 群［2/556 例（0.4%）、2 例とも固形癌）］と同程度であった。

IV/SC-CRD 試験において、悪性新生物（非メラノーマ性皮膚癌を除く）がみられた被験者はプラセボ iv+sc 併合群 2/955 例（0.2%）、ベリムマブ iv+sc 併合群 4/2014 例（0.2%）であった。IV-CRD 試験及び BEL112341 試験で固形癌の発現数は同じであった（両試験ともプラセボ群 1 件、ベリムマブ群 2 件）。その内訳は、プラセボ iv+sc 併合群が乳癌、胃カルチノイド腫瘍であり、ベリムマブ iv+sc 併合群では子宮内膜癌、乳管内増殖性病変、乳腺浸潤性小葉癌、卵巣癌であった。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。

BEL110751 試験の 52～76 週時に、10 mg/kg-iv 群の 2 例に悪性腫瘍が認められた（子宮頚部癌、皮膚の扁平上皮癌が各 1 例）。BEL110751 試験の 76 週時のデータを含めた IV/SC-CRD 試験において、非黒色腫皮膚癌を含む悪性腫瘍がみられた被験者はプラセボ iv+sc 併合群 3/955 例（0.3%）、ベリムマブ iv+sc 併合群 9/2014 例（0.4%）であった。

**表 2.7.4.2-61　悪性新生物の発現割合：52 週（CRD 試験、ITT 集団）**

| カテゴリー | 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 (%) |
| 悪性新生物（非メラノーマ性皮膚癌を除く）[1] 発現例数 | 1 (0.1) | 2 (0.1) | 1 (0.4) | 2 (0.4) | 2 (0.2) | 4 (0.2) |
| 悪性新生物（非メラノーマ性皮膚癌を含む）[1] 発現例数 | 2 (0.3) | 5 (0.3) | 1 (0.4) | 2 (0.4) | 3 (0.3) | 7 (0.3) |
| 固形癌 | 1 (0.1) | 2 (0.1) | 1 (0.4) | 2 (0.4) | 2 (0.2) | 4 (0.2) |
| すべての皮膚癌 | 1 (0.1) | 3 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) | 3 (0.1) |
| 非メラノーマ性皮膚癌 | 1 (0.1) | 3 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) | 3 (0.1) |
| 詳細不明の悪性新生物 [2] | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Data Source: SC-ISS (CRD) Table 2.21
MedDRA 17.1/J 17.1
注：ベリムマブ初回投与後に発現した有害事象のみを集計した。
1. MedDRA SMQ（Ver.17.1）を一部改変して使用した。
2. 治験依頼者による判定。

#### 2.7.4.2.1.5.3.3.　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。

### 2.7.4.2.1.5.4.　うつ病及び自殺／自傷

#### 2.7.4.2.1.5.4.1.　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%）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。その内訳は、1 例が SMQ に基づく自殺／自傷、1 例が GSK の判定に基づく自殺念慮、もう 1 例は両カテゴリーに分類された。200 mg-sc 群に認められた自殺／自傷はいずれも自殺念慮であり、自殺行為、自殺企図又は自殺既遂は認められなかった。

**表 2.7.4.2-62　うつ病及び自殺／自傷：52 週（BEL112341 試験、ITT 集団）**

| カテゴリー | プラセボ sc 群<br>N=280<br>n (%) | 200 mg-sc 群<br>N=556<br>n (%) |
|---|---|---|
| うつ病及び自殺／自傷発現例数 | 10 (3.6) | 17 (3.1) |
| うつ病 [1] | 10 (3.6) | 15 (2.7) |
| 自殺／自傷 [2] | 0 | 2 (0.4) |
| 重篤 | 0 | 1 (0.2) |
| 重篤な自殺／自傷（GSK 判定）[3] | 0 | 2 (0.4) |
| 自殺念慮（GSK 判定） | 0[4] | 2 (0.4) |

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 3.28
1. MedDRA SMQ（Ver.17.1）を一部改変して使用した。
2. MedDRA SMQ（Ver.17.1）。死亡に至った自殺／自傷はなかった。
3. 治験依頼者による判定
4. 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 1 例あり（表 2.7.4.2-67 の最新の GSK 見解を参照）。

### 2.7.4.2.1.5.4.1.1.　コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）

BEL112341 試験では自殺傾向について、来院毎に 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為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 に基づく自殺行為がみられた被験者はいなかった。

**表 2.7.4.2-63　C-SSRS に基づく自殺念慮及び自殺行為の要約：52 週（ITT 集団）（BEL112341 試験）**

| | プラセボ sc 群<br>N=280<br>n (%) | 200 mg-sc 群<br>N=556<br>n (%) |
|---|---|---|
| 試験中に C-SSRS 評価を受けた被験者数 | 277 | 554 |
| 自殺念慮又は自殺行動（1-10） | 2 (0.7) | 7 (1.3) |
| 自殺念慮 (1-5) | 2 (0.7) | 7 (1.3) |
| 1. 死んでしまいたいという願望 | 2 (0.7) | 3 (0.5) |
| 2. 積極的な自殺念慮－具体性なし | 0 | 1 (0.2) |
| 3. 積極的な自殺念慮－自殺方法の考えあり（計画はなし）、実行する意思なし | 0 | 3 (0.5) |
| 4. 積極的な自殺念慮－実行する意思が多少あるが、具体的な計画はない | 0 | 0 |
| 5. 積極的な自殺念慮－具体的な計画および実行する意思あり | 0 | 0 |
| 自殺行動 (6-10) | 0 | 0 |
| 6. 予備行動 | 0 | 0 |
| 7. 中断した自殺企図 | 0 | 0 |
| 8. 中断された自殺企図 | 0 | 0 |
| 9. 非致死性の自殺企図 | 0 | 0 |
| 10. 自殺既遂 | 0 | 0 |

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 3.41
注：治験薬投与中に C-SSRS の評価を 1 回以上受けた被験者に対する割合とした。自殺念慮に関しては治験薬投与中に 1 回以上該当した場合、自殺企図に関しては治験薬投与中の最も強い企図とした。被験者は 2 つ以上の自殺念慮及び／又は自殺企図の項目に該当する可能性がある。

**オープンラベル期**

BEL112341 試験の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%（プラセボ sc－200 mg-sc 群 1.9%、200 mg-sc－200 mg-sc 群 1.8%）であり、うつ病の発現割合は 1.8%（プラセボ sc－200 mg-sc 群 1.9%、200 mg-sc－200 mg-sc 群 1.8%）、自殺／自傷の発現割合は 0.2%（プラセボ sc－200 mg-sc 群 0%、200 mg-sc－200 mg-sc 群 0.2%）であった（表 2.7.4.2-64）。

200 mg-sc－200 mg-sc 群の 1 例に重篤で中等度の自殺／自傷（SMQ）がみられ（PT：自殺企図）、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。当該被験者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。

**表 2.7.4.2-64　うつ病及び自殺／自傷：**
**オープンラベル期（BEL112341 試験、ITT 集団）**

| カテゴリー | 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 (%) |
|---|---|---|---|
| うつ病及び自殺／自傷発現例数 | 4 (1.9) | 8 (1.8) | 12 (1.8) |
| うつ病 [1] | 4 (1.9) | 8 (1.8) | 12 (1.8) |
| 重篤 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 自殺／自傷 [2] | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 重篤 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 重篤な自殺／自傷（GSK 判定）[3] | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 自殺行為（GSK 判定） | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 13.26
1. MedDRA SMQ（Ver.18.0）を一部改変して使用した。
2. MedDRA SMQ（Ver.18.0）
3. 治験依頼者による判定

**2.7.4.2.1.5.4.2.　CRD 試験**

IV/SC-CRD 試験のうつ病及び自殺／自傷（CMQ）の広域検索に該当する事象の発現割合（52 週）は、プラセボ iv+sc 併合群 6.9%、ベリムマブ iv+sc 併合群 8.1%であった（表 2.7.4.2-65）。BEL110751 試験の 76 週時までのデータを含めると、全体的な発現割合は若干高くなった（プラセボ iv+sc 併合群 7.3%、ベリムマブ iv+sc 併合群 8.7%）（表 2.7.4.2-66）。発現割合に若干の不均衡が認められたが、これは IV-CRD 試験（プラセボ iv 群 8.3%、ベリムマブ iv 併合群 10.0%）に起因している。BEL112341 試験で不均衡はみられなかった。BEL112341 試験のうつ病及び自殺／自傷の発現割合（プラセボ sc 群 3.6%、200 mg-sc 群 3.1%）は、10 mg/kg-iv 群の発現割合（プラセボ iv 群 8.3%、10 mg/kg-iv 群 8.8%）と比較して低かったが、いずれにおいてもプラセボ群とベリムマブ群の発現割合は同程度であった。

IV/SC-CRD 試験におけるうつ病及び自殺／自傷（CMQ）の大部分はうつ病であり、その発現割合（52 週）は、プラセボ iv+sc 併合群 6.9%、ベリムマブ iv+sc 併合群 7.9%であり（表 2.7.4.2-65）、10 mg/kg-iv 群では 8.6%にみられた。BEL110751 試験の 76 週時のデータを含めると若干高くなった（プラセボ iv+sc 併合群 7.3%、ベリムマブ iv+sc 併合群 8.5%）。

最もよく見られたうつ病関連の事象（PT）（いずれかの治療群の 0.5%以上に発現）は、うつ病（プラセボ iv+sc 併合群 3.0%、ベリムマブ iv+sc 併合群 4.6%、以下同順）、不安（2.3%、2.7%）、記憶障害（0.6%、0.3%）及び抑うつ気分（0.5%、0.1%未満）であった。プラセボ iv+sc 併合群で認められたうつ病関連の事象 2 件（0.2%、うつ病 1 件及び適応障害 1 件）、ベリムマブ iv+sc 併合群 7 件（0.3%、うつ病 6 件及び薬物乱用 1 件）は重篤と判断されたが、いずれも IV-CRD 試験からの報告であった（表 2.7.4.2-65）。

IV/SC-CRD 試験において、GSK の判定に基づいて報告された重篤な自殺／自傷は 7 例で、その内訳は、プラセボ iv+sc 併合群 1 例（0.1%）、ベリムマブ iv+sc 併合群 6 例（0.3%）であった（表 2.7.4.2-65）。このうち、ベリムマブ iv 併合群では自殺、重篤なうつ病が各 2 件、BEL112341 試験の 200 mg-sc 群では自殺念慮 2 件、プラセボ sc 群では意図的な自傷 1 件であった（表 2.7.4.2-67 最新の GSK 見解も参照）。これらの事象を発現した大部分の被験者は、心理社会的ストレス因子による精神的な基礎疾患を有しており、これが事象の発現を惹起したといえる。事象発現までの時間及び最終投与から事象発現までの時間に経時的傾向は認められなかった。BEL110751 試験の 76 週時までに新たな自殺／自傷（いずれも重篤）は認められなかった（表 2.7.4.2-66）。

**表 2.7.4.2-65　うつ病及び自殺／自傷の発現割合：52 週（CRD 試験、ITT 集団）**

| カテゴリー | 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 (%) |
| うつ病及び自殺／自傷発現例数 [1] | 56 (8.3) | 146 (10.0) | 10 (3.6) | 17 (3.1) | 66 (6.9) | 163 (8.1) |
| うつ病 | 56 (8.3) | 145 (9.9) | 10 (3.6) | 15 (2.7) | 66 (6.9) | 160 (7.9) |
| 重篤 | 2 (0.3) | 7 (0.5) | 0 | 0 | 2 (0.2) | 7 (0.3) |
| 自殺／自傷 | 1 (0.1) | 3 (0.2) | 0 | 2 (0.4) | 1 (0.1) | 5 (0.2) |
| 重篤 | 1 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 3 (0.1) |
| GSK の判定による重篤な自殺／自傷 [2] | 1 (0.1) | 4 (0.3) | 0 | 2 (0.4) | 1 (0.1) | 6 (0.3) |
| GSK の判定による自殺行為 [2] | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 2 (<0.1) |
| GSK の判定による自殺 [2] | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 2 (<0.1) |
| GSK の判定による自殺念慮 [2] | 0 | 2 (0.1) | 0 | 2 (0.4) | 0 | 4 (0.2) |
| GSK の判定による自殺念慮なしの自傷 [2] | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |

Data Source: SC-ISS (CRD) Table 2.21
MedDRA 17.1/J 17.1
注：ベリムマブ初回投与後に発現した有害事象のみを集計した。
1. MedDRA SMQ（Ver.17.1）を一部改変して使用した。
2. 治験依頼者の判定に基づく。

**表 2.7.4.2-66　うつ病及び自殺／自傷の発現割合：76 週（CRD 試験、ITT 集団）**

| カテゴリー | 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 (%) |
| うつ病及び自殺／自傷発現例数 [1] | 60 (8.9) | 158 (10.8) | 10 (3.6) | 17 (3.1) | 70 (7.3) | 175 (8.7) |
| うつ病 | 60 (8.9) | 157 (10.8) | 10 (3.6) | 15 (2.7) | 70 (7.3) | 172 (8.5) |
| 重篤 | 2 (0.3) | 7 (0.5) | 0 | 0 | 2 (0.2) | 7 (0.3) |
| 自殺／自傷 | 1 (0.1) | 3 (0.2) | 0 | 2 (0.4) | 1 (0.1) | 5 (0.2) |
| 重篤 | 1 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 3 (0.1) |
| GSK の判定による重篤な自殺／自傷 [2] | 1 (0.1) | 4 (0.3) | 0 | 2 (0.4) | 1 (0.1) | 6 (0.3) |
| GSK の判定による自殺行為 [2] | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 2 (<0.1) |
| GSK の判定による自殺 [2] | 0 | 2 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 2 (<0.1) |
| GSK の判定による自殺念慮 [2] | 0 | 2 (0.1) | 0 | 2 (0.4) | 0 | 4 (0.2) |
| GSK の判定による自傷（自殺念慮なし）[2] | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |

Data Source: SC-ISS (CRD) Table 2.22
MedDRA 17.1/J 17.1
BEL110751 試験の 76 週間の投与期間全体を含む。
注：ベリムマブ初回投与後に発現した有害事象のみを集計した。
1. MedDRA SMQ（Ver.17.1）を一部改変して使用した。
2. 治験依頼者による判定

臨床データベースに反映されていない注目すべき有害事象のうつ病及び自殺／自傷に対する最新の GSK 見解を表 2.7.4.2-67 に示す。データの全体的な解釈に変更はない。

**表 2.7.4.2-67　臨床データベースに反映されていないうつ病及び自殺／自傷に関する GSK の最新の見解**

| 試験番号／投与群 | 被験者番号 | GSK の最新の見解 |
|---|---|---|
| BEL110752、プラセボ群 | IN004-000010 | 被験者は、有害事象、故意の自傷行為（PT）を発現し、後にコロンビア大学の医師のベリムマブ静脈内投与に対する独立した評価によって自殺行動であると判断された。この変更は GSK SRT の見解による判断にも含まれており、自傷（自殺念慮なし）としてカウントされた。 |
| BEL112341、プラセボ群 | US004-000001 | 被験者は、GSK SRT の見解により、自殺念慮を発現したと判断されたが、注目すべき有害事象の自殺念慮としてカウントされなかった。 |

Data Source: GSK 安全性データベース（2.7.4.1.1.2.4.1.に記載のプロセスに従い対応）

#### 2.7.4.2.1.5.4.3.　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。

#### 2.7.4.2.1.5.5.　日本人集団における注目すべき有害事象

**二重盲検期（52 週）**

BEL112341 試験［二重盲検期（52 週）］の日本人集団及び全体集団における注目すべき有害事象を表 2.7.4.2-68 に示す。全体集団における注目すべき有害事象の発現は、プラセボ

sc 群と 200 mg-sc 群で同等か 200 mg-sc 群が低かった。BEL112341 試験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。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で特定の安全性上の懸念は認められなかった。

**表 2.7.4.2-68　注目すべき有害事象：**
**52 週（BEL112341 試験日本人集団／全体集団、ITT 集団）**

| カテゴリー | 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 (%) |
| すべての悪性新生物（非メラノーマ性皮膚癌を除く）[1] | 0 | 1 (7.7) | 1 (0.4) | 2 (0.4) |
| すべての悪性新生物（非メラノーマ性皮膚癌を含む）[1] | 0 | 1 (7.7) | 1 (0.4) | 2 (0.4) |
| 固形癌 | 0 | 1 (7.7) | 1 (0.4) | 2 (0.4) |
| 注射後全身性反応 | 2 (12.5) | 0 | 25 (8.9) | 38 (6.8) |
| アナフィラキシー反応（狭域検索）[1] | 0 | 0 | 1 (0.4) | 2 (0.4) |
| アナフィラキシー反応（広域検索）[1] | 2 (12.5) | 0 | 24 (8.6) | 38 (6.8) |
| アナフィラキシー反応（アルゴリズム検索）[1] | 0 | 0 | 1 (0.4) | 2 (0.4) |
| 重篤な遅発性及び非急性過敏症（治験依頼者による判定）[2,3] | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 感染症 | 1 (6.3) | 1 (7.7) | 21 (7.5) | 30 (5.4) |
| 重篤 | 0 | 0 | 3 (1.1) | 8 (1.4) |
| 日和見感染（治験依頼者による判定）[2] | 0 | 0 | 1 (0.4) | 2 (0.4) |
| 重篤 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く、治験依頼者による判定）[2] | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 活動性結核[1] | 0 | 0 | 2 (0.7) | 2 (0.4) |
| 重篤 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| 非日和見性 | 0 | 0 | 2 (0.7) | 1 (0.2) |
| 重篤 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 日和見感染[2] | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 重篤 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| すべての帯状疱疹[1,4] | 0 | 1 (7.7) | 13 (4.6) | 18 (3.2) |
| 重篤 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 非日和見性 | 0 | 1 (7.7) | 13 (4.6) | 17 (3.1) |
| 重篤 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 日和見感染[2] | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 播種性 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 敗血症[1] | 0 | 0 | 3 (1.1) | 6 (1.1) |
| 重篤 | 0 | 0 | 2 (0.7) | 4 (0.7) |
| うつ病及び自殺／自傷[1] | 0 | 0 | 10 (3.6) | 17 (3.1) |
| うつ病 | 0 | 0 | 10 (3.6) | 15 (2.7) |
| 自殺／自傷[5] | 0 | 0 | 0 | 2 (0.4) |
| 重篤 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 重篤な自殺／自傷（治験依頼者による判定）[2] | 0 | 0 | 0 | 2 (0.4) |
| 自殺念慮（治験依頼者による判定） | 0 | 0 | 0 | 2 (0.4) |
| 死亡 | 0 | 0 | 2 (0.7) | 3 (0.5) |

Data Source: BEL112341 (Japan) Table 1003.28, BEL112341 CSR (DB) Table 3.28
注：全ての被験者は標準的な SLE 治療を受けていた。
1. MedDRA SMQ（Ver.17.1）を一部改変して使用した。
2. 治験依頼者による判定。
3. 遅発性及び非急性とは、投与 4～21 日後に発現した事象とした。
4. 全ての帯状疱疹が再発性又は播種性に分類されるものではない。
5. MedDRA SMQ（Ver.17.1）に基づく。

**オープンラベル期**

BEL112341 試験（オープンラベル期）の日本人集団及び全体集団における注目すべき有害事象を表 2.7.4.2-69 に示す。BEL112341 試験（オープンラベル期）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）。

**表 2.7.4.2-69　　注目すべき有害事象：**

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

| カテゴリー | 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 (%) |
| 注射後全身性反応 | 2 (12.5) | 0 | 2 (7.7) | 9 (4.4) | 12 (2.6) | 21 (3.2) |
| アナフィラキシー反応（狭域検索）[1] | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) |
| アナフィラキシー反応（広域検索）[1] | 2 (12.5) | 0 | 2 (7.7) | 9 (4.4) | 12 (2.6) | 21 (3.2) |
| 重篤 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 3 (0.7) | 4 (0.6) |
| アナフィラキシー反応（アルゴリズム検索）[1] | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) |
| 感染症[1] | 0 | 1 (10.0) | 1 (3.8) | 7 (3.4) | 10 (2.2) | 17 (2.6) |
| 重篤 | 0 | 0 | 0 | 3 (1.5) | 2 (0.4) | 5 (0.8) |
| 日和見感染[2] | 0 | 0 | 0 | 2 (1.0) | 1 (0.2) | 3 (0.5) |
| 重篤 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.0) | 1 (0.2) | 3 (0.5) |
| 日和見感染（結核及び帯状疱疹を除く）[2] | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) |
| 重篤 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) |
| 活動性結核[1] | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 重篤 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 非日和見性 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 重篤 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 日和見感染[2] | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 重篤 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 全ての帯状疱疹[1,3] | 0 | 1 (10.0) | 1 (3.8) | 6 (2.9) | 6 (1.3) | 12 (1.8) |
| 重篤 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.0) | 0 | 2 (0.3) |
| 非日和見性 | 0 | 1 (10.0) | 1 (3.8) | 5 (2.4) | 6 (1.3) | 11 (1.7) |
| 重篤 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) |
| 日和見感染[2] | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) |
| 重篤 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) |
| 再発性 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) |
| 重篤 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) |
| 敗血症[1] | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.4) | 2 (0.3) |
| 重篤 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| うつ病及び自殺／自傷[1] | 1 (6.3) | 0 | 1 (3.8) | 4 (1.9) | 8 (1.8) | 12 (1.8) |
| うつ病 | 1 (6.3) | 0 | 1 (3.8) | 4 (1.9) | 8 (1.8) | 12 (1.8) |
| 重篤 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 自殺／自傷[4] | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 重篤 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 重篤な自殺／自傷[2] | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 自殺行為[2] | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 死亡 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5) | 1 (0.2) | 2 (0.3) |

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 13.26, Table 13.29, Table 1013.26

1. MedDRA SMQ（Ver.18.0）を一部改変して使用した。
2. 治験依頼者による判定。
3. 全ての帯状疱疹が再発性又は播種性に分類されるものではない。
4. MedDRA SMQ（Ver.18.0）に基づく。

### 2.7.4.2.1.6. BEL113750 試験における安全性

BEL113750 試験の二重盲検期（52 週）における全体集団（北東アジア人）及び日本人集団（日本の医療機関で組み入れられた被験者）の安全性の結果を示す。

【全体集団（北東アジア人）】

**治験薬の曝露**

治験薬の曝露期間は両群で同様であり、中央値（範囲）はプラセボ iv 群で 364 日（28～371 日）、10 mg/kg-iv 群で 364 日（28～372 日）であった。被験者のほとんど（82.6%）は 52 週間の試験期間中に 11～14 回の治験薬投与を受けた（m2.7.6. BEL113750 試験）。

**有害事象**

有害事象が発現した被験者の割合は、プラセボ iv 群 75.7%、10 mg/kg-iv 群 74.9%であった。

発現割合が 20%を超えていた有害事象の SOC は、「感染症および寄生虫症」（プラセボ iv 群 50.6%、10 mg/kg-iv 群 51.1%、以下同順）、「胃腸障害」（21.7%、21.7%）であった。10 mg/kg-iv 群でみられた有害事象の発現割合は、すべての SOC においてプラセボ iv 群と同程度もしくは低かった。

