

審査報告書

令和元年8月5日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名] ベンリスタ点滴静注用 120 mg、同点滴静注用 400 mg
[一般名] ベリムマブ（遺伝子組換え）
[申請者] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 平成30年11月29日
[剤形・含量] 1バイアル中にベリムマブ（遺伝子組換え）136 mg¹⁾ 又は 432 mg²⁾ を含有する用時溶解注射剤
[申請区分] 医療用医薬品（6）新用量医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、小児における本品目の既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデスに対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデス

(変更なし)

[用法及び用量]

通常、成人及び5歳以上の小児にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1回 10 mg/kg を初回、2週後、4週後に点滴静注し、以後4週間の間隔で投与する。

(下線部追加)

¹⁾ 日本薬局方注射用水 1.5 mL で溶解した全量約 1.7 mL のうち、ベリムマブ（遺伝子組換え）120 mg を含む注射液 1.5 mL を採取可能となるよう設計されており、調製時の損失を考慮し過量充填されている。

²⁾ 日本薬局方注射用水 4.8 mL で溶解した全量約 5.4 mL のうち、ベリムマブ（遺伝子組換え）400 mg を含む注射液 5.0 mL を採取可能となるよう設計されており、調製時の損失を考慮し過量充填されている。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

令和元年 7 月 19 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ベンリスタ点滴静注用 120 mg、同点滴静注用 400 mg
[一般名] ベリムマブ（遺伝子組換え）
[申請者] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 11 月 29 日
[剤形・含量] 1 バイアル中にベリムマブ（遺伝子組換え）136 mg³⁾ 又は 432 mg⁴⁾ を含有する用時溶解注射剤

[申請時の効能・効果]

既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデス

(変更なし)

[申請時の用法・用量]

通常、成人及び5歳以上の小児にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1 回 10 mg/kg を初回、2 週後、4 週後に点滴静注し、以後 4 週間の間隔で投与する。

(下線部追加)

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	6
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	18
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	18
10. その他	18

³⁾ 日本薬局方注射用水 1.5 mL で溶解した全量約 1.7 mL のうち、ベリムマブ（遺伝子組換え）120 mg を含む注射液 1.5 mL を採取可能となるよう設計されており、調製時の損失を考慮し過量充填されている。

⁴⁾ 日本薬局方注射用水 4.8 mL で溶解した全量約 5.4 mL のうち、ベリムマブ（遺伝子組換え）400 mg を含む注射液 5.0 mL を採取可能となるよう設計されており、調製時の損失を考慮し過量充填されている。

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

「ベンリスタ点滴静注用 120 mg 及び同点滴静注用 400 mg」（以下、「本剤」）の有効成分であるベリムマブ（遺伝子組換え）は、Human Genome Science 社（現 GlaxoSmithKline 社）により創製された可溶性 B リンパ球刺激因子（BLyS）に対するモノクローナル抗体である。本邦において、本剤は 2017 年 9 月に既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデス（SLE）を効能・効果として承認されている。

SLE は免疫複合体の組織沈着に起因する組織障害をはじめとした多彩な全身性炎症性病変を特徴とする、慢性の自己免疫疾患である（公益財団法人難病医学研究財団/難病情報センター；<http://www.nanbyou.or.jp/entry/215>（最終確認日：2019 年 7 月 19 日）、Harrison's internal medicine: 18th edition. The McGraw-Hill Companies, Inc; 2012. p2724-35 等）。好発年齢は 15～40 歳で、その約 10～20% が 20 歳までに発症するとの報告があり（Int J Rheum Dis 2015; 18: 182-91 等）、本邦における小児 SLE の有病率は、10 万人当たり 3.9～5.6 と推定されている（小児科臨床 2009; 62: 1959-71、腎と透析 2014; 76: 60-4.）。

小児 SLE に対する治療の中心は成人と同様、ステロイド療法であり、ステロイド抵抗性の場合やステロイドによる重篤な副作用が認められる場合には免疫抑制薬の投与が考