比較的よく見られた有害事象において、両投与群で臨床的に意味のある違いはみられなかった。比較的よく見られた有害事象のうち、プラセボ iv 群と比較して 1%以上高かった有害事象は、帯状疱疹（5.1%、6.2%）、細菌性尿路感染（0.9%、4.3%）、悪心（1.7%、3.6%）であった（m2.7.6. BEL113750 試験）。

**治験薬との因果関係がある有害事象**

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 23.4%、10 mg/kg-iv 群 28.9%であった。発現割合が高かった有害事象の SOC は、「感染症および寄生虫症」（11.9%、17.7%）であった。10 mg/kg-iv 群がプラセボ iv 群より 1%以上高かった有害事象の SOC は、「感染症および寄生虫症」（11.9%、17.7%）、「心臓障害」（0.9%、1.9%）であった。

発現割合が最も高かった治験薬との因果関係がある有害事象（PT）は、上気道感染（2.6%、4.0%）であった。治験薬との因果関係がある有害事象の大部分の発現割合は、10 mg/kg-iv 群とプラセボ iv 群で同程度であった。10 mg/kg-iv 群がプラセボ iv 群より発現割合が 1%以上高かった有害事象は、上気道感染（2.6%、4.0%）、細菌性尿路感染（0.9%、2.1%）であった。治験薬との因果関係がある有害事象において、臨床的に意味のある違いは認められなかった（m2.7.6. BEL113750 試験）。

**重度の有害事象**

有害事象のほとんどは軽度又は中等度であり、重度の有害事象は全被験者の 9.1%（64/705 例）に発現した。発現割合が最も高かった有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」（1.3%、3.0%）であった。この他の SOC では、10 mg/kg-iv 群における重度の有害事象の発現割合はプラセボ iv 群と同様か、もしくは低かった。いずれかの投与群で 1%超にみられた

重度の有害事象（PT）はループス腎炎（1.3%、0.9%）のみであった。重度の有害事象において、両群間で臨床的に問題となる違いは認められなかった（m2.7.6. BEL113750 試験）。

**死亡**

死亡例はプラセボ iv 群の 1 例（51 歳中国人女性、呼吸不全）のみで、10 mg/kg-iv 群からの報告はなかった。治験薬と因果関係のある死亡例はなかった（m2.7.6. BEL113750 試験）。

**その他の重篤な有害事象**

重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ iv 群 18.3%、10 mg/kg-iv 群 12.3%であった。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」（プラセボ iv 群 5.5%、10 mg/kg-iv 群 5.3%、以下同順）で、10 mg/kg-iv 群における SOC 別有害事象の発現割合は、プラセボ iv 群と同程度か 10 mg/kg-iv 群で低かった。いずれかの群で 1.0%超にみられた有害事象（PT）は、ループス腎炎（2.1%、1.1%）、発熱（1.7%、0.4%）、帯状疱疹（0.9%、1.3%）のみであった。いずれかの群で 0.5%超にみられた有害事象は、肺感染、サルモネラ性敗血症、蛋白尿、SLE 関節炎であった。治験担当医師により因果関係ありと判断された重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ iv 群 3.8%、10 mg/kg-iv 群 4.0%であった。重篤な有害事象の発現割合において、両群間で臨床的に問題となる違い認められなかった。（m2.7.6. BEL113750 試験）

**治験薬の投与中止に至った有害事象**

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 iv 群 9.4%、10 mg/kg-iv 群 6.2%であった。発現割合が高かった有害事象の SOC は、「感染症および寄生虫症」（プラセボ iv 群 3.4%、10 mg/kg-iv 群 1.1%、以下同順）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（3.0%、0.6%）、「腎および尿路障害」（2.1%、1.1%）であった。また、最も発現割合の高かった治験薬投与中止に至った有害事象（PT）は、プラセボ iv 群では発熱及びループス腎炎で、10 mg/kg-iv 群では腎不全であった。各事象の発現割合は、発熱［3 例（1.3%）、2 例（0.4%）］、ループス腎炎［3 例（1.3%）例、2 例（0.4%）］、腎不全［0 例（0%）、3 例（0.6%）］であった（m2.7.6. BEL113750 試験）。

**注目すべき有害事象**

- 注入後全身性反応

注入後全身性反応のいずれのカテゴリーでも、10 mg/kg-iv 群における注入後全身性反応の発現割合はプラセボ iv 群と同様であった。MedDRA SMQ を一部改変した CMQ を用いた検索では、アナフィラキシー反応の広域検索による注入後全身性反応の発現割合はプラセボ iv 群で 12.3%、10 mg/kg-iv 群で 13.0%であり、このうち重篤な事象はそれぞれ 0.4%、0%であった。Sampson らの定義による重篤なアナフィラキシー反応の基準に該当した事象、治験依頼者の判定による重篤な注入後全身性反応（急性、遅発性及び急性、遅発性及び非急性）は見られなかった。全体的に、注入後全身性反応に関して両群間に臨床的に意味のある違いは認められなかった。

- 感染症

全体的に、感染症の発現割合に関して両群間に臨床的に意味のある違いは認められなかった。いずれのカテゴリーでも、10 mg/kg-iv 群における感染症の発現割合はプラセボ iv 群と同様であった。重篤な感染症（プラセボ iv 群 3.0%、10 mg/kg-iv 群 2.3%）、治験依頼者の判定による重篤な日和見感染（プラセボ iv 群 0.9%、10 mg/kg-iv 群 1.3%）、重篤な敗血症（プラセボ iv 群 0.9%、10 mg/kg-iv 群 0.2%）の発現割合は両群で同様であった。播種性の帯状疱疹が 10 mg/kg-iv 群の 5 例（1.1%）、プラセボ iv 群の 2 例（0.9%）に発現した。再発性の帯状疱疹は 10 mg/kg-iv 群の 4 例（0.9%）、プラセボ iv 群の 1 例（0.4%）に発現した。治験薬の投与中止に至った感染症の発現割合は、いずれのカテゴリーでも両群間で同様であった。

- 悪性新生物

10 mg/kg-iv 群で固形癌（子宮頚部癌）1 例（0.2%、中国人）が報告された。

- うつ病及び自殺／自傷

うつ病（CMQ）の発現割合はプラセボ iv 群 2.6%、10 mg/kg-iv 群 1.9%であった。自殺／自傷（SMQ）の発現割合はプラセボ iv 群 0.4%、10 mg/kg-iv 群 0.2%であった。自殺の報告はなかった。

10 mg/kg-iv 群の 1 例が治験依頼者の判定による自殺念慮（中等度の自殺念慮、重篤）、プラセボ iv 群の 1 例が治験依頼者の判定による自殺行為（中等度の自殺企図、重篤）と判定された。治験薬の投与中止に至った自殺／自傷はみられず、被験者の死亡に至ったものもなかった。（m2.7.6. BEL113750 試験）

【日本人集団】

**治験薬の曝露**

日本人集団における治験薬の曝露期間の中央値（範囲）はプラセボ iv 群で 364.0 日（90～371 日）、10 mg/kg-iv 群で 364.0 日（112～371 日）であった。また、平均値（SD）は 297.0 日（105.47）、10 mg/kg-iv 群で 338.1 日（72.01）であり、プラセボ iv 群が 10 mg/kg-iv 群に比べてわずかに短かった。52 週間の試験期間中に 11～14 回の治験薬投与を受けたのはプラセボ iv 群で 66.7%、10 mg/kg-iv 群で 84.6%であった。

**有害事象**

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 19/21 例（90.5%）、10 mg/kg-iv 群 39/39 例（100.0%）であった。

日本人集団のいずれの群でも、最も多く発現した有害事象の SOC は、「感染症および寄生虫症」であった（プラセボ iv 群 66.7%、10 mg/kg-iv 群 84.6%、以下同順）。次いで多かったのは「胃腸障害」の有害事象であった（47.6%、46.2%）。

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（42.9%、56.4%）、悪心（4.8%、17.9%）、高血圧、口腔ヘルペス、回転性めまい（いずれも 0%、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 14.3%、2.6%）であった。

**治験薬との因果関係がある有害事象**

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は、プラセボ iv 群の 23.8%、10 mg/kg-iv 群の 48.7%に発現した。最も多く発現した治験薬との因果関係がある有害事象（PT）はいずれの群でも鼻咽頭炎であった（プラセボ iv 群 9.5%、10 mg/kg-iv 群 10.3%）。

**重度の有害事象**

日本人集団で 2 例以上に発現した重度の有害事象の SOC は、プラセボ iv 群では「血液およびリンパ系障害」（9.5%、2/21 例）、10 mg/kg-iv 群では「傷害、中毒および処置合併症」（7.7%、3/39 例）、「胃腸障害」（5.1%、2/39 例）であった。日本人集団では、2 例以上に発現した重度の有害事象（PT）はなかった。

**死亡**

日本人集団では、死亡した被験者はいなかった。

**その他の重篤な有害事象**

重篤な有害事象はプラセボ iv 群の 28.6%、10 mg/kg-iv 群の 23.1%に発現した。2 例以上に発現した重篤な有害事象の SOC はプラセボ iv 群では「筋骨格系および結合組織障害」（9.5%、2/21 例）、10 mg/kg-iv 群では「感染症および寄生虫症」及び「傷害、中毒および処置合併症」（いずれも 7.7%、3/39 例）であった。日本人集団で 2 例以上に発現した重篤な有害事象（PT）は、SLE 関節炎（プラセボ iv 群、9.5%、2/21 例）のみであった。

**治験薬の投与中止に至った有害事象**

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。

**注目すべき有害事象**

- 注入後全身性反応

日本人集団では、注入後全身性反応はプラセボ iv 群で 2 例、10 mg/kg-iv 群で 3 例に発現した。いずれもアナフィラキシー反応（CMQ）の広域検索に該当する事象であり、プラセボ iv 群の 2 例はそう痒症、咳嗽、10 mg/kg-iv 群の 3 例はそう痒症、薬疹、蕁麻疹であった。重篤な注入後全身性反応は見られなかった。

- 感染症

日本人集団では、感染症は 10 mg/kg-iv 群で 3 例に発現し、プラセボ iv 群では認められなかった。10 mg/kg-iv 群の 3 例のうち 2 例は非日和見性の帯状疱疹であり、このうち 1 例は重篤であった。治験薬の投与中止に至ったものはなかった。もう 1 例はマイコバクテリア感染であり、治験薬の投与中止に至った。

- 悪性新生物

日本人集団では悪性新生物の発現はなかった。

- うつ病及び自殺／自傷

日本人集団では、プラセボ iv 群で 1 例（4.8%）、10 mg/kg-iv 群で 3 例（7.7%）にうつ病（CMQ）が発現した。自殺／自傷（SMQ）の発現はなかった。プラセボ iv 群の 1 例は不安、10 mg/kg-iv 群の 3 例はうつ病、不安障害、抑うつ気分であった。重篤なうつ病（CMQ）は見られなかった。

#### 2.7.4.2.1.7. BEL113750 試験オープンラベル期及び BEL114333 試験併合における安全性

BEL113750 試験の二重盲検期を完了した被験者のうち、日本と韓国の被験者は BEL114333 試験に移行してベリムマブの投与を受けることができた。また、中国の被験者は BEL113750 試験のオープンラベル期に移行してベリムマブの投与を受けることができた。また、BEL114333 試験には BEL112341 試験（皮下投与）を完了した日本人の被験者も移行可能であった。

現時点では、これらの試験の結果は得られていない。本項では安全性データベースのデータを元に、2016 年 3 月 8 日までに BEL113750 試験のオープンラベル期又は BEL114333 試験で報告された重篤な有害事象及び妊婦使用例の情報を記載する。

**重篤な有害事象**

BEL114333 試験／BEL113750 試験オープンラベル期では、合計 564 例が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（14%）に 110 件発現した。110 件のうち最も多く発現した重篤な有害事象の器官別大分類（SOC）は「感染症および寄生虫症」（24 件）であり、次いで「腎および尿路障害」（13 件）、「傷害、中毒および処置合併症」（12 件）であった。

2 例以上に発現した重篤な有害事象を表 2.7.4.2-70 に示す。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。

**表 2.7.4.2-70 2 例以上に発現した重篤な有害事象**
**（BEL114333 試験／BEL113750 試験オープンラベル期）**

| PT | ベリムマブ<br>N=564<br>n (%) |
|---|---|
| ループス腎炎 | 7 (1.2) |
| 骨壊死 | 6 (1.1) |
| 挫傷 | 3 (0.5) |
| 発熱 | 3 (0.5) |
| 心内膜炎 | 2 (0.4) |
| 肺炎 | 2 (0.4) |
| 自然流産 | 2 (0.4) |
| 腎結石症 | 2 (0.4) |
| 関節内遊離体 | 2 (0.4) |
| 尿管結石症 | 2 (0.4) |

Data Source: BEL113750OL/BEL114333 safety report Table 1
MedDRA 18.1/J 18.1

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（感染性の心内膜炎、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**

死亡に至った重篤な有害事象は 2 例で報告された。いずれも治験薬との因果関係はないと判定された。

- 被験者 3304（57 歳女性、日本人）：オープンラベルのベリムマブ投与開始から 281 日後に感染性の心内膜炎により死亡した。本被験者はタクロリムスを併用していた。本事象はベリムマブとの因果関係はないと判定された。
- 被験者 613（32 歳女性、中国人）：オープンラベルのベリムマブ投与開始から 411 日後に偶発的な転倒により死亡した。本事象はベリムマブとの因果関係はないと判定された。

**注目すべき事象**

日和見感染：重篤な日和見感染が 1 件報告された（被験者 602、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。

悪性新生物：重篤な悪性新生物が 1 件報告された。本被験者は 26 歳の女性であり、ベリムマブの投与開始から 497 日後に乳頭様甲状腺癌が発現した。本事象は後遺症を残して回復し、ベリムマブとの因果関係はなしと判定された。

注入後全身性反応：重篤な注入後全身性反応（治験依頼者の判定による）の報告はなかった。

自殺：重篤な自殺念慮又は自殺行為の報告はなかった。

**妊婦使用例**

データロックまでに合計 14 件の妊娠が報告された。妊娠の転帰は 10 件が妊娠中絶、3 件が自然流産（1 件の生化学的妊娠を含む）であった。残り 1 件の妊娠の転帰は報告時点で不明であった。

**日本で組み入れられた被験者における重篤な有害事象及び妊婦使用例**

BEL114333 試験に日本から組み入れられた被験者は 72 例であり、うち 71 例の人種が日本人であった。

日本で組み入れられた被験者で発現した重篤な有害事象及び妊婦使用例を表 2.7.4.2-71 に示す。

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。

また、1 件の妊娠が報告された。

**表 2.7.4.2-71　　日本人における重篤な有害事象及び妊婦使用例**

| 被験者番号 | 年齢<br>性別 | 有害事象 | 発現日 [1] | 転帰 | 重症度 | 治験薬との因果関係 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 009005 | 46 歳<br>女性 | 回転性めまい | 1 日 | 軽快 | 重度/<br>Grade 3 | あり |
| 003027 | 26 歳<br>女性 | 尿崩症 | 1130 日 | 未回復 | 中等度/<br>Grade 2 | あり |
| 003203 | 59 歳<br>男性 | 大腸ポリープ | 765 日 | 回復 | 軽度/<br>Grade 1 | なし |
| 003302 | 50 歳<br>男性 | 発熱 | 34 日 | 回復 | 軽度/<br>Grade 1 | なし |
| 009011 | 44 歳<br>女性 | 顎膿瘍 | 288 日 | 軽快 | 中等度/<br>Grade 2 | なし |
| 003028 | 30 歳<br>男性 | 異型肺炎 | 8 日 | 回復 | 軽度以外 | あり |
| | | ループス心膜炎 | 369 日 | 回復 | 軽度以外 | なし |
| | | 胸膜炎 | 335 日 | 回復 | 軽度以外 | なし |
| 003064 | 34 歳<br>女性 | 骨盤内炎症性疾患 | 210 日 | 回復 | 軽度以外 | なし |
| 003303 | 46 歳<br>女性 | 蜂巣炎 | 645 日 | 回復 | 中等度/<br>Grade 2 | あり |
| | | 皮膚エリテマトーデス | 648 日 | 回復 | 重度/<br>Grade 3 | あり |
| | 47 歳<br>女性 | サルモネラ菌性胃腸炎 | 1345 日 | 回復 | 重度/<br>Grade 3 | あり |
| 003304 | 57 歳<br>女性 | 全身性エリテマトーデス皮疹 | 226 日 | 回復 | 軽度/<br>Grade 1 | なし |
| | | 心内膜炎 | 280 日 | 死亡 | 軽度以外 | なし |
| 003222 | 39 歳<br>女性 | 尿中蛋白陽性 | 112 日 | 回復 | 中等度/<br>Grade 2 | あり |
| 003221 | 34 歳<br>女性 | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 11 日 | 回復 | 軽度以外 | あり |
| | | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 11 日 | 回復 | 軽度以外 | あり |
| 003306 | 59 歳<br>女性 | 被殻出血 | 173 日 | 軽快 | 軽度以外 | なし<br>不明 |
| 003182 | 37 歳<br>女性 | 自然流産 | 784 日 | 回復 | － | なし |
| | | 妊娠時曝露 [2] | － | 回復 | － | 該当せず |
| 003145 | 53 歳<br>女性 | 腎結石症 | － | 軽快 | 軽度/<br>Grade 1 | なし |
| | | 急性腎盂腎炎 | － | 回復 | 軽度以外 | なし |
| | 52 歳<br>女性 | 尿管結石症 | 99 日 | 回復 | 軽度以外 | なし |
| | 55 歳<br>女性 | 尿管結石 | 1372 日 | 回復 | 重度/<br>Grade 3 | なし |

Data Source: BEL113750OL/BEL114333 safety report Appendix 1
MedDRA 18.1/J 18.1
1. ベリムマブ初回投与からの日数
2. 非重篤

**まとめ**

2016 年 3 月 8 日までに BEL114333 試験又は BEL113750 試験オープンラベル期で報告された重篤な有害事象を検討した結果、これまでに確立されているベリムマブの安全性プロファイルと一致していた。新たな安全性の徴候は認められなかった。SLE 治療薬としてのベリムマブのベネフィットーリスクプロファイルは依然として良好であった。

#### 2.7.4.2.1.8. IV-LTC 試験における安全性

**治験薬の曝露**

先行試験でベリムマブ投与に無作為化された被験者では、ベリムマブの曝露期間に先行試験での曝露期間が含まれていることに注意が必要である。

IV-LTC 試験におけるデータカットオフ時点でのベリムマブの曝露期間の中央値（範囲）は 1980.0 日（28～3970 日）、投与回数の中央値（範囲）は 68.0 回（1～143 回）であった。被験者の 92.1%が 20 回以上のベリムマブ投与を受け、投与回数が 80～89 回の被験者は 14.6%、90 回以上の被験者は 18.6%であった。

**死亡**

IV-LTC 試験において、データカットオフまでに合計 20 例の死亡が報告された。このうち 17 例が治験薬投与中、3 例が追跡調査期間の死亡であった。SLE の患者集団で予測されるように、ほとんど（14/20 例）が感染症（9 例）又は血管性（5 例）の死亡であった。他の死因は消化器系（2 例）、自殺（2 例）、SLE 関連（1 例）、外科合併症（1 例）であった。20 例中 3 例（感染症 2 例、外科合併症 1 例）は治験責任医師により治験薬と関連あるかもしれないと判定された。

全期間の死亡率は 0.3/100 人年であった。年ごとの発現率が最も低かったのは 7～8 年目、8～9 年目、10 年目以降（いずれも 0/100 人年）、最も高かったのは 9～10 年目（0.8/100 人年）であった。全体的に、経時的な死亡率に臨床的に問題となる傾向は認められなかった。ベリムマブを長期投与された被験者における感染症による死亡率は、SLE 患者で報告されている値（0.17～1.66/100 人年）の範囲内であった[Alarcón, 2001; Cervera, 2003; Cervera, 2006; Cervera, 2009; Mok, 2003; Terrier, 2010]。

**重篤な有害事象**

IV-LTC 試験の全期間において、重篤な有害事象は 514 例（39.6%）に 1441 件発現した。全期間での発現割合が 3%を超える事象はなかった。比較的よく見られた重篤な有害事象（上位 5 事象）は非心臓性胸痛（2.2%）、肺炎（2.2%）、蜂巣炎（1.9%）、発熱（1.8%）、細菌性肺炎（1.7%）であった。

重篤な有害事象の全期間の発現率は 21/100 人年であった。年ごとの発現率が最も低かったのは 3～4 年目（16.6/100 人年）、最も高かったのは 7～8 年目（34.9/100 人年）であった。全期間における重篤な有害事象の SOC 別の発現率はほとんどの SOC で 1/100 人年未満であり、発現率が 1/100 人年以上であった SOC は「感染症および寄生虫症」（4.9/100 人年）、「筋骨格系および結合組織障害」（2.3/100 人年）、「胃腸障害」（2.0/100 人年）、「傷害、

中毒および処置合併症」（1.3/100 人年）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（1.3/100 人年）、「神経系障害」（1.2/100 人年）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（1.0/100 人年）であった。重篤な有害事象の SOC 別の経時的な発現率に、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

**注目すべき有害事象**

- 注入後全身性反応

IV-LTC 試験において、データカットオフ時点で、アナフィラキシー反応（CMQ）の広域検索による注入後全身性反応の全期間の発現率は 10.3/100 人年であった。狭域検索による全期間の発現率は 1.3/100 人年、アルゴリズム検索による全期間の発現率は 1.6/100 人年であった。狭域検索による年ごとの発現率が最も低かったのは 8 年目以降（0/100 人年）、最も高かったのは 3～4 年目以降（1.9/100 人年）であった。

Sampson らの重篤なアナフィラキシー反応の基準に合致した事象は 2 件であった（0.1/100 人年未満）。このうち 1 件（呼吸困難）は 1～2 年目に発現し（発現率は全期間、年ごとのいずれも 0.1/100 人年未満）、治験依頼者により「重篤で急性の注入後全身性反応（過敏症を除く）」と判定された。

全体的に、注入後全身性反応の経時的な発現率に臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

- 感染症

IV-LTC 試験において、感染症の発現率は全期間で 5.1/100 人年であった。年ごとの発現率が最も低かったのは 10 年目以降（2.3/100 人年）、最も高かったのは 9～10 年目（7.6/100 人年）であった。重篤な感染症の発現率は低く、全期間で 0.7/100 人年であり、年ごとの発現率が最も高かったのは 7～8 年目で 1.1/100 人年であった。

日和見感染の発現率は全期間で 0.9/100 人年であった。年ごとの発現率が最も低かったのは 8～9 年目、10 年目以降（いずれも 0/100 人年）、最も高かったのは 9～10 年目（2.5/100 人年）であった。重篤な日和見感染の発現率は低く（全期間で 0.2/100 人年）、5 年目以降の発現はなかった。敗血症の発現率も低かった。全期間で 29 件（0.4/100 人年）の敗血症が発現し、そのうち 27 件（0.4/100 人年）が重篤であった。重篤な敗血症の年ごとの発現率は 1.1/100 人年を上回ることはなかった。

治験薬の投与中止に至った感染症は全期間で 9 件（0.1/100 人年）に発現し、そのうち 6 件（0.1/100 人年未満）は重篤であった。年ごとの発現率はほとんどの年で 0/100 人年であり、最も高かったのは 5～6 年目の 0.5/100 人年であった。

感染症の経時的な発現率に、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

- 悪性新生物

IV-LTC 試験において、非メラノーマ性皮膚癌を除く悪性新生物の全期間の発現率は 0.5/100 人年であった。固形癌、血液癌、皮膚癌（非メラノーマ性皮膚癌を除く）の全期間の発現率はそれぞれ 0.4/100 人年、0.1/100 人年未満、0.1/100 人年未満であった。非メラノー

マ性皮膚癌を除く悪性新生物の年ごとの発現率が最も低かったのは 1〜2 年目（0.1/100 人年未満）、最も高かったのは 9〜10 年目（3.4/100 人年）であった。

悪性新生物の各カテゴリーの経時的な発現率に、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

- うつ病及び自殺／自傷

IV-LTC 試験において、重篤なうつ病の全期間の発現率は低かった（0.2/100 人年）。年ごとの発現率が最も高かったのは 5〜6 年目（0.5/100 人年）であった。CMQ を用いた検索では、合計 11 件（0.2/100 人年）の自殺／自傷が報告され、このうち 8 件（0.1/100 人年）が重篤であった。これらの重篤な自殺／自傷の発現時期は 2〜3 年目と 4〜5 年目がそれぞれ 3 件（2〜3 年目：0.3/100 人年、4〜5 年目：0.4/100 人年）、3〜4 年目と 5〜6 年目がそれぞれ 1 件（3〜4 年目：0.1/100 人年、5〜6 年目：0.2/100 人年）であった。治験依頼者の判定では、2 件（0.1/100 人年未満）が重篤な自殺（被験者の死亡）とされた。これら 2 件の有害事象の PT は各種物質毒性と自殺であった。

うつ病及び自殺／自傷の各カテゴリーの経時的な発現率に、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

#### 2.7.4.2.1.9. その他の試験における安全性

#### 2.7.4.2.1.9.1. 第 I 相試験における安全性

##### 2.7.4.2.1.9.1.1. 日本人健康成人にベリムマブ IV 製剤又は SC 製剤を単回投与した試験（BEL116119 試験）

日本人健康成人 16 例に 200 mg のベリムマブを単回静脈内又は単回皮下投与後、重篤な有害事象の発現はなく、16 例中 5 例で 7 件の有害事象（インフルエンザ、蜂巣炎、咽頭炎、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、白血球数増加）が報告された。このうち、IV 群 8 例中 4 例から 6 件の有害事象が報告された。注射部位反応は報告されなかった。すべての有害事象の程度は軽度又は中等度であった。全有害事象のうち、1 件（蜂巣炎、IV 群）が治験薬との関連ありと判断され、重症度は中等度であり、併用薬を投与後、回復した。日本人健康成人にベリムマブ 200 mg を単回 IV 又は SC 投与したときの忍容性は良好であった。

##### 2.7.4.2.1.9.1.2. 外国人健康成人にベリムマブ IV 製剤又は SC 製剤を投与した試験（BEL114448 試験）

ベリムマブ 240 mg を単回静脈内投与、あるいはベリムマブ 120 又は 240 mg を単回又は 4 週間反復皮下投与した 118 例における有害事象の発現割合は、ベリムマブ単回投与群の発現割合（IV 群及び SC 群：それぞれ 73.7%及び 69.5%）に比べて、反復 SC 群では高い頻度（92.5%）であったが、多くは軽度の注射部位反応に関連する事象であった。ベリムマブ投与後 5%超の被験者で報告された有害事象は注射部位疼痛（SC 群のみ）、頭痛、注射部位紅斑（SC 群のみ）、下痢（SC 群のみ）及び咽頭炎であった。

2 例で重篤な有害事象が報告された。1 例では重篤な虫垂炎（関連あるかもしれない、回復）が 2 回目の皮下投与後 6 日に発現し、治験薬の投与を中止した。前十字靭帯損傷及び右膝痛の疾患歴があるもう 1 例の被験者において、1 日目に中等度の四肢痛（関連なし）が発現した。重篤と判断された虫垂炎（1 件）を除き、本試験で報告された有害事象の重症度はすべて軽度又は中等度であった。

反復 SC 群の注射部位反応の発現率（80.0%）は単回 SC 群（42.4%）より高かったが、注射部位反応（疼痛を除く）の発現率は単回 SC 及び反復 SC 群で顕著な違いはなかった（単回：20.3% vs 反復：30.0%）。注射部位疼痛の多くは皮下投与直後に発現し、投与日以降に発現した被験者はいなかった。注射部位疼痛の忍容性は、240 mg（1.2 mL）皮下投与と比べて、200 mg の単回及び反復皮下投与で良好であった。投与部位（腹腔内又は大腿部）の違いは注射部位疼痛の忍容性及び注射部位反応の発現頻度に概して関連しなかった。

ベリムマブの単回及び反復皮下投与はおおむね安全であり、忍容性は良好であった。

#### 2.7.4.2.1.9.1.3. 外国人健康成人にベリムマブを AI 又は PFS を用いて単回皮下投与した試験（BEL117100 試験）

外国人健康成人 81 例にベリムマブ 200 mg を AI 又は PFS を用いて、大腿部又は腹部に単回皮下投与後、各投与群いずれかで 10%超の被験者で報告された有害事象は頭痛及び上気道感染であった。1 件の筋けいれん（中等度）を除き、有害事象の程度はすべて軽度であった。

PFS／腹部群における有害事象の発現割合は 25%であり、他の投与群（AI／腹部群、PFS／大腿部群、AI／大腿部群：52～65%）より低かった。

治験薬との因果関係がある有害事象で、投与群の 5%超（1 例超）の被験者で報告された有害事象は注射部位そう痒感であり、PFS／大腿部群では 2 例（10%）に報告された。

投与部位に関連する有害事象は、計 3 例（PFS／大腿部群：2 例、AI／大腿部群：1 例）で、計 3 件（注射部位紅斑、注射部位そう痒感及び注射部位蕁麻疹）に認められた。

PFS 及び AI を用いてベリムマブの 200 mg を皮下に単回投与したときの忍容性及び安全性は良好であった。

### 2.7.4.2.2. 個別有害事象の文章による説明

死亡、その他の重篤な有害事象、その他の重要な有害事象に関する叙述の記載箇所をに示す。

**表 2.7.4.2-72 死亡、その他の重篤な有害事象、その他の重要な有害事象に関する叙述の記載箇所**

| 試験 | 添付場所 |
|---|---|
| 皮下投与試験 | |
| BEL112341 試験［二重盲検期（52 週）］ | CSR Section 14 |
| BEL112341 試験（オープンラベル期） | CSR Section 12 |
| 200339 試験 | CSR Section 11 |
| 静脈内投与試験 | |
| LBSL02 試験 | CSR Section 11.10.3 |

| | |
|---|---|
| BEL110751 試験 | CSR Section 14 |
| BEL110752 試験 | CSR Section 14 |
| BEL113750 試験 | CSR Section 13 |
| BEL112626 試験（中間報告書） | CSR Section 11 |
| BEL112626 試験（最終報告書） | CSR Section 11 |
| BEL112233 試験（最終報告書） | CSR Section 12 |
| BEL112234 試験 | CSR Section 10 |

BEL112341 試験、LBSL02 試験、BEL110751 試験、BEL110752 試験及び BEL113750 試験に関しては、2.7.6 の各試験の項に、死亡及び重篤な有害事象の叙述を添付した。200339 試験において死亡の報告はなかった。

### 2.7.4.3. 臨床検査値の評価

BEL112341 試験の 200 mg-sc 群及びプラセボ sc 群において、バイタルサイン、血液・凝固系検査及び血液生化学検査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。この結果は、IV-CRD 試験におけるベリムマブ iv 併合群とプラセボ iv 群で認められた結果と一致していた。

#### 2.7.4.3.1. 血液学的検査

血液学的検査値異常の発現割合は、いずれの投与群でも同程度であった。血液学的検査（凝固検査含む）における明白な治療効果又は用量相関性は認められなかった。

##### 2.7.4.3.1.1. BEL112341 試験

**二重盲検期（52 週）**

BEL112341 試験の二重盲検期（52 週）では、リンパ球数を除いてベースライン後に最大グレードが Grade 3 又は 4 の異常がみられた被験者の割合は 7%未満であり、いずれの血液学的検査（凝固検査含む）においても、200 mg-sc 群とプラセボ sc 群とで同程度であった（表 2.7.4.3-1）。

BEL112341 試験における血液学的検査のうち、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 グレード悪化した大部分は 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）。

血液学的検査における平均値又はベースラインからの経時的変化を検討した結果、臨床的に問題となる群間差はみられなかった。また、来院時ごとのベースラインから基準値外への変化において、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 2.7.4.3-1　血液学的検査の最大グレードが Grade 3 又は 4 の被験者の割合：52 週（BEL112341 試験、ITT 集団）**

| 最大グレード | プラセボ sc 群<br>N=280<br>n (%) | 200 mg-sc 群<br>N=556<br>n (%) |
|---|---|---|
| 好中球（分葉核）減少、n | 277 | 554 |
| Grade 3 | 11 (4.0) | 25 (4.5) |
| Grade 4 | 0 | 3 (0.5) |
| 白血球減少、n | 277 | 554 |
| Grade 3 | 7 (2.5) | 19 (3.4) |
| ヘモグロビン減少、n | 277 | 554 |
| Grade 3 | 9 (3.2) | 11 (2.0) |
| Grade 4 | 0 | 1 (0.2) |
| 血小板減少、n | 277 | 554 |
| Grade 3 | 0 | 5 (0.9) |
| Grade 4 | 1 (0.4) | 0 |
| プロトロンビン時間延長、n | 275 | 549 |
| Grade 3 | 13 (4.7) | 37 (6.7) |
| Grade 4 | 4 (1.5) | 10 (1.8) |
| 活性化部分トロンボプラスチン時間延長、n | 275 | 549 |
| Grade 3 | 0 | 3 (0.5) |

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 3.53
注：ベースライン後のいずれかの来院時でグレードに合致した被験者の割合（%）を示した。
注：Grade 3 又は Grade 4 の異常が認められなかった検査項目は記載していない。

**表 2.7.4.3-2　血液学的検査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：52 週（BEL112341 試験、ITT 集団）**

| グレードの悪化 | プラセボ sc 群<br>N=280<br>n (%) | 200 mg-sc 群<br>N=556<br>n (%) |
|---|---|---|
| 好中球（分葉核）減少、n | 277 | 554 |
| ベースラインから 2 グレード以上悪化 | 24 (8.7) | 61 (11.0) |
| Grade 0⇒2 | 17 (6.1) | 44 (7.9) |
| Grade 0⇒3 | 6 (2.2) | 5 (0.9) |
| Grade 1⇒3 | 1 (0.4) | 9 (1.6) |
| Grade 1⇒4 | 0 | 2 (0.4) |
| Grade 2⇒4 | 0 | 1 (0.2) |
| 白血球減少、n | 277 | 554 |
| ベースラインから 2 グレード以上悪化 | 19 (6.9) | 31 (5.6) |
| Grade 0⇒2 | 17 (6.1) | 25 (4.5) |
| Grade 0⇒3 | 2 (0.7) | 2 (0.4) |
| Grade 1⇒3 | 0 | 4 (0.7) |
| ヘモグロビン減少、n | 277 | 554 |
| ベースラインから 2 グレード以上悪化 | 18 (6.5) | 20 (3.6) |
| Grade 0⇒2 | 12 (4.3) | 14 (2.5) |
| Grade 0⇒3 | 3 (1.1) | 1 (0.2) |
| Grade 1⇒3 | 3 (1.1) | 4 (0.7) |
| Grade 2⇒4 | 0 | 1 (0.2) |
| 血小板減少、n | 277 | 552 |
| ベースラインから 2 グレード以上悪化 | 4 (1.4) | 5 (0.9) |
| Grade 0⇒2 | 3 (1.1) | 3 (0.5) |
| Grade 0⇒3 | 0 | 1 (0.2) |
| Grade 0⇒4 | 1 (0.4) | 0 |
| Grade 1⇒3 | 0 | 1 (0.2) |
| 活性化部分トロンボプラスチン時間延長、n | 274 | 549 |
| ベースラインから 2 グレード以上悪化 | 1 (0.4) | 3 (0.5) |
| Grade 0⇒2 | 1 (0.4) | 2 (0.4) |
| Grade 0⇒3 | 0 | 1 (0.2) |
| プロトロンビン時間延長、n | 274 | 549 |
| ベースラインから 2 グレード以上悪化 | 7 (2.6) | 22 (4.0) |
| Grade 0⇒2 | 1 (0.4) | 2 (0.4) |
| Grade 0⇒3 | 4 (1.5) | 9 (1.6) |
| Grade 0⇒4 | 0 | 6 (1.1) |
| Grade 1⇒3 | 2 (0.7) | 5 (0.9) |

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 3.59

**日本人集団**

BEL112341 試験の日本人集団において、ベースライン後に最大グレードが Grade 3 又は 4 の異常がみられた血液学的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 例）のみであった。

**オープンラベル期**

BEL112341 試験のオープンラベル期における血液学的検査において、ベースライン後に最大グレードが Grade 3 又は 4 の異常がみられた被験者の割合は低く 4%以下であった（表 2.7.4.3-3）。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血液学的検査のうち、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低く 3%以下であった（表 2.7.4.3-4）。両群間で臨床的に問題となる差異は認められなかった。

血液学的検査における平均値又はベースラインからの経時的変化を検討した結果、臨床的に問題となる群間差はみられなかった。また、来院時ごとのベースラインから基準値外への変化において、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 2.7.4.3-3　血液学的検査の最大グレードが Grade 3 又は 4 の被験者の割合：オープンラベル期（BEL112341 試験、ITT 集団）**

| 最大グレード | プラセボ sc－200 mg-sc 群<br>N=206<br>n (%) | 200 mg-sc－200 mg-sc 群<br>N=456<br>n (%) | 合計<br>N=662<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| プロトロンビン時間延長、n | 171 | 408 | 579 |
| Grade 3 | 8 (4.7) | 11 (2.7) | 19 (3.3) |
| Grade 4 | 1 (0.6) | 4 (1.0) | 5 (0.9) |
| 好中球（分葉核）減少、n | 194 | 448 | 642 |
| Grade 3 | 4 (2.1) | 4 (0.9) | 8 (1.2) |
| Grade 4 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| ヘモグロビン減少、n | 195 | 450 | 645 |
| Grade 3 | 0 | 3 (0.7) | 3 (0.5) |
| 白血球減少、n | 194 | 448 | 642 |
| Grade 3 | 1 (0.5) | 1 (0.2) | 2 (0.3) |
| 活性化部分トロンボプラスチン時間延長、n | 171 | 408 | 579 |
| Grade 3 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 13.49
注：ベースライン後のいずれかの来院時でグレードに合致した被験者の割合（%）を示した。
注：Grade 3 又は Grade 4 の異常が認められなかった検査項目は記載していない。

**表 2.7.4.3-4　血液学的検査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：オープンラベル期（BEL112341 試験、ITT 集団）**

| グレードの悪化 | 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 (%) |
|---|---|---|---|
| 活性化部分トロンボプラスチン時間延長、n | 171 | 408 | 579 |
| ベースラインから 2 グレード以上悪化 | 2 (1.2) | 1 (0.2) | 3 (0.5) |
| Grade 0⇒2 | 2 (1.2) | 1 (0.2) | 3 (0.5) |
| ヘモグロビン減少、n | 195 | 450 | 645 |
| ベースラインから 2 グレード以上悪化 | 1 (0.5) | 9 (2.0) | 10 (1.6) |
| Grade 0⇒2 | 1 (0.5) | 6 (1.3) | 7 (1.1) |
| Grade 0⇒3 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| Grade 1⇒3 | 0 | 2 (0.4) | 2 (0.3) |
| 白血球減少、n | 194 | 448 | 642 |
| ベースラインから 2 グレード以上悪化 | 3 (1.5) | 12 (2.7) | 15 (2.3) |
| Grade 0⇒2 | 3 (1.5) | 12 (2.7) | 15 (2.3) |
| 好中球（分葉核）減少、n | 194 | 448 | 642 |
| ベースラインから 2 グレード以上悪化 | 4 (2.1) | 14 (3.1) | 18 (2.8) |
| Grade 0⇒2 | 3 (1.5) | 11 (2.5) | 14 (2.2) |
| Grade 0⇒3 | 1 (0.5) | 2 (0.4) | 3 (0.5) |
| Grade 0⇒4 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| プロトロンビン時間延長、n | 171 | 408 | 579 |
| ベースラインから 2 グレード以上悪化 | 5 (2.9) | 2 (0.5) | 7 (1.2) |
| Grade 0⇒2 | 1 (0.6) | 1 (0.2) | 2 (0.3) |
| Grade 0⇒3 | 2 (1.2) | 0 | 2 (0.3) |
| Grade 0⇒4 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.2) |
| Grade 1⇒3 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.2) |
| Grade 1⇒4 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 13.55

**日本人集団（オープンラベル期）**

BEL112341 試験のオープンラベル期の日本人集団において、ベースライン後に最大グレードが Grade 3 の異常がみられた血液学的検査項目は、好中球減少（1 例 3.8%）のみであった。Grade 4 の異常はみられなかった。

### 2.7.4.3.1.2.　CRD 試験

CRD 試験において、血液学的検査の最大グレードが Grade 3 又は 4 の被験者の割合（52 週）を表 2.7.4.3-5 に示す。IV/SC-CRD 試験で Grade 3 又は 4 の血液学的検査の異常を示した被験者の割合はリンパ球減少を除いて 7%未満であり、プラセボ iv+sc 併合群とベリムマブ iv+sc 併合群で同程度であった。

リンパ球減少及びプロトロンビン時間延長は対象患者集団の患者背景と一致しており、SLE の疾患活動性及び併用薬（免疫抑制剤、ステロイド、抗凝固剤）の使用によるものと考えられる。Grade 3 又は 4 の血液学的検査の異常で臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

**表 2.7.4.3-5　血液学的検査の最大グレードが Grade 3 又は 4 の被験者の割合：52 週（CRD 試験、ITT 集団）**

| 最大グレード | 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 (%) |
| 活性化部分トロンボプラスチン時間延長、n | 664 | 1437 | 275 | 549 | 939 | 1986 |
| Grade 3 | 2 (0.3) | 1 (<0.1) | 0 | 3 (0.5) | 2 (0.2) | 4 (0.2) |
| Grade 4 | 0 | 3 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 3 (0.2) |
| ヘモグロビン減少、n | 674 | 1448 | 277 | 554 | 951 | 2002 |
| Grade 3 | 30 (4.5) | 30 (2.1) | 9 (3.2) | 11 (2.0) | 39 (4.1) | 41 (2.0) |
| Grade 4 | 2 (0.3) | 3 (0.2) | 0 | 1 (0.2) | 2 (0.2) | 4 (0.2) |
| 白血球減少、n | 674 | 1448 | 277 | 554 | 951 | 2002 |
| Grade 3 | 20 (3.0) | 47 (3.2) | 7 (2.5) | 19 (3.4) | 27 (2.8) | 66 (3.3) |
| Grade 4 | 0 | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (<0.1) |
| リンパ球減少、n | 674 | 1448 | 277 | 554 | 951 | 2002 |
| Grade 3 | 152 (22.6) | 346 (23.9) | 63 (22.7) | 113 (20.4) | 215 (22.6) | 459 (22.9) |
| Grade 4 | 16 (2.4) | 33 (2.3) | 7 (2.5) | 4 (0.7) | 23 (2.4) | 37 (1.8) |
| 好中球（分葉核）減少、n | 674 | 1448 | 277 | 554 | 951 | 2002 |
| Grade 3 | 25 (3.7) | 64 (4.4) | 11 (4.0) | 25 (4.5) | 36 (3.8) | 89 (4.4) |
| Grade 4 | 7 (1.0) | 11 (0.8) | 0 | 3 (0.5) | 7 (0.7) | 14 (0.7) |
| 血小板減少、n | 673 | 1447 | 277 | 554 | 950 | 2001 |
| Grade 3 | 5 (0.7) | 10 (0.7) | 0 | 5 (0.9) | 5 (0.5) | 15 (0.7) |
| Grade 4 | 4 (0.6) | 5 (0.3) | 1 (0.4) | 0 | 5 (0.5) | 5 (0.2) |
| プロトロンビン時間延長、n | 664 | 1437 | 275 | 549 | 939 | 1986 |
| Grade 3 | 31 (4.7) | 88 (6.1) | 13 (4.7) | 37 (6.7) | 44 (4.7) | 125 (6.3) |
| Grade 4 | 22 (3.3) | 59 (4.1) | 4 (1.5) | 10 (1.8) | 26 (2.8) | 69 (3.5) |

Data Source: SC-ISS (CRD) Table 3.10
注：Grade 3 又は Grade 4 が認められなかった検査項目は記載していない。

IV/SC-CRD 試験において、血液学的検査がベースラインから 2 グレード以上悪化し Grade 3 又は 4 となった被験者の割合（52 週）は全体的に低かった（表 2.7.4.3-6）。ベースラインから 2 グレード以上悪化し Grade 3 又は 4 となった被験者の割合が最も高かったのはリンパ球減少であり、プラセボ iv+sc 併合群 9.0%（85/949 例）、ベリムマブ iv+sc 併合群 8.2%（163/1992 例）であった。

**表 2.7.4.3-6　血液学的検査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：52 週（CRD 試験、ITT 集団）**

| グレードの悪化 | 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 (%) |
| 活性化部分トロンボプラスチン時間延長、n | 663 | 1431 | 274 | 549 | 937 | 1980 |
| ベースラインから 2 グレード以上の悪化 | 5 (0.8) | 9 (0.6) | 1 (0.4) | 3 (0.5) | 6 (0.6) | 12 (0.6) |
| Grade 0⇒2 | 4 (0.6) | 5 (0.3) | 1 (0.4) | 2 (0.4) | 5 (0.5) | 7 (0.4) |
| Grade 0⇒3 | 0 | 1 (<0.1) | 0 | 1 (0.2) | 0 | 2 (0.1) |
| Grade 0⇒4 | 0 | 3 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 3 (0.2) |
| Grade 1⇒3 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| ヘモグロビン減少、n | 673 | 1442 | 277 | 554 | 950 | 1996 |
| ベースラインから 2 グレード以上の悪化 | 34 (5.1) | 52 (3.6) | 18 (6.5) | 20 (3.6) | 52 (5.5) | 72 (3.6) |
| Grade 0⇒2 | 18 (2.7) | 39 (2.7) | 12 (4.3) | 14 (2.5) | 30 (3.2) | 53 (2.7) |
| Grade 0⇒3 | 6 (0.9) | 2 (0.1) | 3 (1.1) | 1 (0.2) | 9 (0.9) | 3 (0.2) |
| Grade 0⇒4 | 0 | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (<0.1) |
| Grade 1⇒3 | 9 (1.3) | 9 (0.6) | 3 (1.1) | 4 (0.7) | 12 (1.3) | 13 (0.7) |
| Grade 1⇒4 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| Grade 2⇒4 | 0 | 1 (<0.1) | 0 | 1 (0.2) | 0 | 2 (0.1) |
| 白血球減少、n | 672 | 1440 | 277 | 554 | 949 | 1994 |
| ベースラインから 2 グレード以上の悪化 | 44 (6.5) | 113 (7.8) | 19 (6.9) | 31 (5.6) | 63 (6.6) | 144 (7.2) |
| Grade 0⇒2 | 38 (5.7) | 94 (6.5) | 17 (6.1) | 25 (4.5) | 55 (5.8) | 119 (6.0) |
| Grade 0⇒3 | 5 (0.7) | 9 (0.6) | 2 (0.7) | 2 (0.4) | 7 (0.7) | 11 (0.6) |
| Grade 1⇒3 | 1 (0.1) | 9 (0.6) | 0 | 4 (0.7) | 1 (0.1) | 13 (0.7) |
| Grade 1⇒4 | 0 | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (<0.1) |
| リンパ球減少、n | 672 | 1438 | 277 | 554 | 949 | 1992 |
| ベースラインから 2 グレード以上の悪化 | 199 (29.6) | 407 (28.3) | 72 (26.0) | 143 (25.8) | 271 (28.6) | 550 (27.6) |
| Grade 0⇒2 | 138 (20.5) | 283 (19.7) | 48 (17.3) | 104 (18.8) | 186 (19.6) | 387 (19.4) |
| Grade 0⇒3 | 48 (7.1) | 99 (6.9) | 19 (6.9) | 33 (6.0) | 67 (7.1) | 132 (6.6) |
| Grade 0⇒4 | 2 (0.3) | 1 (<0.1) | 0 | 1 (0.2) | 2 (0.2) | 2 (0.1) |
| Grade 1⇒3 | 8 (1.2) | 16 (1.1) | 4 (1.4) | 5 (0.9) | 12 (1.3) | 21 (1.1) |
| Grade 1⇒4 | 0 | 3 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 3 (0.2) |
| Grade 2⇒4 | 3 (0.4) | 5 (0.3) | 1 (0.4) | 0 | 4 (0.4) | 5 (0.3) |
| 好中球（分葉核）減少、n | 672 | 1438 | 277 | 554 | 949 | 1992 |
| ベースラインから 2 グレード以上の悪化 | 64 (9.5) | 152 (10.6) | 24 (8.7) | 61 (11.0) | 88 (9.3) | 213 (10.7) |
| Grade 0⇒2 | 46 (6.8) | 106 (7.4) | 17 (6.1) | 44 (7.9) | 63 (6.6) | 150 (7.5) |
| Grade 0⇒3 | 11 (1.6) | 27 (1.9) | 6 (2.2) | 5 (0.9) | 17 (1.8) | 32 (1.6) |
| Grade 0⇒4 | 1 (0.1) | 4 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.1) | 4 (0.2) |
| Grade 1⇒3 | 4 (0.6) | 13 (0.9) | 1 (0.4) | 9 (1.6) | 5 (0.5) | 22 (1.1) |
| Grade 1⇒4 | 1 (0.1) | 1 (<0.1) | 0 | 2 (0.4) | 1 (0.1) | 3 (0.2) |
| Grade 2⇒4 | 1 (0.1) | 1 (<0.1) | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 2 (0.1) |

| グレードの悪化 | 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 (%) |
| 血小板減少、n | 667 | 1433 | 277 | 552 | 944 | 1985 |
| ベースラインから 2 グレード以上の悪化 | 11 (1.6) | 16 (1.1) | 4 (1.4) | 5 (0.9) | 15 (1.6) | 21 (1.1) |
| Grade 0⇒2 | 5 (0.7) | 9 (0.6) | 3 (1.1) | 3 (0.5) | 8 (0.8) | 12 (0.6) |
| Grade 0⇒3 | 2 (0.3) | 2 (0.1) | 0 | 1 (0.2) | 2 (0.2) | 3 (0.2) |
| Grade 0⇒4 | 3 (0.4) | 3 (0.2) | 1 (0.4) | 0 | 4 (0.4) | 3 (0.2) |
| Grade 1⇒3 | 0 | 2 (0.1) | 0 | 1 (0.2) | 0 | 3 (0.2) |
| Grade 2⇒4 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| プロトロンビン時間延長、n | 663 | 1431 | 274 | 549 | 937 | 1980 |
| ベースラインから 2 グレード以上の悪化 | 27 (4.1) | 76 (5.3) | 7 (2.6) | 22 (4.0) | 34 (3.6) | 98 (4.9) |
| Grade 0⇒2 | 10 (1.5) | 18 (1.3) | 1 (0.4) | 2 (0.4) | 11 (1.2) | 20 (1.0) |
| Grade 0⇒3 | 8 (1.2) | 24 (1.7) | 4 (1.5) | 9 (1.6) | 12 (1.3) | 33 (1.7) |
| Grade 0⇒4 | 3 (0.5) | 17 (1.2) | 0 | 6 (1.1) | 3 (0.3) | 23 (1.2) |
| Grade 1⇒3 | 3 (0.5) | 7 (0.5) | 2 (0.7) | 5 (0.9) | 5 (0.5) | 12 (0.6) |
| Grade 1⇒4 | 3 (0.5) | 4 (0.3) | 0 | 0 | 3 (0.3) | 4 (0.2) |
| Grade 2⇒4 | 0 | 6 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 6 (0.3) |

Data Source: SC-ISS (CRD) Table 3.16

IV/SC-CRD 試験における血液学的検査のベースラインの平均値（SD）はプラセボ iv+sc 併合群とベリムマブ iv+sc 併合群で同様であり、臨床的に問題となるベースラインからの経時的な変化はみられなかった。

#### 2.7.4.3.1.3. 200339 試験

200339 試験において、血液学的検査で Grade 3 又は 4 の異常がみられた被験者の割合は低く、4%未満であった。Grade 3 又は 4 の血液学的検査値異常の発現割合又は試験中の血液学的検査値のベースラインからの変化（平均値）において臨床的に懸念される傾向は認められなかった。

血液学的検査項目で、ベースラインから 2 グレード以上悪化し Grade 3 又は 4 となった被験者の割合は低く 2%未満であった。いずれかの時点で血液学的検査値がベースラインから 2 グレード以上悪化した（Grade 0 から 2 への移行を含む）被験者の割合で最も高かった項目は、好中球数減少及びプロトロンビン時間延長であった（いずれも 5%）。

### 2.7.4.3.2. 血液生化学検査

#### 2.7.4.3.2.1. 肝機能検査

肝機能検査値異常の発現割合はいずれの投与群でも同程度であった。肝機能検査値に明らかなベリムマブ投与による影響及び用量依存性は認められなかった。

#### 2.7.4.3.2.1.1. 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、Grade 3 又は 4 の肝機能検査値の異常を発現した被験者の割合は 2%未満であり、200 mg-sc 群とプラセボ sc 群とで同程度であった（表 2.7.4.3-7）

肝機能検査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、200 mg-sc 群とプラセボ sc 群とで同様であった。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 2.7.4.3-8）。

肝機能検査の平均値又はベースラインからの経時的変動を検討した結果、臨床的に問題となる群間差は認められなかった。また、来院時ごとのベースラインから基準値外への変化において、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 2.7.4.3-7 肝機能検査の最大グレードが Grade 3 又は 4 の被験者の割合：52 週（BEL112341 試験、ITT 集団）**

| 最大グレード | プラセボ sc 群<br>N=280<br>n (%) | 200 mg-sc 群<br>N=556<br>n (%) |
|---|---|---|
| ALT 増加、n | 277 | 554 |
| Grade 3 | 1 (0.4) | 3 (0.5) |
| Grade 4 | 0 | 1 (0.2) |
| AST 増加、n | 277 | 554 |
| Grade 3 | 0 | 2 (0.4) |
| Grade 4 | 1 (0.4) | 0 |
| γ-GTP 増加、n | 277 | 554 |
| Grade 3 | 4 (1.4) | 6 (1.1) |
| Grade 4 | 1 (0.4) | 6 (1.1) |

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 3.54
注：ベースライン後のいずれかの来院時でグレードに合致した被験者の割合（%）を示した。
注：Grade 3 又は Grade 4 が認められなかった検査項目は記載していない。

**表 2.7.4.3-8　肝機能検査値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：52 週（BEL112341 試験、ITT 集団）**

| グレードの悪化 | プラセボ sc 群<br>N=280<br>n (%) | 200 mg-sc 群<br>N=556<br>n (%) |
|---|---|---|
| ALT 増加、n | 277 | 554 |
| ベースラインから 2 グレード以上悪化 | 5 (1.8) | 12 (2.2) |
| Grade 0⇒2 | 4 (1.4) | 9 (1.6) |
| Grade 0⇒3 | 1 (0.4) | 2 (0.4) |
| Grade 0⇒4 | 0 | 1 (0.2) |
| ALP 増加、n | 277 | 554 |
| ベースラインから 2 グレード以上悪化 | 0 | 2 (0.4) |
| Grade 0⇒2 | 0 | 2 (0.4) |
| AST 増加、n | 277 | 554 |
| ベースラインから 2 グレード以上悪化 | 4 (1.4) | 8 (1.4) |
| Grade 0⇒2 | 3 (1.1) | 6 (1.1) |
| Grade 0⇒3 | 0 | 2 (0.4) |
| Grade 1⇒4 | 1 (0.4) | 0 |
| ビリルビン増加、n | 277 | 554 |
| ベースラインから 2 グレード以上悪化 | 0 | 2 (0.4) |
| Grade 0⇒2 | 0 | 2 (0.4) |
| γ-GTP 増加、n | 277 | 554 |
| ベースラインから 2 グレード以上悪化 | 11 (4.0) | 22 (4.0) |
| Grade 0⇒2 | 7 (2.5) | 14 (2.5) |
| Grade 0⇒3 | 1 (0.4) | 3 (0.5) |
| Grade 0⇒4 | 1 (0.4) | 0 |
| Grade 1⇒3 | 2 (0.7) | 0 |
| Grade 1⇒4 | 0 | 1 (0.2) |
| Grade 2⇒4 | 0 | 4 (0.7) |

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 3.60

**日本人集団**

BEL112341 試験の日本人集団においてみられた Grade 3 の肝機能検査値の異常は、γ-GTP（プラセボ sc 群 1 例 6.3%、200 mg-sc 群 0 例）のみであった。Grade 4 の肝機能検査値の異常はなかった。

**オープンラベル期**

BEL112341 試験のオープンラベル期において、Grade 3 又は 4 の肝機能検査値の異常を発現した被験者の割合は低く 1%未満であった（表 2.7.4.3-9）。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いて、肝機能検査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 2%以下であった（表 2.7.4.3-10）。両群間で臨床的に問題となる差異は認められなかった。

肝機能検査の平均値又はベースラインからの経時的変動を検討した結果、臨床的に問題となる群間差は認められなかった。また、来院時ごとのベースラインから基準値外への変化において、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 2.7.4.3-9　肝機能検査の最大グレードが Grade 3 又は 4 の被験者の割合：オープンラベル期（BEL112341 試験、ITT 集団）**

| 最大グレード | 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 (%) |
|---|---|---|---|
| ALP 増加、n | 201 | 452 | 653 |
| Grade 3 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| γ-GTP 増加、n | 201 | 452 | 653 |
| Grade 3 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| Grade 4 | 0 | 2 (0.4) | 2 (0.3) |

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 13.50
注：オープンラベル期におけるベースライン後のいずれかの来院時でグレードに合致した被験者の割合（%）を示した。
注：Grade 3 又は Grade 4 が認められなかった検査項目は記載していない。

**表 2.7.4.3-10　肝機能検査値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：オープンラベル期（BEL112341 試験、ITT 集団）**

| グレードの悪化 | 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 (%) |
|---|---|---|---|
| ALP 増加、n | 199 | 452 | 651 |
| ベースラインから 2 グレード以上悪化 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| Grade 0⇒3 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| AST 増加、n | 199 | 452 | 651 |
| ベースラインから 2 グレード以上悪化 | 0 | 2 (0.4) | 2 (0.3) |
| Grade 0⇒2 | 0 | 2 (0.4) | 2 (0.3) |
| ビリルビン増加、n | 199 | 452 | 651 |
| ベースラインから 2 グレード以上悪化 | 0 | 3 (0.7) | 3 (0.5) |
| Grade 0⇒2 | 0 | 3 (0.7) | 3 (0.5) |
| γ-GTP 増加、 n | 199 | 452 | 651 |
| ベースラインから 2 グレード以上悪化 | 1 (0.5) | 7 (1.5) | 8 (1.2) |
| Grade 0⇒2 | 1 (0.5) | 5 (1.1) | 6 (0.9) |
| Grade 1⇒4 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| Grade 2⇒4 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 13.56

**日本人集団（オープンラベル期）**

BEL112341 試験のオープンラベル期の日本人集団において、Grade 3 又は 4 の肝機能検査値の異常はなかった。

### 2.7.4.3.2.1.2.　CRD 試験

CRD 試験における肝機能検査値の最大グレード（52 週）を表 2.7.4.3-11 に示す。IV/SC-CRD 試験において、Grade 3 又は 4 の肝機能検査値の異常が 1.0%以上の被験者にみられたのは γ-GTP のみであり、臨床的に問題となるベースラインからの経時的な変化はみられなかった。

**表 2.7.4.3-11　肝機能検査値の最大グレードが Grade 3 又は 4 の被験者の割合：52 週（CRD 試験、ITT 集団）**

| 最大グレード | 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 (%) |
| ALT 増加、n | 674 | 1448 | 277 | 554 | 951 | 2002 |
| Grade 3 | 2 (0.3) | 3 (0.2) | 1 (0.4) | 3 (0.5) | 3 (0.3) | 6 (0.3) |
| Grade 4 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 2 (0.2) | 1 (<0.1) |
| ALP 増加、n | 674 | 1448 | 277 | 554 | 951 | 2002 |
| Grade 3 | 0 | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (<0.1) |
| Grade 4 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| AST 増加、n | 674 | 1448 | 277 | 554 | 951 | 2002 |
| Grade 3 | 2 (0.3) | 5 (0.3) | 0 | 2 (0.4) | 2 (0.2) | 7 (0.3) |
| Grade 4 | 1 (0.1) | 4 (0.3) | 1 (0.4) | 0 | 2 (0.2) | 4 (0.2) |
| ビリルビン増加、n | 674 | 1448 | 277 | 554 | 951 | 2002 |
| Grade 3 | 0 | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (<0.1) |
| Grade 4 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| γ-GTP 増加、n | 674 | 1448 | 277 | 554 | 951 | 2002 |
| Grade 3 | 14 (2.1) | 33 (2.3) | 4 (1.4) | 6 (1.1) | 18 (1.9) | 39 (1.9) |
| Grade 4 | 10 (1.5) | 10 (0.7) | 1 (0.4) | 6 (1.1) | 11 (1.2) | 16 (0.8) |

Data Source: SC-ISS (CRD) Table 3.11
注：Grade 3 又は Grade 4 が認められなかった項目は記載していない。

IV/SC-CRD 試験において、肝機能検査値がベースラインから 2 グレード以上悪化し Grade 3 又は 4 となった被験者の割合（52 週）は全体的に低かった（表 2.7.4.3-12）。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が最も高かったのは γ-GTP であった。

**表 2.7.4.3-12　肝機能検査値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：**

**52 週（CRD 試験、ITT 集団）**

| グレードの悪化 | 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 (%) |
| ALT 増加、n | 673 | 1447 | 277 | 554 | 950 | 2001 |
| ベースラインから 2 グレード以上の悪化 | 17 (2.5) | 21 (1.5) | 5 (1.8) | 12 (2.2) | 22 (2.3) | 33 (1.6) |
| Grade 0⇒2 | 13 (1.9) | 18 (1.2) | 4 (1.4) | 9 (1.6) | 17 (1.8) | 27 (1.3) |
| Grade 0⇒3 | 2 (0.3) | 3 (0.2) | 1 (0.4) | 2 (0.4) | 3 (0.3) | 5 (0.2) |
| Grade 0⇒4 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 2 (0.2) | 1 (<0.1) |
| ALP 増加、n | 673 | 1447 | 277 | 554 | 950 | 2001 |
| ベースラインから 2 グレード以上の悪化 | 3 (0.4) | 2 (0.1) | 0 | 2 (0.4) | 3 (0.3) | 4 (0.2) |
| Grade 0⇒2 | 2 (0.3) | 1 (<0.1) | 0 | 2 (0.4) | 2 (0.2) | 3 (0.1) |
| Grade 0⇒3 | 0 | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (<0.1) |
| Grade 0⇒4 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| AST 増加、n | 673 | 1447 | 277 | 554 | 950 | 2001 |
| ベースラインから 2 グレード以上の悪化 | 10 (1.5) | 19 (1.3) | 4 (1.4) | 8 (1.4) | 14 (1.5) | 27 (1.3) |
| Grade 0⇒2 | 7 (1.0) | 12 (0.8) | 3 (1.1) | 6 (1.1) | 10 (1.1) | 18 (0.9) |
| Grade 0⇒3 | 2 (0.3) | 3 (0.2) | 0 | 2 (0.4) | 2 (0.2) | 5 (0.2) |
| Grade 0⇒4 | 1 (0.1) | 3 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.1) | 3 (0.1) |
| Grade 1⇒4 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| Grade 2⇒4 | 0 | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (<0.1) |
| ビリルビン増加、n | 673 | 1447 | 277 | 554 | 950 | 2001 |
| ベースラインから 2 グレード以上の悪化 | 5 (0.7) | 6 (0.4) | 0 | 2 (0.4) | 5 (0.5) | 8 (0.4) |
| Grade 0⇒2 | 4 (0.6) | 5 (0.3) | 0 | 2 (0.4) | 4 (0.4) | 7 (0.3) |
| Grade 0⇒3 | 0 | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (<0.1) |
| Grade 0⇒4 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| γ-GTP 増加、n | 674 | 1448 | 277 | 554 | 951 | 2002 |
| ベースラインから 2 グレード以上の悪化 | 31 (4.6) | 57 (3.9) | 11 (4.0) | 22 (4.0) | 42 (4.4) | 79 (3.9) |
| Grade 0⇒2 | 17 (2.5) | 33 (2.3) | 7 (2.5) | 14 (2.5) | 24 (2.5) | 47 (2.3) |
| Grade 0⇒3 | 3 (0.4) | 5 (0.3) | 1 (0.4) | 3 (0.5) | 4 (0.4) | 8 (0.4) |
| Grade 0⇒4 | 4 (0.6) | 6 (0.4) | 1 (0.4) | 0 | 5 (0.5) | 6 (0.3) |
| Grade 1⇒3 | 4 (0.6) | 11 (0.8) | 2 (0.7) | 0 | 6 (0.6) | 11 (0.5) |
| Grade 1⇒4 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 1 (<0.1) |
| Grade 2⇒4 | 2 (0.3) | 2 (0.1) | 0 | 4 (0.7) | 2 (0.2) | 6 (0.3) |

Data Source: SC-ISS (CRD) Table 3.17

IV/SC-CRD 試験における肝機能検査値のベースラインの平均値（SD）はプラセボ iv+sc 併合群とベリムマブ iv+sc 併合群で同様であり、臨床的に問題となるベースラインからの経時的変化はみられなかった。

#### 2.7.4.3.2.1.3. 200339 試験

200339 試験において、Grade 3 又は 4 の肝機能検査値異常の発現割合又はベースラインからの変化（平均値）で臨床的に懸念される傾向は認められなかった。γ-GTP が Grade 4 の被験者は 1 例（1%）であった。その他の肝機能検査値が Grade 3 又は 4 となった被験者はいなかった。肝機能検査値がベースラインから 2 グレード以上悪化し、Grade 3 又は 4 となった被験者はいなかった。1 例（1%）にγ- GTP の 2 グレード以上（Grade 0 から 2 に移行）の悪化が認められた。

#### 2.7.4.3.2.2. 電解質

Grade 3 又は 4 の電解質異常がみられた被験者の割合は低く、ベリムマブ群とプラセボ群とで同程度であった。電解質検査においてベリムマブ投与の影響及び用量依存性はみられなかった

#### 2.7.4.3.2.2.1. 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、Grade 3 又は 4 の電解質異常を発現した被験者の割合は 1%未満であり、200 mg-sc 群とプラセボ sc 群とで同程度であった（表 2.7.4.3-13）。

電解質の検査項目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、200 mg-sc 群とプラセボ sc 群で同程度であり、臨床的に問題となる群間差は認められなかった（表 2.7.4.3-14）。

電解質検査の平均値又はベースラインからの経時的変動を検討した結果、臨床的に問題となる群間差は認められなかった。また、来院時ごとのベースラインから基準値外への変化において、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 2.7.4.3-13 電解質の最大グレードが Grade 3 又は 4 の被験者の割合：52 週（BEL112341 試験、ITT 集団）**

| 最大グレード | プラセボ sc 群<br>N=280<br>n (%) | 200 mg-sc 群<br>N=556<br>n (%) |
|---|---|---|
| 高カリウム血症, n | 277 | 554 |
| Grade 3 | 0 | 1 (0.2) |
| Grade 4 | 1 (0.4) | 0 |
| 高ナトリウム血症, n | 277 | 554 |
| Grade 3 | 1 (0.4) | 0 |
| 低リン酸血症, n | 277 | 554 |
| Grade 3 | 1 (0.4) | 4 (0.7) |

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 3.55
注：ベースライン後のいずれかの来院時でグレードに合致した被験者の割合（%）を示した。
注：Grade 3 又は Grade 4 が認められなかった項目は記載していない。

**表 2.7.4.3-14　電解質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：52 週（BEL112341 試験、ITT 集団）**

| グレードの悪化 | プラセボ sc 群<br>N=280<br>n (%) | 200 mg-sc 群<br>N=556<br>n (%) |
|---|---|---|
| 高カルシウム血症, n | 277 | 554 |
| ベースラインから 2 グレード以上悪化 | 0 | 1 (0.2) |
| Grade 0⇒2 | 0 | 1 (0.2) |
| 高カリウム血症, n | 277 | 554 |
| ベースラインから 2 グレード以上悪化 | 1 (0.4) | 2 (0.4) |
| Grade 0⇒2 | 0 | 1 (0.2) |
| Grade 0⇒3 | 0 | 1 (0.2) |
| Grade 0⇒4 | 1 (0.4) | 0 |
| 低カリウム血症, n | 277 | 554 |
| ベースラインから 2 グレード以上悪化 | 2 (0.7) | 4 (0.7) |
| Grade 0⇒2 | 2 (0.7) | 4 (0.7) |
| マグネシウム, n | 277 | 554 |
| ベースラインから 2 グレード以上悪化 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| Grade 0⇒2 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| 高ナトリウム血症, n | 277 | 554 |
| ベースラインから 2 グレード以上悪化 | 1 (0.4) | 2 (0.4) |
| Grade 0⇒2 | 0 | 2 (0.4) |
| Grade 0⇒3 | 1 (0.4) | 0 |
| 低ナトリウム血症, n | 277 | 554 |
| ベースラインから 2 グレード以上悪化 | 0 | 5 (0.9) |
| Grade 0⇒2 | 0 | 5 (0.9) |
| 低リン酸血症, n | 277 | 554 |
| ベースラインから 2 グレード以上悪化 | 6 (2.2) | 20 (3.6) |
| Grade 0⇒2 | 5 (1.8) | 17 (3.1) |
| Grade 0⇒3 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| Grade 1⇒3 | 0 | 2 (0.4) |

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 3.61

**日本人集団**

BEL112341 試験の日本人集団において、Grade 3 又は 4 の電解質異常を発現した被験者はいなかった。

**オープンラベル期**

BEL112341 試験のオープンラベル期において、Grade 3 又は 4 の電解質異常を発現した被験者の割合は 1%以下であった（表 2.7.4.3-15）。プラセボ sc－200 mg-sc 群の 2 例（1.0%）、200 mg-sc－200 mg-sc 群の 1 例（0.2%）に Grade 3 の低リン酸血症がみられた。Grade 4 の電解質異常はみられなかった。

電解質の検査項目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 2%以下であった（表 2.7.4.3-16）。臨床的に問題となる群間差は認められなかった。

電解質検査の平均値又はベースラインからの経時的変動を検討した結果、臨床的に問題となる群間差は認められなかった。また、来院時ごとのベースラインから基準値外への変化において、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 2.7.4.3-15　電解質の最大グレードが Grade 3 又は 4 の被験者の割合：オープンラベル期（BEL112341 試験、ITT 集団）**

| 最大グレード | 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 (%) |
|---|---|---|---|
| 低リン酸血症、n | 201 | 452 | 653 |
| Grade 3 | 2 (1.0) | 1 (0.2) | 3 (0.5) |

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 13.51
注：オープンラベル期におけるベースライン後のいずれかの来院時でグレードに合致した被験者の割合（%）を示した。
注：Grade 3 又は Grade 4 が認められなかった項目は記載していない。

**表 2.7.4.3-16　電解質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：オープンラベル期（BEL112341 試験、ITT 集団）**

| グレードの悪化 | 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 (%) |
|---|---|---|---|
| 低カリウム血症、n | 199 | 452 | 651 |
| ベースラインから 2 グレード以上悪化 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| Grade 0⇒2 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 低リン酸血症、n | 199 | 452 | 651 |
| ベースラインから 2 グレード以上悪化 | 3 (1.5) | 4 (0.9) | 7 (1.1) |
| Grade 0⇒2 | 1 (0.5) | 3 (0.7) | 4 (0.6) |
| Grade 0⇒3 | 2 (1.0) | 1 (0.2) | 3 (0.5) |

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 13.57

**日本人集団（オープンラベル期）**

BEL112341 試験のオープンラベル期の日本人集団において、Grade 3 又は 4 の電解質異常を発現した被験者はいなかった。

### 2.7.4.3.2.2.2.　CRD 試験

IV/SC-CRD 試験において、電解質検査値のベースラインからの変化の平均値（SD）は、プラセボ iv+sc 併合群とベリムマブ iv+sc 併合群で同程度であり、臨床的に問題となるベースラインからの変化はみられなかった。

CRD 試験における電解質の最大グレード（52 週）を表 2.7.4.3-17 に示す。IV/SC-CRD 試験において、Grade 3 又は 4 の異常がみられた被験者の割合は全体的に低かった。

**表 2.7.4.3-17　電解質の最大グレードが Grade 3 又は 4 の被験者の割合：52 週（CRD 試験、ITT 集団）**

| 最大グレード | 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 (%) |
| 高カリウム血症、n | 674 | 1448 | 277 | 554 | 951 | 2002 |
| Grade 3 | 2 (0.3) | 2 (0.1) | 0 | 1 (0.2) | 2 (0.2) | 3 (0.1) |
| Grade 4 | 3 (0.4) | 2 (0.1) | 1 (0.4) | 0 | 4 (0.4) | 2 (<0.1) |
| 高ナトリウム血症、n | 674 | 1448 | 277 | 554 | 951 | 2002 |
| Grade 3 | 1 (0.1) | 1 (<0.1) | 1 (0.4) | 0 | 2 (0.2) | 1 (<0.1) |
| 低カルシウム血症、n | 562 | 1113 | 277 | 554 | 839 | 1667 |
| Grade 3 | 0 | 2 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.1) |
| 低ナトリウム血症、n | 674 | 1448 | 277 | 554 | 951 | 2002 |
| Grade 3 | 0 | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (<0.1) |
| Grade 4 | 0 | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (<0.1) |
| 低マグネシウム血症、n | 674 | 1448 | 277 | 554 | 951 | 2002 |
| Grade 3 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 低リン酸血症、n | 674 | 1448 | 277 | 554 | 951 | 2002 |
| Grade 3 | 5 (0.7) | 16 (1.1) | 1 (0.4) | 4 (0.7) | 6 (0.6) | 20 (1.0) |

Data Source: SC-ISS (CRD) Table 3.12
注：Grade 3 又は Grade 4 が認められなかった検査項目は記載していない。

CRD 試験において、電解質検査値がベースラインから 2 グレード以上悪化し Grade 3 又は 4 となった被験者の割合は全体的に低かった（表 2.7.4.3-18）。

**表 2.7.4.3-18　電解質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：52 週（CRD 試験、ITT 集団）**

| グレードの悪化 | 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 (%) |
| 高カルシウム血症、n | 562 | 1113 | 277 | 554 | 839 | 1667 |
| ベースラインから 2 グレード以上の悪化 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (<0.1) |
| Grade 0⇒2 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (<0.1) |
| 高カリウム血症、n | 673 | 1447 | 277 | 554 | 950 | 2001 |
| ベースラインから 2 グレード以上の悪化 | 5 (0.7) | 7 (0.5) | 1 (0.4) | 2 (0.4) | 6 (0.6) | 9 (0.4) |
| Grade 0⇒2 | 0 | 3 (0.2) | 0 | 1 (0.2) | 0 | 4 (0.2) |
| Grade 0⇒3 | 2 (0.3) | 1 (<0.1) | 0 | 1 (0.2) | 2 (0.2) | 2 (<0.1) |
| Grade 0⇒4 | 3 (0.4) | 2 (0.1) | 1 (0.4) | 0 | 4 (0.4) | 2 (<0.1) |
| Grade 1⇒3 | 0 | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (<0.1) |
| 高ナトリウム血症、n | 673 | 1447 | 277 | 554 | 950 | 2001 |
| ベースラインから 2 グレード以上の悪化 | 2 (0.3) | 10 (0.7) | 1 (0.4) | 2 (0.4) | 3 (0.3) | 12 (0.6) |
| Grade 0⇒2 | 1 (0.1) | 9 (0.6) | 0 | 2 (0.4) | 1 (0.1) | 11 (0.5) |
| Grade 0⇒3 | 1 (0.1) | 1 (<0.1) | 1 (0.4) | 0 | 2 (0.2) | 1 (<0.1) |
| 低カルシウム血症、n | 562 | 1113 | 277 | 554 | 839 | 1667 |
| ベースラインから 2 グレード以上の悪化 | 3 (0.5) | 4 (0.4) | 0 | 0 | 3 (0.4) | 4 (0.2) |
| Grade 0⇒2 | 3 (0.5) | 2 (0.2) | 0 | 0 | 3 (0.4) | 2 (0.1) |
| Grade 0⇒3 | 0 | 2 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.1) |
| 低カリウム血症、n | 673 | 1447 | 277 | 554 | 950 | 2001 |
| ベースラインから 2 グレード以上の悪化 | 5 (0.7) | 13 (0.9) | 2 (0.7) | 4 (0.7) | 7 (0.7) | 17 (0.8) |
| Grade 0⇒2 | 5 (0.7) | 13 (0.9) | 2 (0.7) | 4 (0.7) | 7 (0.7) | 17 (0.8) |
| 低ナトリウム血症、n | 673 | 1447 | 277 | 554 | 950 | 2001 |
| ベースラインから 2 グレード以上の悪化 | 0 | 6 (0.4) | 0 | 5 (0.9) | 0 | 11 (0.5) |
| Grade 0⇒2 | 0 | 4 (0.3) | 0 | 5 (0.9) | 0 | 9 (0.4) |
| Grade 0⇒3 | 0 | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (<0.1) |
| Grade 0⇒4 | 0 | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (<0.1) |
| 低マグネシウム血症、n | 673 | 1447 | 277 | 554 | 950 | 2001 |
| ベースラインから 2 グレード以上の悪化 | 2 (0.3) | 8 (0.6) | 1 (0.4) | 1 (0.2) | 3 (0.3) | 9 (0.4) |
| Grade 0⇒2 | 2 (0.3) | 8 (0.6) | 1 (0.4) | 1 (0.2) | 3 (0.3) | 9 (0.4) |
| 低リン酸血症、n | 673 | 1447 | 277 | 554 | 950 | 2001 |
| ベースラインから 2 グレード以上の悪化 | 28 (4.2) | 63 (4.4) | 6 (2.2) | 20 (3.6) | 34 (3.6) | 83 (4.1) |
| Grade 0⇒2 | 23 (3.4) | 51 (3.5) | 5 (1.8) | 17 (3.1) | 28 (2.9) | 68 (3.4) |
| Grade 0⇒3 | 3 (0.4) | 8 (0.6) | 1 (0.4) | 1 (0.2) | 4 (0.4) | 9 (0.4) |
| Grade 1⇒3 | 2 (0.3) | 4 (0.3) | 0 | 2 (0.4) | 2 (0.2) | 6 (0.3) |

Data Source: SC-ISS (CRD) Table 3.18

#### 2.7.4.3.2.2.3. 200339 試験

200339 試験において、Grade 3 又は 4 の電解質検査値異常の発現割合又はベースラインからの変化（平均値）で臨床的に懸念される傾向は認められなかった。1 例（1%）に Grade 3 のマグネシウム値が認められた。同一の被験者 1 例（1%）にマグネシウム値の Grade 0 から 3 への悪化が認められた（低マグネシウム血症）。1 例（1%）にリン酸値の Grade 0 から 2 への悪化が認められた（低リン酸血症）。

#### 2.7.4.3.2.3. その他の血液生化学検査

その他の血液生化学検査で Grade 3 又は 4 の異常が見られた被験者の割合は低く、ベリムマブ iv+sc 併合群とプラセボ iv+sc 併合群とで同程度であった。その他の血液生化学検査でにおいて、ベリムマブ投与の影響及び用量依存性はみられなかった

#### 2.7.4.3.2.3.1. 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、Grade 3 又は 4 のその他の血液生化学検査値異常が発現した被験者の割合は 3%未満であり、200 mg-sc 群とプラセボ sc 群とで同程度であった（表 2.7.4.3-19）。

その他の血液生化学検査項目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、200 mg-sc 群とプラセボ sc 群とで同程度であった。臨床的に問題となる群間差は認められなかった（表 2.7.4.3-20）。

その他の検査の平均値又はベースラインからの経時的変動を検討した結果、臨床的に問題となる群間差は認められなかった。また、来院時ごとのベースラインから基準値外への変化において、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 2.7.4.3-19 その他の血液生化学検査の最大グレードが Grade 3 又は 4 の被験者の割合：52 週（BEL112341 試験、ITT 集団）**

| 最大グレード | プラセボ sc 群<br>N=280<br>n (%) | 200 mg-sc 群<br>N=556<br>n (%) |
|---|---|---|
| アルブミン減少, n | 277 | 554 |
| Grade 3 | 4 (1.4) | 3 (0.5) |
| Grade 4 | 3 (1.1) | 1 (0.2) |
| クレアチニン増加, n | 277 | 554 |
| Grade 3 | 0 | 1 (0.2) |
| 高血糖, n | 277 | 554 |
| Grade 3 | 6 (2.2) | 2 (0.4) |
| 低血糖, n | 277 | 554 |
| Grade 3 | 0 | 1 (0.2) |
| Grade 4 | 0 | 4 (0.7) |
| 尿酸増加, n | 277 | 554 |
| Grade 3 | 2 (0.7) | 6 (1.1) |

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 3.56
注：ベースライン後のいずれかの来院時でグレードに合致した被験者の割合（%）を示した。
注：Grade 3 又は Grade 4 が認められなかった検査項目は記載していない。

**表 2.7.4.3-20　その他の血液生化学検査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：52 週（BEL112341 試験、ITT 集団）**

| グレードの悪化 | プラセボ sc 群<br>N=280<br>n (%) | 200 mg-sc 群<br>N=556<br>n (%) |
|---|---|---|
| アルブミン減少, n | 277 | 554 |
| ベースラインから 2 グレード以上悪化 | 11 (4.0) | 7 (1.3) |
| Grade 0⇒2 | 6 (2.2) | 4 (0.7) |
| Grade 0⇒3 | 3 (1.1) | 1 (0.2) |
| Grade 0⇒4 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| Grade 1⇒3 | 0 | 1 (0.2) |
| Grade 1⇒4 | 1 (0.4) | 0 |
| クレアチニン増加, n | 277 | 554 |
| ベースラインから 2 グレード以上悪化 | 0 | 2 (0.4) |
| Grade 0⇒2 | 0 | 1 (0.2) |
| Grade 0⇒3 | 0 | 1 (0.2) |
| 高血糖, n | 277 | 554 |
| ベースラインから 2 グレード以上悪化 | 10 (3.6) | 12 (2.2) |
| Grade 0⇒2 | 6 (2.2) | 11 (2.0) |
| Grade 0⇒3 | 3 (1.1) | 1 (0.2) |
| Grade 1⇒3 | 1 (0.4) | 0 |
| 低血糖, n | 277 | 554 |
| ベースラインから 2 グレード以上悪化 | 10 (3.6) | 25 (4.5) |
| Grade 0⇒2 | 10 (3.6) | 20 (3.6) |
| Grade 0⇒3 | 0 | 1 (0.2) |
| Grade 0⇒4 | 0 | 4 (0.7) |
| 尿酸増加, n | 277 | 554 |
| ベースラインから 2 グレード以上悪化 | 4 (1.4) | 8 (1.4) |
| Grade 0⇒2 | 2 (0.7) | 4 (0.7) |
| Grade 0⇒3 | 0 | 1 (0.2) |
| Grade 1⇒3 | 2 (0.7) | 3 (0.5) |

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 3.62

**日本人集団**

BEL112341 試験の日本人集団において、Grade 3 又は 4 のその他の血液生化学検査値異常が発現した被験者はいなかった。

**オープンラベル期**

BEL112341 試験のオープンラベル期において、Grade 3 又は 4 のその他の血液生化学検査値異常が発現した被験者の割合は低く 1%以下であった（表 2.7.4.3-21）。

その他の血液生化学検査項目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 2%以下であった（表 2.7.4.3-22）。

その他の検査の平均値又はベースラインからの経時的変動を検討した結果、臨床的に問題となる群間差は認められなかった。また、来院時ごとのベースラインから基準値外への変化において、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 2.7.4.3-21　その他の血液生化学検査の最大グレードが Grade 3 又は 4 の被験者の割合：オープンラベル期（BEL112341 試験、ITT 集団）**

| 最大グレード | 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 (%) |
|---|---|---|---|
| アルブミン減少、n | 201 | 452 | 653 |
| Grade 3 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| Grade 4 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) |
| 高血糖、n | 201 | 452 | 653 |
| Grade 3 | 3 (1.5) | 1 (0.2) | 4 (0.6) |
| 尿酸増加、n | 201 | 452 | 653 |
| Grade 3 | 1 (0.5) | 3 (0.7) | 4 (0.6) |

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 13.52
注：オープンラベル期におけるベースライン後のいずれかの来院時でグレードに合致した被験者の割合（%）を示した。
注：Grade 3 又は Grade 4 が認められなかった検査項目は記載していない。

**表 2.7.4.3-22　その他の血液生化学検査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：オープンラベル期（BEL112341 試験、ITT 集団）**

| グレードの悪化 | 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 (%) |
|---|---|---|---|
| アルブミン減少、n | 199 | 452 | 651 |
| ベースラインから 2 グレード以上悪化 | 0 | 3 (0.7) | 3 (0.5) |
| Grade 0⇒2 | 0 | 2 (0.4) | 2 (0.3) |
| Grade 1⇒3 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 高血糖、n | 199 | 452 | 651 |
| ベースラインから 2 グレード以上悪化 | 4 (2.0) | 8 (1.8) | 12 (1.8) |
| Grade 0⇒2 | 1 (0.5) | 7 (1.5) | 8 (1.2) |
| Grade 0⇒3 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) |
| Grade 1⇒3 | 2 (1.0) | 1 (0.2) | 3 (0.5) |
| 低血糖、n | 199 | 452 | 651 |
| ベースラインから 2 グレード以上悪化 | 2 (1.0) | 5 (1.1) | 7 (1.1) |
| Grade 0⇒2 | 2 (1.0) | 5 (1.1) | 7 (1.1) |
| 尿酸増加、n | 199 | 452 | 651 |
| ベースラインから 2 グレード以上悪化 | 1 (0.5) | 2 (0.4) | 3 (0.5) |
| Grade 0⇒2 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| Grade 0⇒3 | 1 (0.5) | 1 (0.2) | 2 (0.3) |

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 13.58

**日本人集団（オープンラベル期）**

BEL112341 試験のオープンラベル期の日本人集団において、Grade 3 又は 4 のその他の血液生化学検査値異常が発現した被験者はいなかった。

### 2.7.4.3.2.3.2.　CRD 試験

CRD 試験におけるその他の血液生化学検査の最大グレードが Grade 3 又は 4 の被験者の割合を表 2.7.4.3-23 に示す。Grade 3 又は 4 の異常がみられた被験者の割合は全体的に低かった。

**表 2.7.4.3-23　その他の血液生化学検査の最大グレードが Grade 3 又は 4 の被験者の割合：52 週（CRD 試験、ITT 集団）**

| 最大グレード | 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 (%) |
| アルブミン減少、n | 674 | 1448 | 277 | 554 | 951 | 2002 |
| Grade 3 | 10 (1.5) | 13 (0.9) | 4 (1.4) | 3 (0.5) | 14 (1.5) | 16 (0.8) |
| Grade 4 | 3 (0.4) | 5 (0.3) | 3 (1.1) | 1 (0.2) | 6 (0.6) | 6 (0.3) |
| クレアチニン増加、n | 674 | 1448 | 277 | 554 | 951 | 2002 |
| Grade 3 | 1 (0.1) | 1 (<0.1) | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 2 (<0.1) |
| Grade 4 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.2) | 0 |
| 高血糖、n | 674 | 1448 | 277 | 554 | 951 | 2002 |
| Grade 3 | 11 (1.6) | 17 (1.2) | 6 (2.2) | 2 (0.4) | 17 (1.8) | 19 (0.9) |
| Grade 4 | 1 (0.1) | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 1 (0.1) | 1 (<0.1) |
| 低血糖、n | 674 | 1448 | 277 | 554 | 951 | 2002 |
| Grade 3 | 3 (0.4) | 2 (0.1) | 0 | 1 (0.2) | 3 (0.3) | 3 (0.1) |
| Grade 4 | 0 | 1 (<0.1) | 0 | 4 (0.7) | 0 | 5 (0.2) |
| 尿酸増加、n | 674 | 1448 | 277 | 554 | 951 | 2002 |
| Grade 3 | 8 (1.2) | 6 (0.4) | 2 (0.7) | 6 (1.1) | 10 (1.1) | 12 (0.6) |
| Grade 4 | 1 (0.1) | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 1 (0.1) | 1 (<0.1) |

Data Source: SC-ISS (CRD) Table 3.13
Grade 3 又は Grade 4 が認められなかった項目は記載していない。

検査値がベースラインから 2 グレード以上悪化し、Grade 3 又は 4 となった被験者の割合は全体的に低かった（表 2.7.4.3-24）。臨床的に問題となる群間差は認められなかった。

**表 2.7.4.3-24　その他の血液生化学検査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：52 週（CRD 試験、ITT 集団）**

| グレードの悪化 | 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 (%) |
| アルブミン減少（g/L）、n | 673 | 1447 | 277 | 554 | 950 | 2001 |
| ベースラインから 2 グレード以上の悪化 | 14 (2.1) | 24 (1.7) | 11 (4.0) | 7 (1.3) | 25 (2.6) | 31 (1.5) |
| Grade 0⇒2 | 9 (1.3) | 18 (1.2) | 6 (2.2) | 4 (0.7) | 15 (1.6) | 22 (1.1) |
| Grade 0⇒3 | 2 (0.3) | 1 (<0.1) | 3 (1.1) | 1 (0.2) | 5 (0.5) | 2 (<0.1) |
| Grade 0⇒4 | 0 | 2 (0.1) | 1 (0.4) | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 3 (0.1) |
| Grade 1⇒3 | 2 (0.3) | 3 (0.2) | 0 | 1 (0.2) | 2 (0.2) | 4 (0.2) |
| Grade 1⇒4 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| Grade 2⇒4 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| クレアチニン増加（umol/L）、n | 673 | 1444 | 277 | 554 | 950 | 1998 |
| ベースラインから 2 グレード以上の悪化 | 5 (0.7) | 10 (0.7) | 0 | 2 (0.4) | 5 (0.5) | 12 (0.6) |
| Grade 0⇒2 | 2 (0.3) | 10 (0.7) | 0 | 1 (0.2) | 2 (0.2) | 11 (0.6) |
| Grade 0⇒3 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 1 (<0.1) |
| Grade 0⇒4 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| Grade 2⇒4 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| 高血糖（高値）（mmol/L）、n | 673 | 1447 | 277 | 554 | 950 | 2001 |
| ベースラインから 2 グレード以上の悪化 | 39 (5.8) | 53 (3.7) | 10 (3.6) | 12 (2.2) | 49 (5.2) | 65 (3.2) |
| Grade 0⇒2 | 33 (4.9) | 42 (2.9) | 6 (2.2) | 11 (2.0) | 39 (4.1) | 53 (2.6) |
| Grade 0⇒3 | 2 (0.3) | 5 (0.3) | 3 (1.1) | 1 (0.2) | 5 (0.5) | 6 (0.3) |
| Grade 0⇒4 | 1 (0.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) | 0 |
| Grade 1⇒3 | 3 (0.4) | 6 (0.4) | 1 (0.4) | 0 | 4 (0.4) | 6 (0.3) |
| 低血糖（mmol/L）、n | 673 | 1447 | 277 | 554 | 950 | 2001 |
| ベースラインから 2 グレード以上の悪化 | 31 (4.6) | 73 (5.0) | 10 (3.6) | 25 (4.5) | 41 (4.3) | 98 (4.9) |
| Grade 0⇒2 | 28 (4.2) | 70 (4.8) | 10 (3.6) | 20 (3.6) | 38 (4.0) | 90 (4.5) |
| Grade 0⇒3 | 2 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 2 (0.2) | 1 (<0.1) |
| Grade 0⇒4 | 0 | 1 (<0.1) | 0 | 4 (0.7) | 0 | 5 (0.2) |
| Grade 1⇒3 | 1 (0.1) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 1 (0.1) | 2 (<0.1) |
| 尿酸増加（umol/L）、n | 673 | 1447 | 277 | 554 | 950 | 2001 |
| ベースラインから 2 グレード以上の悪化 | 10 (1.5) | 9 (0.6) | 4 (1.4) | 8 (1.4) | 14 (1.5) | 17 (0.8) |
| Grade 0⇒2 | 5 (0.7) | 5 (0.3) | 2 (0.7) | 4 (0.7) | 7 (0.7) | 9 (0.4) |
| Grade 0⇒3 | 1 (0.1) | 1 (<0.1) | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 2 (<0.1) |
| Grade 1⇒3 | 3 (0.4) | 2 (0.1) | 2 (0.7) | 3 (0.5) | 5 (0.5) | 5 (0.2) |
| Grade 1⇒4 | 1 (0.1) | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 1 (0.1) | 1 (<0.1) |

Data Source: SC-ISS (CRD) Table 3.19

IV/SC-CRD 試験におけるその他の血液生化学検査のベースライン時の平均値（SD）は、プラセボ iv+sc 併合群とベリムマブ iv+sc 併合群で不均衡性は認められず、ベースライン後の検査値においても臨床的な問題はみられなかった。

#### 2.7.4.3.2.3.3. 200339 試験

200339 試験において、Grade 3 又は 4 のその他の血液生化学検査値異常の発現割合又はベースラインからの変化（平均値）で臨床的に懸念される傾向は認められなかった。ベースラインから Grade 3 又は 4 に移行した被験者は 3%未満であった。3 例（3%）にブドウ糖値（高血糖及び低血糖症）のベースラインから Grade 3 への移行が認められた。

ベースラインから 2 グレード以上悪化し Grade 3 又は 4 となった被験者の割合は 2%未満であった。2 例（2%）にブドウ糖値の Grade 0 から 3 への移行が認められた。（高血糖及び低血糖症）。

### 2.7.4.3.3. 尿検査

尿検査で Grade 3 又は 4 の異常がみられた被験者の割合は低く、ベリムマブ群とプラセボ群とで同程度であった。尿検査において、ベリムマブ投与の影響及び用量依存性はみられなかった。

#### 2.7.4.3.3.1. BEL112341 試験

**二重盲検期（52 週）**

BEL112341 試験の二重盲検期（52 週）において、Grade 3 又は 4 の尿検査の異常がみられた被験者の割合及びベースラインから 2 グレード以上悪化した被験者の割合は、200 mg-sc 群とプラセボ sc 群とで同程度であった（表 2.7.4.3-25）（表 2.7.4.3-26）。臨床的に問題となる群間差は認められなかった。ベースライン後のいずれの来院時でも基準値外の尿検査値は認められなかった。

**表 2.7.4.3-25 尿検査の最大グレード：52 週（BEL112341 試験、ITT 集団）**

| 最大グレード | プラセボ sc 群<br>N=280<br>n (%) | 200 mg-sc 群<br>N=556<br>n (%) |
|---|---|---|
| 尿蛋白／クレアチニン比、n | 277 | 554 |
| Grade 3 | 13 (4.7) | 25 (4.5) |
| Grade 4 | 20 (7.2) | 27 (4.9) |

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 3.57
注：ベースライン後のいずれかの来院時でグレードに合致した被験者の割合（%）を示した。
注：Grade 3 又は Grade 4 が認められなかった項目は記載していない。

**表 2.7.4.3-26　尿検査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：52 週（BEL112341 試験、ITT 集団）**

| グレードの悪化 | プラセボ sc 群<br>N=280<br>n (%) | 200 mg-sc 群<br>N=556<br>n (%) |
|---|---|---|
| 潜血、n | 277 | 554 |
| ベースラインから 2 グレード以上悪化 | 77 (27.8) | 170 (30.7) |
| Grade 0⇒2 | 77 (27.8) | 170 (30.7) |
| 尿蛋白（定性）、n | 277 | 554 |
| ベースラインから 2 グレード以上悪化 | 29 (10.5) | 46 (8.3) |
| Grade 0⇒2 | 29 (10.5) | 46 (8.3) |
| 尿蛋白／クレアチニン比、n | 277 | 554 |
| ベースラインから 2 グレード以上悪化 | 19 (6.9) | 31 (5.6) |
| Grade 0⇒2 | 7 (2.5) | 10 (1.8) |
| Grade 0⇒3 | 2 (0.7) | 3 (0.5) |
| Grade 0⇒4 | 2 (0.7) | 4 (0.7) |
| Grade 1⇒3 | 1 (0.4) | 4 (0.7) |
| Grade 1⇒4 | 3 (1.1) | 6 (1.1) |
| Grade 2⇒4 | 4 (1.4) | 4 (0.7) |

Data Source: BEL112341 CSR (DB) Table 3.63

**日本人集団**

BEL112341 試験の日本人集団において、Grade 3 又は 4 の尿検査の異常がみられた項目は、尿蛋白／クレアチニン比のみであり、Grade 3 はプラセボ sc 群 1 例 6.3%、200 mg-sc 群 2 例 15.4%、Grade 4 はプラセボ sc 群 1 例 6.3%、200 mg-sc 群 0 例であった。

**オープンラベル期**

BEL112341 試験のオープンラベル期において、Grade 3 又は 4 の尿蛋白／クレアチニン比の異常がみられた被験者の割合を表 2.7.4.3-27 に示す。

尿検査においてベースラインから 2 グレード以上悪化した被験者の割合は、潜血（Grade 0 から 2 に移行）が 9.6%であった以外は 4%未満であった（表 2.7.4.3-28）。臨床的に問題となる群間差は認められなかった。ベースライン後のいずれの来院時でも基準値外の尿検査値は認められなかった。

**表 2.7.4.3-27　尿検査の最大グレード：オープンラベル期（BEL112341 試験、ITT 集団）**

| 最大グレード | プラセボ sc－200 mg-sc 群<br>N=206<br>n (%) | 200 mg-sc－200 mg-sc 群<br>N=456<br>n (%) | 合計<br>N=662<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| 尿蛋白／クレアチニン比、n | 198 | 449 | 647 |
| Grade 3 | 6 (3.0) | 7 (1.6) | 13 (2.0) |
| Grade 4 | 5 (2.5) | 4 (0.9) | 9 (1.4) |

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 13.53
注：オープンラベル期におけるベースライン後のいずれかの来院時でグレードに合致した被験者の割合（%）を示した。
注：Grade 3 又は Grade 4 が認められなかった項目は記載していない。

**表 2.7.4.3-28　尿検査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：オープンラベル期（BEL112341 試験、ITT 集団）**

| グレードの悪化 | 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 (%) |
|---|---|---|---|
| 潜血、n | 190 | 447 | 637 |
| ベースラインから 2 グレード以上悪化 | 16 (8.4) | 45 (10.1) | 61 (9.6) |
| Grade 0⇒2 | 16 (8.4) | 45 (10.1) | 61 (9.6) |
| 尿蛋白（定性）、n | 190 | 447 | 637 |
| ベースラインから 2 グレード以上悪化 | 5 (2.6) | 20 (4.5) | 25 (3.9) |
| Grade 0⇒2 | 5 (2.6) | 20 (4.5) | 25 (3.9) |
| 尿蛋白／クレアチニン比、n | 194 | 449 | 643 |
| ベースラインから 2 グレード以上悪化 | 3 (1.5) | 8 (1.8) | 11 (1.7) |
| Grade 0⇒2 | 0 | 2 (0.4) | 2 (0.3) |
| Grade 0⇒3 | 0 | 2 (0.4) | 2 (0.3) |
| Grade 0⇒4 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.2) |
| Grade 1⇒3 | 1 (0.5) | 2 (0.4) | 3 (0.5) |
| Grade 1⇒4 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| Grade 2⇒4 | 1 (0.5) | 1 (0.2) | 2 (0.3) |

Data Source: BEL112341 CSR (OL) Table 13.59

**日本人集団（オープンラベル期）**

BEL112341 試験のオープンラベル期の日本人集団において、Grade 3 又は 4 の尿検査の異常がみられた項目は、尿蛋白／クレアチニン比のみであり、Grade 3 及び Grade 4 が各々1 例（3.8%）みられた。

### 2.7.4.3.3.2.　CRD 試験

CRD 試験における尿検査の最大グレード（52 週）を表 2.7.4.3-29 に示す。尿検査で臨床的に問題となるベースラインからの変化はみられなかった。尿蛋白／クレアチニン比（プラセボ iv+sc 併合群 11.7%、ベリムマブ iv+sc 併合群 10.4%）を除いて、10.0%以上でみられた Grade 3 又 4 の尿検査項目はなかった。

CRD 試験における尿検査がベースラインから 2 グレード以上悪化し Grade 3 又は 4 となった被験者の割合を表 2.7.4.3-30 に示す。ベースラインから 2 グレード以上悪化し Grade 3 又は 4 となった被験者の割合は全体的に低かった。被験者の割合が最も高かった検査項目は尿蛋白／クレアチニン比であり、プラセボ iv+sc 併合群 4.1%（39/945 例）、ベリムマブ iv+sc 併合群 4.1%（82/1994 例）であった。

**表 2.7.4.3-29　尿検査の最大グレード：52 週（CRD 試験、ITT 集団）**

| 最大グレード | 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 (%) |
| 潜血、n | 668 | 1443 | 277 | 554 | 945 | 1997 |
| Grade 3 | 9 (1.3) | 27 (1.9) | 0 | 0 | 9 (1.0) | 27 (1.4) |
| Grade 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Grade 3 又は 4 | 9 (1.3) | 27 (1.9) | 0 | 0 | 9 (1.0) | 27 |
| 尿蛋白（定性）、n | 669 | 1443 | 277 | 554 | 946 | 1997 |
| Grade 3 | 20 (3.0) | 27 (1.9) | 0 | 0 | 20 (2.1) | 27 (1.4) |
| Grade 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Grade 3 又は 4 | 20 (3.0) | 27 (1.9) | 0 | 0 | 20 (2.1) | 27 (1.4) |
| 尿蛋白／クレアチニン比、n | 668 | 1440 | 277 | 554 | 945 | 1994 |
| Grade 3 | 48 (7.2) | 86 (6.0) | 13 (4.7) | 25 (4.5) | 61 (6.5) | 111 (5.6) |
| Grade 4 | 30 (4.5) | 69 (4.8) | 20 (7.2) | 27 (4.9) | 50 (5.3) | 96 (4.8) |
| Grade 3 又は 4 | 78 (11.7) | 155 (10.8) | 33 (11.9) | 52 (9.4) | 111 (11.7) | 207 (10.4) |

Data Source: SC-ISS (CRD) Table 3.14

**表 2.7.4.3-30　尿検査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：52 週（CRD 試験、ITT 集団）**

| グレードの悪化 | 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 (%) |
| 潜血、n | 543 | 1080 | 277 | 554 | 820 | 1634 |
| ベースラインから 2 グレード以上の悪化 | 185 (34.1) | 360 (33.3) | 77 (27.8) | 170 (30.7) | 262 (32.0) | 530 (32.4) |
| Grade 0⇒2 | 185 (34.1) | 360 (33.3) | 77 (27.8) | 170 (30.7) | 262 (32.0) | 530 (32.4) |
| Grade 0⇒3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Grade 0⇒4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Grade 1⇒3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Grade 1⇒4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Grade 2⇒4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 尿蛋白（定性）、n | 655 | 1413 | 277 | 554 | 932 | 1967 |
| ベースラインから 2 グレード以上の悪化 | 64 (9.8) | 118 (8.4) | 29 (10.5) | 46 (8.3) | 93 (10.0) | 164 (8.3) |
| Grade 0⇒2 | 57 (8.7) | 110 (7.8) | 29 (10.5) | 46 (8.3) | 86 (9.2) | 156 (7.9) |
| Grade 0⇒3 | 5 (0.8) | 6 (0.4) | 0 | 0 | 5 (0.5) | 6 (0.3) |
| Grade 0⇒4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Grade 1⇒3 | 2 (0.3) | 2 (0.1) | 0 | 0 | 2 (0.2) | 2 (0.1) |
| Grade 1⇒4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Grade 2⇒4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 尿蛋白／クレアチニン比、n | 668 | 1440 | 277 | 554 | 945 | 1994 |
| ベースラインから 2 グレード以上の悪化 | 37 (5.5) | 78 (5.4) | 19 (6.9) | 31 (5.6) | 56 (5.9) | 109 (5.5) |
| Grade 0⇒2 | 10 (1.5) | 17 (1.2) | 7 (2.5) | 10 (1.8) | 17 (1.8) | 27 (1.4) |
| Grade 0⇒3 | 5 (0.7) | 7 (0.5) | 2 (0.7) | 3 (0.5) | 7 (0.7) | 10 (0.5) |
| Grade 0⇒4 | 1 (0.1) | 4 (0.3) | 2 (0.7) | 4 (0.7) | 3 (0.3) | 8 (0.4) |
| Grade 1⇒3 | 9 (1.3) | 25 (1.7) | 1 (0.4) | 4 (0.7) | 10 (1.1) | 29 (1.5) |
| Grade 1⇒4 | 4 (0.6) | 9 (0.6) | 3 (1.1) | 6 (1.1) | 7 (0.7) | 15 (0.8) |
| Grade 2⇒4 | 8 (1.2) | 16 (1.1) | 4 (1.4) | 4 (0.7) | 12 (1.3) | 20 (1.0) |

Data Source: SC-ISS (CRD) Table 3.20

#### 2.7.4.3.3.3.　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。

#### 2.7.4.3.4.　免疫グロブリン

BEL112341 試験では、免疫グロブリン（IgG、IgA 及び IgM）に 200 mg-sc 群とプラセボ sc 群との間に臨床的に意義のある差は認められなかった。免疫グロブリンの減少はベリムマブ投与において予測される薬理作用であり、IV-CRD 試験でも同様の傾向が認められた。

#### 2.7.4.3.4.1. 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、IgG 減少はベースライン後のいずれかの時点の最大グレードで評価した。ベースライン後に Grade 1 及び 2 の IgG 減少がみられた被験者の割合は、200 mg-sc 群とプラセボ sc 群とで同程度であった。Grade 3 又は 4 の IgG 減少は、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。

IgG のベースライン値が LLN 未満であった被験者の割合は低く（プラセボ sc 群 1.1%、200 mg-sc 群 1.8%）、いずれの投与群においても 52 週間を通して低いままであった。IgG のベースライン値が LLN 超であった被験者のうち、ベースライン後に LLN 未満となった被験者の割合はいずれの投与群においても低かった（52 週時：プラセボ sc 群 1.9%、200 mg-sc 群 1.3%）。

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。

IgA 及び 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。

IgA のベースライン値が LLN 未満であった被験者の割合は、プラセボ sc 群 1.4%、200 mg-sc 群 1.3%であり、いずれの投与群においても 52 週間の試験期間を通して低いままであった。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はプラセボ sc 群で認められなかったが、52 週時に 200 mg-sc 群の 1.1%に認められた。

IgM のベースライン値が LLN 未満であった被験者の割合は、プラセボ sc 群 13.9%、200 mg-sc 群 13.3%であったが、52 週時にはプラセボ群 17.4%、200 mg-sc 群 33.0%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、52 週時にプラセボ sc 群 3.9%、200 mg-sc 群 23.5%であった。

200 mg-sc 群で IgA 及び IgM の平均値が経時的に若干減少したが、プラセボ sc 群では認められなかった。52 週時の IgA はプラセボ sc 群 0、200 mg-sc 群-0.4、IgM はプラセボ sc 群-0.1、200 mg-sc 群-0.3 であった。

**日本人集団**

BEL112341 試験の日本人集団において、ベースライン後に Grade 1 の IgG 減少がみられた被験者はプラセボ sc 群 1 例（6.3%）のみで、Grade 2、Grade 3 又は 4 の IgG 減少はみられなかった。IgG のベースライン値が LLN 未満であった被験者はプラセボ sc 群の 1 例（6.3%）のみで 52 週時には 0 例であった。IgG のベースライン値が LLN 超であった被験者の割合は両投与群で同様であり（プラセボ sc 群 15/16 例 93.8%、200 mg-sc 群 13/13 例 100%、以下同順）、52 週時でも同様であった（16/16 例 100.0%、10/10 例 100.0%）。

IgA のベースライン値が LLN 未満であった被験者はプラセボ sc 群の 1 例（6.3%）のみであり、52 週間の試験期間を通して変化はなかった。IgA のベースライン値が LLN を超えた被験者の割合は両投与群で同様であり（15/16 例 93.8%、13/13 例 100.0%）、52 週時でも同様であった（15/16 例 93.8%、10/10 例 100.0%）。

IgM のベースライン値が LLN 未満であった被験者の割合は、プラセボ sc 群 7/16 例（43.8%）、200 mg-sc 群 7/13 例（53.8%）であったが、52 週時にはプラセボ sc 群 8/16 例 50.0%、200 mg-sc 群 8/10 例（80.0%）であった。IgM のベースライン値が LLN を超えた被験者の割合は、プラセボ sc 群 9/16 例（56.3%）、200 mg-sc 群 6/13 例（46.2%）であったが、52 週時にはプラセボ sc 群 8/16 例 50.0%、200 mg-sc 群 2/10 例（20.0%）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、IgG 減少はベースライン後のいずれかの時点の最大グレードで評価した。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。

IgG のベースライン値が LLN 未満であった被験者の割合は低く（2.1%）、24 週／終了時も低いままであった（2.3%）。IgG のベースライン値が LLN 超であった被験者のうち、ベースライン後に LLN 未満となった被験者の割合は低かった（24 週／終了時：1.1%）。

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%（プラセボ sc－200 mg-sc 群 1.0%、200 mg-sc－200 mg-sc 群 1.1%）であり、24 週／終了時では 2.6%（プラセボ sc－200 mg-sc 群 1.5%、200 mg-sc－200 mg-sc 群 3.1%）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%（プラセボ sc－200 mg-sc 群 0.5%、200 mg-sc－200 mg-sc 群 2.0%）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%（プラセボ sc－200 mg-sc 群 17.1%、200 mg-sc－200 mg-sc 群 12.5%）であり、24 週／終了時では 33.5%（プラセボ sc－200 mg-sc 群 26.5%、200 mg-sc－200 mg-sc 群 36.6%）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%（プラセボ sc－200 mg-sc 群 11.6%、200 mg-sc－200 mg-sc 群 28.2%）であった。

**日本人集団（オープンラベル期）**

BEL112341 試験のオープンラベル期の日本人集団において、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。IgG のベースライン値が LLN 超であった被験者は 26 例（100.0%）であり、24 週／終了時では 25 例（96.2%）［プラセボ sc－200 mg-sc 群 15 例（93.8%）、200 mg-sc－200 mg-sc 群 10 例（100.0%）］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%）（プラセボ sc－200 mg-sc 群）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%）［プラセボ sc－200 mg-sc 群 15 例（93.8%）、200 mg-sc－200 mg-sc 群 10 例（100.0%）］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%）［プラセボ sc－200 mg-sc 群 8 例（50.0%）、200 mg-sc－200 mg-sc 群 6 例（60.0%）］であり、24 週／終了時では 18 例（69.2%）［プラセボ sc－200 mg-sc 群 10 例（62.5%）、200 mg-sc－200 mg-sc 群 8 例（80.0%）］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%）［プラセボ sc－200 mg-sc 群 8 例（50.0%）、200 mg-sc－200 mg-sc 群 4 例（40.0%）］であり、24 週／終了時では 8 例（30.8%）［プラセボ sc－200 mg-sc 群 6 例（37.5%）、200 mg-sc－200 mg-sc 群 2 例（20.0%）］であった。

#### 2.7.4.3.4.2. CRD 試験

CRD 試験において、ベースラインにおける IgG、IgA 及び IgM の平均値（SD）はプラセボ iv+sc 併合群とベリムマブ iv+sc 併合群に不均衡は認められなかった。臨床的に問題となるベースラインからの変化はみられなかった。

IgG 減少は最大グレードで評価した。IV/SC-CRD 試験において、Grade 3 の IgG 減少がみられた被験者の割合は、プラセボ iv+sc 併合群（0.1%）と比較してベリムマブ iv+sc 併合群（0.4%）で若干高かった（表 2.7.4.3-31）。Grade 4 の IgG 減少はプラセボ iv+sc 併合群ではみられず、ベリムマブ iv+sc 併合群の 1 例（0.1%未満）にみられた。IgG のベースラインからの減少（平均値）（52 週時）は、プラセボ iv+sc 併合群（-0.3 g/L）よりベリムマブ iv+sc 併合群（-2.3 g/L）が大きかった。ベースラインから 2 グレード以上 IgG が減少し Grade 3 又は 4 となった被験者の割合は低く、プラセボ iv+sc 併合群とベリムマブ iv+sc 併合群で同程度であった（表 2.7.4.3-31）。

**表 2.7.4.3-31 IgG の Grade 3 又は 4 の異常、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：52 週（CRD 試験、ITT 集団）**

| 最大グレード | 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 (%) |
| IgG、n | 664 | 1436 | 276 | 552 | 940 | 1988 |
| Grade 3 | 1 (0.2) | 8 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.1) | 8 (0.4) |
| Grade 4 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (<0.1) |
| ベースラインから 2 グレード以上の悪化、n | 664 | 1435 | 276 | 552 | 940 | 1987 |
| ベースラインから 2 グレード以上の悪化 | 5 (0.8) | 15 (1.0) | 4 (1.4) | 5 (0.9) | 9 (1.0) | 20 (1.0) |
| Grade 0⇒2 | 4 (0.6) | 14 (1.0) | 4 (1.4) | 4 (0.7) | 8 (0.9) | 18 (0.9) |
| Grade 0⇒3 | 1 (0.2) | 1 (<0.1) | 0 | 0 | 1 (0.1) | 1 (<0.1) |
| Grade 0⇒4 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (<0.1) |

Data Source: SC-ISS (CRD) Table 3.15, Table 3.21

IV/SC-CRD 試験における IgA 及び IgM 減少（平均値）（52 週時）は、プラセボ iv+sc 併合群（IgA：-0.02 g/L、IgM：-0.05 g/L）よりベリムマブ iv+sc 併合群（IgA：-0.46 g/L、IgM：-0.34 g/L）で若干高かった。

感染症関連の有害事象の概要を IgG の最大グレードと最悪値別に表 2.7.4.3-32 に示す。IgG 減少の発現割合は 10%未満であった。いずれの投与群においても、IgG 減少が Grade 3 又は 4 であるか、IgG 低値の被験者において感染症の有害事象発現率が若干高かった。この傾向は、ベリムマブ iv+sc 併合群の重篤な有害事象においても認められた。プラセボ iv+sc 併合群と比較してベリムマブ iv+sc 併合群で重篤な感染症の発現率が高かったが、プラセボ iv+sc 併合群の IgG 正常値／高値の被験者と比べて IgG 低値の被験者における感染症の発現割合が予想外に低かったことが主な原因であったと考えられる。IgG が Grade 3 又は 4 であった被験者は少数であるため、本データには慎重な解釈が必要である。

## 表 2.7.4.3-32　IgG 減少の最大グレード（Grade 3 又は 4 vs, その他のグレード）及び IgG の最悪値（低値 vs. 正常値／高値）別のすべての感染症の概略（CRD 試験、ITT 集団）

| | IV-CRD 試験 | | | | BEL112341 試験 | | | | IV/SC-CRD 試験 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| IgG 減少の最大グレード | Grade 3 又は 4 | | その他 | | Grade 3 又は 4 | | その他 | | Grade 3 又は 4 | | その他 | |
| 感染 [1] | プラセボ iv 群 (n=1) n (%) | ベリムマブ iv 併合群 (n=8) n (%) | プラセボ iv 群 (n=663) n (%) | ベリムマブ iv 併合群 (n=1428) n (%) | プラセボ sc 群 (n=0) n (%) | 200 mg-sc 群 (n=1) n (%) | プラセボ sc 群 (n=276) n (%) | 200 mg-sc 群 (n=551) n (%) | プラセボ iv+sc 併合群 (n=1) n (%) | ベリムマブ iv+sc 併合群 (n=9) n (%) | プラセボ iv+sc 併合群 (n=939) n (%) | ベリムマブ iv+sc 併合群 (n=1979) n (%) |
| 有害事象発現例数 | 1 (100.0) | 6 (75.0) | 440 (66.4) | 1024 (71.7) | 0 | 1 (100.0) | 158 (57.2) | 307 (55.7) | 1 (100.0) | 7 (77.8) | 598 (63.7) | 1331 (67.3) |
| 重篤な有害事象発現例数 | 0 | 2 (25.0) | 34 (5.1) | 79 (5.5) | 0 | 0 | 14 (5.1) | 23 (4.2) | 0 | 2 (22.2) | 48 (5.1) | 102 (5.2) |
| IgG の最悪値 | 低値 | | 正常値／高値 | | 低値 | | 正常値／高値 | | 低値 | | 正常値／高値 | |
| 感染 [1] | プラセボ iv 群 (n=28) n (%) | ベリムマブ iv 併合群 (n=110) n (%) | プラセボ iv 群 (n=636) n (%) | ベリムマブ iv 併合群 (n=1326) n (%) | プラセボ sc 群 (n=14) n (%) | 200 mg-sc 群 (n=27) n (%) | プラセボ sc 群 (n=262) n (%) | 200 mg-sc 群 (n=525) n (%) | プラセボ iv+sc 併合群 (n=42) n (%) | ベリムマブ iv+sc 併合群 (n=137) n (%) | プラセボ iv+sc 併合群 (n=898) n (%) | ベリムマブ iv+sc 併合群 (n=1851) n (%) |
| 有害事象発現例数 | 19 (67.9) | 85 (77.3) | 422 (66.4) | 945 (71.3) | 7 (50.0) | 12 (44.4) | 151 (57.6) | 296 (56.4) | 26 (61.9) | 97 (70.8) | 573 (63.8) | 1241 (67.0) |
| 重篤な有害事象発現例数 | 1 (3.6) | 10 (9.1) | 33 (5.2) | 71 (5.4) | 0 | 2 (7.4) | 14 (5.3) | 21 (4.0) | 1 (2.4) | 12 (8.8) | 47 (5.2) | 92 (5.0) |

Data Source: SC-ISS (CRD) Table 2.32, Table 2.33

注：Day 0 以降のデータがない被験者は本表に含まない。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. SOC「感染症および寄生虫症」に分類された有害事象／重篤な有害事象としての感染症。

#### 2.7.4.3.4.3. 200339 試験

200339 試験では、2 例（2%）で Grade 3 の IgG 値が認められた。この 2 例はスクリーニング及び Day 0 においても Grade 3 であった。Grade 4 の IgG 又はベースラインから 2 グレード以上悪化した被験者はいなかった。IgG 値のベースラインからの変化（平均値）で臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

### 2.7.4.4. バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目

#### 2.7.4.4.1. バイタルサイン

BEL112341 試験のバイタルサインにおいて、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。

##### 2.7.4.4.1.1. BEL112341 試験

BEL112341 試験の二重盲検期（52 週）において、ベースラインの収縮期血圧の平均値は、プラセボ sc 群（119.3 mmHg）と 200 mg-sc 群（118.4 mmHg）で同程度であった。ベースラインの拡張期血圧の平均値でも、プラセボ sc 群（75.7 mmHg）と 200 mg-sc 群（75.2 mmHg）で同程度であった。

いずれの投与群においても、52 週時の収縮期及び拡張期血圧のベースラインからの変動（平均値）は安定していた（収縮期血圧：プラセボ sc 群-1.3～0.6 mmHg、200 mg-sc 群-1.1～0.6 mmHg、拡張期血圧：プラセボ sc 群-1.0～0.6 mmHg、200 mg-sc 群-1.3～0.4 mmHg）。

BEL112341 試験の二重盲検期（52 週）におけるベースラインの体重（平均値）は、プラセボ sc 群（69.48 kg）と 200 mg-sc 群（68.64 kg）で同程度であった。いずれの投与群でも若干の増加が経時的に認められ、ベースラインから 52 週までの体重増加（平均値）は、プラセボ sc 群 0.18～0.91 kg、200 mg-sc 群 0.12～1.44 kg であった。

BEL112341 試験のオープンラベル期において、ベースラインの収縮期血圧の平均値は 118.5 mmHg で、プラセボ sc－200 mg-sc 群（118.3 mmHg）と 200 mg-sc－200 mg-sc 群（118.5 mmHg）で同程度であった。ベースラインの拡張期血圧の平均値は 75.4 mmHg で、プラセボ sc－200 mg-sc 群（75.0 mmHg）と 200 mg-sc－200 mg-sc 群（75.6 mmHg）で同程度であった。

いずれの投与群においても、ベースライン及び 24 週／終了時の収縮期及び拡張期血圧の平均値は安定していた。24 週／終了時の収縮期血圧のベースラインからの変動（平均値）は 0.8 mmHg（プラセボ sc－200 mg-sc 群 0.8 mmHg、200 mg-sc－200 mg-sc 群 0.8 mmHg）で、24 週／終了時の拡張期血圧のベースラインからの変動（平均値）は 0.1 mmHg（プラセボ sc－200 mg-sc 群 0.1 mmHg、200 mg-sc－200 mg-sc 群 0.0 mmHg）であった。

BEL112341 試験のオープンラベル期におけるベースラインの体重（平均値）は 68.91 kg で、プラセボ sc－200 mg-sc 群（69.97 kg）と 200 mg-sc－200 mg-sc 群（68.43 kg）で同程度であった。いずれの投与群でも若干の増加が経時的に認められ、ベースラインから 24 週／終了時までの体重増加（平均値）は 1.02 kg であり、プラセボ sc－200 mg-sc 群は 0.22 kg、200 mg-sc－200 mg-sc 群は 1.42 kg であった。

#### 2.7.4.4.1.2. CRD 試験

IV/SC-CRD 試験において、ベースラインの収縮期及び拡張期血圧の平均値（SD）は、プラセボ iv+sc 併合群で 119.7 mmHg（16.00）及び 75.6 mmHg（10.32）、ベリムマブ iv+sc 併合群で 118.8 mmHg（15.07）及び 75.2 mmHg（10.19）であった。収縮期及び拡張期血圧の平均値は、来院日を通して両投与群で比較的安定していた。BEL112341 試験及び IV-CRD 試験でも同様の結果であった。

よく見られた有害事象として高血圧が報告された（表 2.7.4.2-22）。IV/SC-CRD 試験における高血圧の発現割合は、プラセボ iv+sc 併合群 7.2%（69/955 例）、ベリムマブ iv+sc 併合群 5.7%（115/2014 例）であり、BEL112341 試験（プラセボ sc 群 5.0%、200 mg-sc 群 4.5%）及び IV-CRD 試験（プラセボ iv 群 8.1%、ベリムマブ iv 併合群 6.2%）と同程度であった。

IV/SC-CRD 試験におけるベースラインの体重の平均値（SD）は、プラセボ iv+sc 併合群 69.5 kg（18.67）、ベリムマブ iv+sc 併合群 69.6 kg（19.21）であり、来院日を通して両投与群で比較的安定していた。BEL112341 試験及び IV-CRD 試験でも同様の結果であった。

#### 2.7.4.4.1.3. 200339 試験

200339 試験では、バイタルサイン（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。

### 2.7.4.4.2. その他の安全性関連項目

#### 2.7.4.4.2.1. 心電図及び補正 QT 間隔（QTc）への影響

##### 2.7.4.4.2.1.1. CRD 試験

心筋組織の主な電解質チャネルを阻害しうる低分子化合物と異なり、ベリムマブは、他の高分子の生物学的製剤と同様に QTc に影響を及ぼす可能性が低いことから、他の生物学的製剤と同様に QT/QTc 評価試験は実施しなかった。

### 2.7.4.4.3. 免疫原性

ベリムマブの臨床試験で用いた免疫原性に関する測定法を 2.7.2.4.1.3.に示した。

ベリムマブの臨床開発プログラムでは、2 世代の抗薬物抗体（ADA）のアッセイの開発及びバリデーションが行われた。第 2 世代のアッセイでは、BLyS の干渉を除いたことにより、疑陽性結果が得られる確率が第 1 世代のアッセイよりも低下した。第 2 世代のアッセイは 2013 年 1 月以降に収集したデータで用いられている。第 1 世代のアッセイによって分析済みの検体は、第 2 世代のアッセイによる再分析を行わなかった。ただし、第 1 世代のアッセイによる分析が完了していなかった場合には、第 2 世代のアッセイにより分析を行い、未完了の分析結果は無効とした。

BEL112341 試験の二重盲検期において、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。ベリムマブ投与後に 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 試験のオープンラベル期の 24 週／終了時（治験薬最終投与から 1～4 週間後）にベリムマブに対して「一過性の陽性」の免疫原性を示した被験者は 1 例（0.2%）で、フォローアップ来院時（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。そのうち 1 例（プラセボ sc－200 mg-sc 群）は、オープンラベル期の 24 週／終了時に「一過性の陽性」で、フォローアップ来院時に「持続性の陽性」を示した。プラセボ sc－200 mg-sc 群の 1 例及び 200 mg-sc－200 mg-sc 群の 1 例は、24 週／終了時では陰性でフォローアップ来院時に「持続性の陽性」を示した。これら抗ベリムマブ抗体反応が陽性を示した 3 例はその後の検査においては陰性であった。

#### 2.7.4.4.4. 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 試験の二重盲検期（52 週）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。

BEL112341 試験のオープンラベル期において、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及び誤動作の報告はなかった。また、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。

#### 2.7.4.5. 特別な患者集団及び状況下における安全性

有害事象、重篤な有害事象及び注目すべき有害事象の発現割合を、IV/SC-CRD 試験のサブグループで評価し、サブグループと全体集団で臨床的に意義のある差があるかどうかを検討した。

- 内因性要因については、IV/SC-CRD 試験では年齢、性別、人種及び体重によるサブグループで評価した。BEL112341 試験では性別、年齢、体重によるサブグループの評価で 200 mg-sc 群とプラセボ sc 群の有害事象に不均衡はみられなかった。IV-CRD 試験においてもプラセボ iv 群とベリムマブ iv 併合群で不均衡はみられなかった。BEL112341 試験及び IV/SC-CRD 試験において「感染症および寄生虫症」の発現割合が、黒人－アフリカ系アメリカ人サブグループで僅かに高かったものの、人種サブグループでプラセボ群とベリムマブ群に不均衡はみられなかった。
- 外因性要因については、IV/SC-CRD 試験では地域によるサブグループで評価した。全体的に、地域別に評価した有害事象プロファイルは、BEL112341 試験及び IV/SC-CRD 試験においてプラセボ群とベリムマブ群で不均衡なく同様であった。

これらのデータに関しては、被験者数の少ないサブグループでは慎重な解釈が必要である。

#### 2.7.4.5.1. 内因性要因

性別、年齢、人種及び体重の内因性要因別の評価において、BEL112341 試験と IV/SC-CRD 試験の有害事象プロファイルは同様であった。

##### 2.7.4.5.1.1. 性別、年齢、人種及び体重

###### 2.7.4.5.1.1.1. 性別

CRD 試験では女性被験者が全体の 94.1%を占めていた。そのため、女性被験者の有害事象プロファイルは試験全体の有害事象プロファイルを反映していた。これは SLE の有病率は女性で高いとの報告と一致していた[Ward, 2004]。男性被験者数は少なく（n＝176）、性差及び性別サブグループ内での投与群間差について、意味のある結論は得られなかった。

###### 2.7.4.5.1.1.2. 年齢

CRD 試験では、年齢（65 歳以上、65 歳未満）別で有害事象の集計を行った。65 歳以上の被験者は全体の 2%未満（54/2969 例）と少なく、年齢サブグループ間及び 65 歳以上のサブグループ内での投与群間で意味のある比較はできなかった。75 歳以上の被験者は 3 例であった（2 例：ベリムマブ iv 併合群、1 例：200 mg-sc 群）。

###### 2.7.4.5.1.1.3. 人種

人種（白人、黒人ーアフリカ系アメリカ人、アジア人及びアラスカ先住民又はアメリカインディアン）及び人種グループ（黒人及びその他）の 2 つのサブグループを用いて評価した。

###### 2.7.4.5.1.1.3.1. 人種

- BEL112341 試験と IV/SC-CRD 試験のいずれにおいても、白人サブグループにおける有害事象、重篤な有害事象及び注目すべき有害事象の発現割合は、全体集団と同程度であった。SOC 別又は PT 別の有害事象は、白人サブグループのプラセボ iv+sc 併合群とベリムマブ iv+sc 併合群で差はなかった。白人サブグループでは、「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現が最も高かった。
- 黒人ーアフリカ系アメリカ人サブグループにおける有害事象（SOC）の発現割合は、BEL112341 試験と IV/SC-CRD 試験で同程度であり、IV/SC-CRD 試験の全体集団と同様であった。IV/SC-CRD 試験では、「感染症および寄生虫症」の発現割合が最も高く、プラセボ iv+sc 併合群（60.6%）よりベリムマブ iv+sc 併合群（65.8%）で若干高かった。BEL112341 試験の黒人ーアフリカ系アメリカ人サブグループにおける「感染症および寄生虫症」で、発現割合が 5%以上かつプラセボ sc 群より 200 mg-sc 群が 1%以上高かった事象（PT）は、細菌性尿路感染、インフルエンザ、外陰腟真菌感染及び細菌性気管支炎であった。インフルエンザを除いて、IV/SC-CRD 試験でも同様であった。黒人ーアフリカ系アメリカ人サブグループで「筋骨格系および結合組織障害」、「胃腸障害」及び「皮膚および皮下組織障害」に分類された有害事象の発現率が高かったが、プラセボ iv+sc 併合群とベリムマブ iv+sc 併合群で意義のある差は認められなかった。

BEL112341 試験及び IV/SC-CRD 試験において、重篤な有害事象の発現割合は全体集団より黒人ーアフリカ系アメリカ人サブグループで高かったが、プラセボ群（プラセボ sc 群 23.3%、プラセボ iv+sc 併合群 24.0%）よりベリムマブ群（200 mg-sc 群 19.6%、ベリムマブ iv+sc 併合群 19.8%）で低かった。

- アジア人サブグループにおける有害事象、重篤な有害事象及び注目すべき有害事象の発現割合は、BEL112341 試験及び IV/SC-CRD 試験において、アジア人サブグループとそれ以外の被験者とで同程度であった。プラセボ iv+sc 併合群及びベリムマブ iv+sc 併合群に大きな差はみられなかった。「感染症および寄生虫症」の発現割合が最も高かった。IV/SC-CRD 試験では、全体集団と比較してアジア人の被験者で「皮膚および皮下組織障害」に分類される有害事象の発現割合が高かったが、プラセボ iv+sc 併合群とベリムマブ iv+sc 併合群との間に意義のある差は認められなかった。
- アラスカ先住民又はアメリカインディアンサブグループにおける有害事象、重篤な有害事象及び注目すべき有害事象の発現割合は、BEL112341 試験及び IV/SC-CRD 試験において、それ以外の被験者と同程度であった。両試験ともプラセボ群及びベリムマブ群との間で大きな差は認められなかった。「感染症および寄生虫症」の発現割合が最も高かった。IV/SC-CRD 試験において、アラスカ先住民又はアメリカインディアンサブグループが全体より「感染症および寄生虫症」及び「筋骨格系および結合組織障害」の発現割合が若干低かったが、プラセボ iv+sc 併合群とベリムマブ iv+sc 併合群との間に意義のある差は認められなかった。

#### 2.7.4.5.1.1.3.2. 人種別（黒人及びその他）

- 黒人サブグループにおける有害事象、重篤な有害事象及び注目すべき有害事象を評価した結果は 2.7.4.5.1.1.3.1.の黒人ーアフリカ系アメリカ人サブグループにおける発現割合と同様の傾向であった。
- 黒人以外のサブグループは全体の 88.1%を占めるため、全体集団の有害事象プロファイルを反映していた。

#### 2.7.4.5.1.1.4. 体重

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）のいずれかのサブグループでも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。いずれのサブグループでも、体重の第 1～4 四分位数別において、「感染症および寄生虫症」に分類された有害事象の SOC の発現割合が最も高かった。注目すべき有害事象の発現割合も体重の第 1～4 四分位数別で同程度であった。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、55.05 kg 未満のサブグループにおける死亡の発現割合は、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（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]。

#### 2.7.4.5.1.2. 薬物―疾患相互作用

ベリムマブの薬物―疾患相互作用を特異的に検討する試験は実施していない。

#### 2.7.4.5.1.3. 抗 dsDNA 抗体及び補体（C3／C4）

有害事象、重篤な有害事象及び注目すべき有害事象の発現割合は、ベースラインで抗 dsDNA 抗体陽性かつ補体価（C3 低値及び／又は C4 低値 vs その他）別のサブグループと全体集団とで同様であった。いずれのサブグループにおいても、プラセボ iv+sc 併合群とベリムマブ iv+sc 併合群で明らかな差はみられなかった。SOC 別に有害事象を検討した場合、BEL112341 試験のいずれのサブグループにおいても「感染症および寄生虫症」の発現割合が最も高く、IV/SC-CRD 試験と同程度の発現割合であった。

#### 2.7.4.5.2. 外因性要因

BEL112341 試験と IV/SC-CRD 試験において、有害事象のプロファイルは地域間で全体的に同様の傾向がみられ、いずれにおいてもプラセボ群とベリムマブ群間で同様であった。

#### 2.7.4.5.2.1. 地域

地域別の評価には、米国／カナダ、米州（米国／カナダを除く）、西欧／オーストラリア／イスラエル、東欧及びアジアのサブグループで行った。そのうち、カナダ、オーストラリア、イスラエルでは被験者の登録はなかった。SOC 及び地域別の最もよく見られた有害事象を表 2.7.4.5-1 に示す。

**表 2.7.4.5-1　SOC 別及び地域別の有害事象（いずれかの群で 30%以上）：52 週（CRD 試験、ITT 集団）**

| SOC | 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 (%) |
| 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) |
| 米国及びカナダ [1] | N=258 | N=627 | N=84 | N=153 | N=342 | N=780 |
| 有害事象発現例数 | 250 (96.9) | 603 (96.2) | 78 (92.9) | 142 (92.8) | 328 (95.9) | 745 (95.5) |
| 感染症および寄生虫症 | 181 (70.2) | 473 (75.4) | 46 (54.8) | 97 (63.4) | 227 (66.4) | 570 (73.1) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 147 (57.0) | 363 (57.9) | 29 (34.5) | 53 (34.6) | 176 (51.5) | 416 (53.3) |
| 胃腸障害 | 117 (45.3) | 314 (50.1) | 31 (36.9) | 51 (33.3) | 148 (43.3) | 365 (46.8) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 105 (40.7) | 297 (47.4) | 26 (31.0) | 36 (23.5) | 131 (38.3) | 333 (42.7) |
| 神経系障害 | 103 (39.9) | 258 (41.1) | 25 (29.8) | 42 (27.5) | 128 (37.4) | 300 (38.5) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 104 (40.3) | 252 (40.2) | 18 (21.4) | 36 (23.5) | 122 (35.7) | 288 (36.9) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 92 (35.7) | 222 (35.4) | 22 (26.2) | 30 (19.6) | 114 (33.3) | 252 (32.3) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 63 (24.4) | 180 (28.7) | 18 (21.4) | 22 (14.4) | 81 (23.7) | 202 (25.9) |
| 米州（米国／カナダを除く） | N=175 | N=341 | N=57 | N=115 | N=232 | N=456 |
| 有害事象発現例数 | 156 (89.1) | 307 (90.0) | 48 (84.2) | 89 (77.4) | 204 (87.9) | 396 (86.8) |
| 感染症および寄生虫症 | 106 (60.6) | 234 (68.6) | 34 (59.6) | 58 (50.4) | 140 (60.3) | 292 (64.0) |
| 神経系障害 | 68 (38.9) | 127 (37.2) | 9 (15.8) | 21 (18.3) | 77 (33.2) | 148 (32.5) |
| 胃腸障害 | 65 (37.1) | 122 (35.8) | 12 (21.1) | 17 (14.8) | 77 (33.2) | 139 (30.5) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 60 (34.3) | 107 (31.4) | 10 (17.5) | 13 (11.3) | 70 (30.2) | 120 (26.3) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 38 (21.7) | 61 (17.9) | 6 (10.5) | 15 (13.0) | 44 (19.0) | 76 (16.7) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 32 (18.3) | 59 (17.3) | 9 (15.8) | 9 (7.8) | 41 (17.7) | 68 (14.9) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 29 (16.6) | 40 (11.7) | 11 (19.3) | 13 (11.3) | 40 (17.2) | 53 (11.6) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 21 (12.0) | 38 (11.1) | 3 (5.3) | 10 (8.7) | 24 (10.3) | 48 (10.5) |
| 西欧／イスラエル [2] | N=70 | N=147 | N=19 | N=48 | N=89 | N=195 |
| 有害事象発現例数 | 59 (84.3) | 134 (91.2) | 19 (100.0) | 44 (91.7) | 78 (87.6) | 178 (91.3) |
| 感染症および寄生虫症 | 44 (62.9) | 107 (72.8) | 16 (84.2) | 36 (75.0) | 60 (67.4) | 143 (73.3) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 27 (38.6) | 58 (39.5) | 10 (52.6) | 27 (56.3) | 37 (41.6) | 85 (43.6) |
| 胃腸障害 | 23 (32.9) | 61 (41.5) | 9 (47.4) | 24 (50.0) | 32 (36.0) | 85 (43.6) |
| 神経系障害 | 22 (31.4) | 60 (40.8) | 5 (26.3) | 18 (37.5) | 27 (30.3) | 78 (40.0) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 30 (42.9) | 54 (36.7) | 9 (47.4) | 6 (12.5) | 39 (43.8) | 60 (30.8) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 20 (28.6) | 44 (29.9) | 8 (42.1) | 18 (37.5) | 28 (31.5) | 62 (31.8) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 17 (24.3) | 33 (22.4) | 4 (21.1) | 16 (33.3) | 21 (23.6) | 49 (25.1) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 12 (17.1) | 24 (16.3) | 6 (31.6) | 4 (8.3) | 18 (20.2) | 28 (14.4) |

| SOC | 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 (%) |
| 東欧 | N=69 | N=122 | N=59 | N=129 | N=128 | N=251 |
| 有害事象発現例数 | 60 (87.0) | 102 (83.6) | 37 (62.7) | 76 (58.9) | 97 (75.8) | 178 (70.9) |
| 感染症および寄生虫症 | 43 (62.3) | 71 (58.2) | 22 (37.3) | 50 (38.8) | 65 (50.8) | 121 (48.2) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 18 (26.1) | 28 (23.0) | 7 (11.9) | 7 (5.4) | 25 (19.5) | 35 (13.9) |
| 胃腸障害 | 16 (23.2) | 23 (18.9) | 2 (3.4) | 12 (9.3) | 18 (14.1) | 35 (13.9) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 10 (14.5) | 20 (16.4) | 3 (5.1) | 15 (11.6) | 13 (10.2) | 35 (13.9) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 14 (20.3) | 24 (19.7) | 2 (3.4) | 5 (3.9) | 16 (12.5) | 29 (11.6) |
| 神経系障害 | 9 (13.0) | 21 (17.2) | 3 (5.1) | 9 (7.0) | 12 (9.4) | 30 (12.0) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 6 (8.7) | 16 (13.1) | 1 (1.7) | 7 (5.4) | 7 (5.5) | 23 (9.2) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 7 (10.1) | 17 (13.9) | 1 (1.7) | 4 (3.1) | 8 (6.3) | 21 (8.4) |
| アジア | N=103 | N=221 | N=61 | N=111 | N=164 | N=332 |
| 有害事象発現例数 | 98 (95.1) | 208 (94.1) | 54 (88.5) | 98 (88.3) | 152 (92.7) | 306 (92.2) |
| 感染症および寄生虫症 | 70 (68.0) | 150 (67.9) | 41 (67.2) | 67 (60.4) | 111 (67.7) | 217 (65.4) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 46 (44.7) | 107 (48.4) | 17 (27.9) | 18 (16.2) | 63 (38.4) | 125 (37.7) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 53 (51.5) | 82 (37.1) | 10 (16.4) | 24 (21.6) | 63 (38.4) | 106 (31.9) |
| 胃腸障害 | 39 (37.9) | 77 (34.8) | 14 (23.0) | 21 (18.9) | 53 (32.3) | 98 (29.5) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 30 (29.1) | 71 (32.1) | 5 (8.2) | 18 (16.2) | 35 (21.3) | 89 (26.8) |
| 神経系障害 | 33 (32.0) | 59 (26.7) | 11 (18.0) | 21 (18.9) | 44 (26.8) | 80 (24.1) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 32 (31.1) | 55 (24.9) | 10 (16.4) | 15 (13.5) | 42 (25.6) | 70 (21.1) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 12 (11.7) | 29 (13.1) | 7 (11.5) | 16 (14.4) | 19 (11.6) | 45 (13.6) |

Data Source: SC-ISS (CRD) Table 2.2, Table 2.38
MedDRA 17.1/J 17.1
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. BEL112341 試験ではカナダから組み入れられた被験者はいなかった。
2. BEL112341 試験ではオーストラリア又はイスラエルから組み入れられた被験者はいなかった。

- BEL112341 試験及び IV/SC-CRD 試験のいずれにおいても、米国／カナダサブグループにおける有害事象の発現割合は、全体集団と比較して、プラセボ群、ベリムマブ群ともに若干高かった。重篤な有害事象及び注目すべき有害事象の発現割合は、全体集団と同程度であった。重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群がベリムマブ群より若干高かった。「感染症および寄生虫症」の発現割合が最も高く、プラセボ群よりベリムマブ群で若干高かった。更に、「筋骨格系および結合組織障害」及び SOC「胃腸障害」の発現割合は全体集団よりも僅かに高かったが、プラセボ群とベリムマブ群で意義のある差はみられなかった。
- BEL112341 試験及び IV/SC-CRD 試験のいずれにおいても、米州（米国／カナダを除く）サブグループにおける有害事象の発現割合は、全体集団と同程度であり、プラセボ群とベリムマブ群に意義のある差はみられなかった。また、重篤な有害事象及び注目す

べき有害事象の発現割合も全体集団と同様であった。SOC 別の有害事象の発現割合は、大部分は全体集団と同様であった。「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現割合が最も高く、プラセボ群とベリムマブ群で意義のある差はみられなかった。

- BEL112341 試験において、西欧／オーストラリア／イスラエルサブグループの有害事象の発現割合は、「感染症および寄生虫症」、「筋骨格系および結合組織障害」及び「胃腸障害」において全体集団より高かったが、IV/SC-CRD 試験では、これらの SOC の発現割合は、全体集団と同様であり、プラセボ群とベリムマブ群に意義のある差はみられなかった。「感染症および寄生虫症」の発現割合が最も高かったものの、プラセボ群とベリムマブ群で意義のある差はみられなかった。BEL112341 試験及び IV/SC-CRD 試験のいずれにおいても、西欧／オーストラリア／イスラエルサブグループにおける「皮膚および皮下組織障害」の発現割合は、ベリムマブ群と比較してプラセボ群で高かった。
- BEL112341 試験及び IV/SC-CRD 試験のいずれにおいても、東欧サブグループの有害事象発の現割合は、全体集団より全体的に低かった。プラセボ群とベリムマブ群で意義のある差はみられなかった。重篤な有害事象及び注目すべき有害事象の発現割合は、非常に低くく、意義のある結論を導くことはできなかった。「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現割合が最も高かったが、プラセボ群とベリムマブ群で意義のある差はみられなかった。
- BEL112341 試験及び IV/SC-CRD 試験のいずれにおいても、アジアサブグループの有害事象発現割合は、全体集団と同様であった。プラセボ群とベリムマブ群で意義のある差はみられなかった。重篤な有害事象及び注目すべき有害事象の発現割合は、全体集団と同様であった。SOC の大部分の発現割合は、全体集団と同程度であった。「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現割合が最も高かったが、プラセボ群とベリムマブ群で意義のある差はみられなかった。

#### 2.7.4.5.3. 薬物相互作用

ベリムマブは高分子化合物であり、チトクローム P450 ファミリーの酵素群による代謝を受けないと考えられる。そのため、ベリムマブの薬物動態に及ぼす薬物相互作用を検討する試験は実施しなかった。また、ベリムマブは特異性の高いモノクローナル抗体であるため、薬力学的薬物相互作用の可能性を検討する試験についても実施しなかった。

薬物相互作用試験は実施しなかったが、BEL112341 試験では SLE の標準治療にベリムマブを併用投与したときの評価を行った。これらの試験では、被験者はベリムマブ又はプラセボの投与に加えてステロイド、抗マラリア薬、その他の免疫抑制剤（例：メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチル、アザチオプリン）、NSAID、アスピリン、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン）等の様々な種類の薬剤の併用投与を受けた。母集団薬物動態解析で、薬物動態（PK）パラメータの推定値に対するこれらの併用薬の影響を検討した結果、ベリムマブの PK に顕著な影響は認められなかった（2.7.2.3.1.7.）。

### 2.7.4.5.3.1. ワクチン接種に対する影響

ベリムマブのワクチン接種に対する影響を BEL110751 試験のサブ試験として解析した。本調査では、破傷風、肺炎球菌及びインフルエンザの予防ワクチンについて検討した。限定的なデータではあるが、ベリムマブの投与が抗体価に大きな変化を引き起こすことはなく、変化があったとしても投与群を通して同様であることが示された。更に、試験前のワクチン接種による防御免疫反応の持続性にベリムマブの投与は影響を及ぼさなかった。

また、SLE 患者を対象としてベリムマブが 23 価肺炎球菌ワクチンに対する内因性の反応を減弱させるかどうかを評価するために、多施設共同、無作為化、オープンラベル、第 IV 相の BEL115470 試験を実施した。この試験ではベリムマブ投与開始前（Early cohort）又は投与開始から 24 週間後（Late cohort）に 23 価肺炎球菌ワクチンを接種した場合の反応を比較した。肺炎球菌ワクチンに免疫応答を示した被験者の割合を図 2.7.4.5-1 に示す。1 種類以上の血清型で陽性反応が得られた被験者の割合は Early cohort（32/33 例、97.0%）と Late cohort（40/41 例、97.6%）で差は見られなかった。より広範な反応が得られた被験者（血清型 2 種類以上～10 種類以上）の割合では、Early cohort と Late cohort でわずかな差が見られたのみであった。23 種類の血清型のうち 10 種類以上で陽性免疫反応が得られた被験者の割合は Early cohort、Late cohort ともに 85%を超えていた。この結果から、ベリムマブを投与している患者に肺炎球菌ワクチンを接種しても、効果が減弱する懸念はないと考えられる。

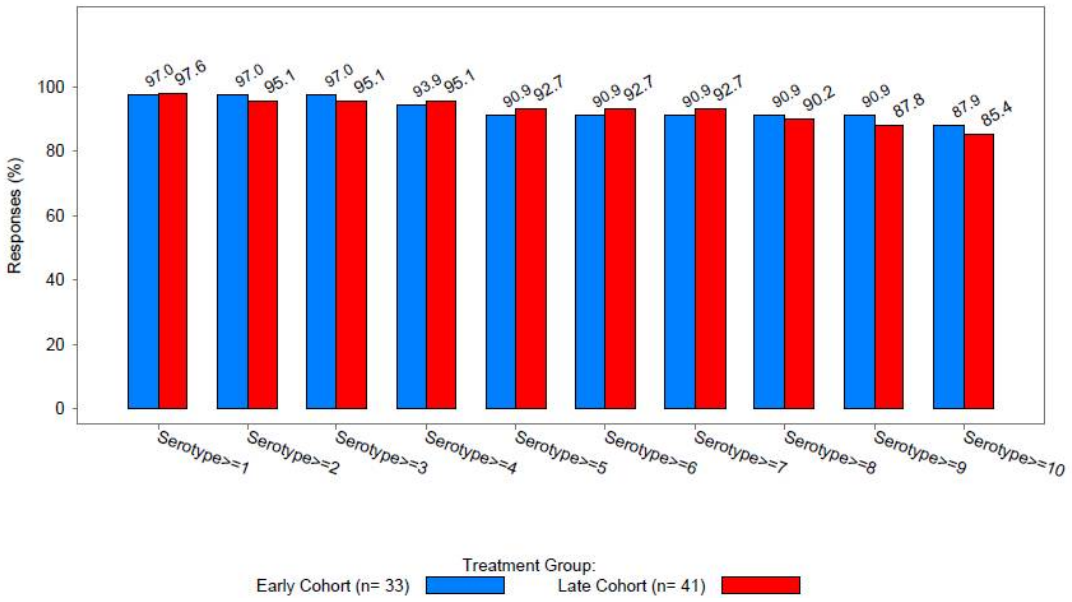



**図 2.7.4.5-1 肺炎球菌ワクチンに免疫応答を示した被験者の割合（As-treated 集団）（BEL115470 試験）**

Data Source: BEL115470 Figure 2.3
Early cohort：ベリムマブ投与前にワクチン接種、Late cohort：ベリムマブ投与開始 24 週間後にワクチン接種

### 2.7.4.5.4. 妊娠及び授乳時の使用

サルを用いたベリムマブの非臨床試験では、最大用量 150 mg/kg-iv の隔週 1 回投与、最大 21 週間投与において母体毒性、胚・胎児毒性及び催奇形性は確認されなかった

（2.6.6.6.3.）。投与に関連する所見としては、母動物及び出生児において予測されたB細胞の可逆的な減少が、出生児においてIgMの可逆的な減少が認められたのみであった。B細胞数は、ベリムマブ投与終了後、母動物ではおおよそ分娩後1年、出生児では生後3ヵ月までには回復した。子宮内でベリムマブの曝露を受けた出生児のIgM値は、生後6ヵ月までには回復した。サルにおいて、ベリムマブの胎盤通過性及び乳汁移行性が確認されたが、ヒト乳汁中に移行するかは不明である。ヒトIgGはヒト乳汁中に存在するものの、公表データでは、新生児及び乳児が乳汁を摂取することによって、これらの母体抗体が臨床的意義のある程度まで血中へ吸収されることはないことが示唆されている[Van de Perre, 2003]。

臨床試験及び自発報告において、ベリムマブを投与された患者の妊娠が報告されている。ベリムマブの臨床試験では妊娠した女性を除外し、被験者はベリムマブ投与開始1ヵ月前から投与終了後8週間まで避妊することが規定されていた。臨床試験への組入れ後に妊娠した被験者は治験薬の投与を中止するよう規定していた。妊娠可能な女性に対しては、ベリムマブの投与期間中及び投与終了から最低4ヵ月間は妊娠を避けるよう指導すること。

症例報告からは妊婦への投与に関して新たな重要な安全性情報は報告されていない。現時点で先天異常等の傾向は認められていないが、このような比較的稀な転帰に関して意義のある結論が得られるほどの妊婦への投与経験はない。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。本調査では皮下投与を受けた患者のデータも同様に収集する予定である。

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表 2.7.4.5-2 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。妊娠の検索はSMQ「妊娠と新生児のトピック」に基づき行い、安全性データベースを用いて妊娠したすべての患者を含めた。60歳以上の女性と成人男性（パートナーの妊娠が報告された場合を除く）は対象から除外した。

2016年3月8日時点で、製造販売後調査で125件の妊娠が報告されている。このうち40件（32%）が生児出生と報告された。妊娠の転帰の情報が得られた63件（中絶を除く）のうち22件（35%）が胎児消失（死産又は流産）と報告された。また、生児出生40件のうち4件（10%）で先天異常が認められた。臨床試験でベリムマブ又は盲検治験薬を投与された被験者では、妊娠の転帰の情報が得られた96件（中絶を除く）のうち33件（34%）が胎児消失と報告された。これらの値はSLE患者での背景推定値（4～43%）[Andrade, 2008; Clowse, 2005; Rahman, 1998; Yan Yuen, 2008]と一致していた。生児出生は62件であり、このうち4件（6.5%）で先天異常が認められた。この値はSLE集団における先天異常発生率（7.1%）[Nili, 2013]よりもわずかに低かった。

## 表 2.7.4.5-2　臨床試験、自発報告、製造販売後調査、BPR における妊娠の転帰 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ

| 転帰[1] | 静脈内投与対照試験（完了）二重盲検期[2] | | 皮下投与対照試験（完了）二重盲検期[2] | | 静脈内投与オープンラベル試験（完了又は継続中） | 皮下投与オープンラベル試験（完了又は継続中） | 静脈内投与盲検試験（継続中） | BPR | その他[3] | 合計 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ベリムマブ | プラセボ | ベリムマブ | プラセボ | ベリムマブ | ベリムマブ | 盲検下 | ベリムマブ | ベリムマブ | ベリムマブ | ベリムマブ+盲検下 | プラセボ |
| 妊娠件数 | 41 | 7 | 8 | 3 | 70 | 10 | 45 | 24 | 101 | 254 | 299[6] | 10 |
| 追跡不能又は不明 | 6 | 1 | 1 | 1 | 4 | 1 | 1 | 1 | 32 | 45 | 46 | 2 |
| 妊娠中 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 0 | 11 | 2 | 21 | 27 | 38 | 0 |
| 妊娠の転帰の情報あり | 35 | 6 | 7 | 2 | 62 | 9 | 33 | 21 | 48 | 182 | 215 | 8 |
| 中絶、先天性異常なし | 18 | 2 | 0 | 1 | 20 | 4 | 8 | 1 | 5 | 48 | 56 | 3 |
| 中絶、先天性異常あり | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 中絶以外 | 17 | 4 | 7 | 1 | 42 | 5 | 25 | 20 | 43 | 134 | 159 | 5 |
| 子宮外妊娠 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1[5] | 0 | 1[5] | 1[5] | 2[5] | 0 |
| 流産（22 週未満）、先天性異常なし | 7 | 3 | 2 | 0 | 11 | 0 | 8 | 3 | 19 | 42 | 50 | 3 |
| 流産（22 週未満）、先天性異常あり | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| 死産、先天性異常なし | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 | 3 | 1 |
| 胎児消失率（流産又は死産）, n/n (%) | 8/17 (47.06) | 4/4 (100.00) | 2/7 (28.57) | 0/1 (0.00) | 11/42 (26.19) | 0/5 (0.00) | 12/25 (48.00) | 3/20 (15.00) | 19/43 (44.19) | 43/134 (32.09) | 55/159 (34.59) | 4/5 (80.00) |
| 生児出生（出生児） | 9 | 0 | 5 | 1 | 31 | 5 | 12 | 17 | 23 | 90 | 102 | 1 |
| 先天性異常なし | 8 | 0 | 5 | 1 | 29 | 4 | 12 | 13 | 23 | 82 | 94 | 1 |
| 先天性異常あり | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 | 4 | 0 | 8 | 8 | 0 |
| 生児での先天性異常発生率[4], n/n (%) | 1/9 (11.11) | 0 | 0/5 (0.00) | 0/1 (0.00) | 2/31 (6.45) | 1/5 (20.00) | 0/12 (0.00) | 4/17 (23.53) | 0/23 (0.00) | 8/90 (8.89) | 8/102 (7.84) | 0/1 (0.00) |

1. 卵子提供者、パートナーの妊娠（4 例）は含まない。
2. 静脈内投与の BEL113750 試験、皮下投与の BEL112341 試験の二重盲検期を含む。
3. 自発報告、BPR 以外の製造販売後調査からの報告を含む。
4. 出産前の場合を除く。先天性心臓欠陥は先天異常ではなく抗 Ro 抗体及び／又は抗 La 抗体に起因すると考えられる。染色体 11/13 の不均衡型転座、ダンディー・ウォーカー症候群、両側性の腎腫大、肺動脈弁狭窄症、軽度のエブスタイン奇形、両側性の内反尖足、心室中隔欠損が含まれる。
5. 子宮外妊娠は流産又は死産には含めなかった。
6. 299 例のうち 254 例がベリムマブ（ベリムマブの列にも含まれている）、45 例が盲検下である。

#### 2.7.4.5.5. 過量投与

生殖発生毒性試験では 150 mg/kg-iv までのベリムマブをサルに投与した結果、悪影響は認められず、SLE の臨床試験において検討された最高用量（28 日毎に 10 mg/kg-iv 投与、Day 14 の負荷投与を含む）に対し、十分な安全域が担保されている（2.4.4.）。

ベリムマブの最大耐量は得られていない。静脈内投与の第 I 相用量漸増試験（LBSL01 試験）では最大 20 mg/kg を 2 回投与したが、被験者に用量制限毒性は確認されなかった（2.7.4.2.1.7.1.3.）。また、20 mg/kg 投与を 1 mg/kg、4 mg/kg 又は 10 mg/kg 投与と比較したとき、副作用の発現割合又は重症度の上昇は認められなかった。

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

#### 2.7.4.5.6. 薬物乱用

化合物の種類（完全なヒトモノクローナル抗体）から、ベリムマブの乱用の可能性が問題となるとは考えられない。

#### 2.7.4.5.7. 離脱症状及び反跳現象

ベリムマブは消失半減期が長いため（母集団薬物動態解析では 1 mg/kg 静脈内投与で 12.5 日、10 mg/kg 静脈内投与で 19.4 日[Struemper, 2013]）、長期継続投与試験に移行しなかった被験者では治験薬投与中止 4 週後及び 8 週後に追跡調査を実施した。IV-CRD 試験では、臨床試験の追跡調査期間には治験薬投与中止による有害事象の発現割合又は重症度の上昇は見られなかった。治療期に認められなかった新たな有害事象の発現は示唆されなかった。追跡調査期間又は最終連絡時点に報告された有害事象は、ベリムマブ iv 群に無作為化された被験者とプラセボ iv 群に無作為化された被験者で同様であった。いくつかの試験では、追跡調査期間の有害事象の発現割合はベリムマブ iv 群よりもプラセボ iv 群で高かった。したがって、ベリムマブ投与後に離脱症状や疾患重症度の悪化は確認されなかった。

休薬及び反跳現象を評価するために BEL116027 試験を実施中である。BEL116027 試験はベリムマブ 10 mg/kg 静脈内投与に加えて標準治療の投与を受けている、疾患活動性の低い SLE の被験者を対象とした 52 週間のオープンラベル、非無作為試験である。ベリムマブを 24 週間休薬した後に再開し、28 週間投与したときの有効性を、ベリムマブを休薬せずに 52 週間連続で投与したときと比較して評価する。本試験は休薬群（50 例）、投与継続群（50 例）及び長期中止群（35 例）で構成される。2016 年 3 月 8 日現在、13 件の重篤な有害事象が報告されている。これらの重篤な有害事象のレビューからは、ベリムマブの既知の安全性プロファイルとの違いは示唆されていない。

#### 2.7.4.5.8. 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対するベリムマブの影響を調査する試験は実施されていない。ベリムマブの薬理作用又は副作用プロファイルからこれらの活動への有害作用は予測されていない。

### 2.7.4.6. 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。

## 2.7.5. 参考文献

Alarcón GS, McGwin G Jr, Bastian HM, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. VII [correction of VIII]. Predictors of early mortality in the LUMINA cohort. LUMINA Study Group. Arthritis Rheum. 2001 Apr;45(2):191-202.

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.

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.

BENLYSTA Summary of Product Characteristics. GlaxoSmithKline; May 2014.

Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. Arthritis Rheum. 1992 Jun;35(6):630-40.

Cai WW, Fiscella M, Chen C, et al. Bioavailability, pharmacokinetics, and safety of belimumab administered subcutaneously in healthy subjects. Clinical Pharmacology in Drug Development. 2013;2(4):349-57.

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

Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. Medicine (Baltimore). 2003 Sep;82(5):299-308.

Cervera R, Abarca-Costalago M, Abramovicz D, et al. Systemic lupus erythematosus in Europe at the change of the millennium: lessons from the "Euro-Lupus Project". Autoimmun Rev. 2006 Mar;5(3):180-6.

Cervera R, Khamashta MA, Hughes GR. The Euro-lupus project: epidemiology of systemic lupus erythematosus in Europe. Lupus. 2009 Sep;18(10):869-74.

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

Crow MK. Developments in the clinical understanding of lupus. Arthritis Res Ther.2009;11(5):245.

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

Deurenberg P, Deurenberg-Yap M. Differences in body-composition assumptions across ethnic groups: practical consequences. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2001 Sep;4(5):377-83.

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

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.

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.

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

Isenberg DA, Gordon C; BILAG Group. British Isles Lupus Assessment Group. From BILAG to BLIPS－disease activity assessment in lupus past, present and future. Lupus. 2000;9(9):651-4.

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

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

Mok CC, Lau CS. Lupus in Hong Kong Chinese. Lupus. 2003;12(9):717-22.

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.

Morgan, ET. Impact of infectious and inflammatory disease on cytochrome P450-mediated drug metabolism and pharmacokinetics. Clin Pharmacol Ther. 2009;85(4):434-8.

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

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.

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.

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

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.

Shida Y, Takahashi N, Sakamoto T, et al. The pharmacokinetics and safety profiles of belimumab after single subcutaneous and intravenous doses in healthy Japanese volunteers. J Clin Pharm Ther. 2014 Feb;39(1):97-101.

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.

Struemper H, Murtaugh T, Gilbert J, et al. Relative Bioavailability of a Single Dose of Belimumab Administered Subcutaneously by Prefilled Syringe or Autoinjector in Healthy Subjects. Clin Pharmacol Drug Dev. 2016;5(3):208-15.

Terrier B, Amoura Z, Ravaud P, et al. Safety and efficacy of Rituximab in systemic lupus erythematosus: results from 136 patients from the French AutoImmunity and Rituximab registry. Arthritis Rheum. 2010 Aug;62(8):2458-66.

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

Van de Perre P. Transfer of antibody via mother's milk. Vaccine. 2003 Jul 28;21(24):3374-6.

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.

Vargas HM, Bass AS, Breidenbach A, Feldman HS, Gintant GA, Harmer AR, et al. Scientific review and recommendations on preclinical cardiovascular safety evaluation of biologics. J Pharmacol Toxicol Methods. 2008;58(2):72-6.

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.

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

Ward MM. Prevalence of physician-diagnosed systemic lupus erythematosus in the United States: results from the third national health and nutrition examination survey. J Womens Health (Larchmt). 2004 Jul-Aug;13(6):713-8.

Wells GA, Tugwell P, Kraag GR, et al. Minimum important difference between patients with rheumatoid arthritis: the patient's perspective. J Rheumatol. 1993;20(3):557-60.

WHO expert consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. Lancet. 2004 Jan 10;363(9403):157-63.

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.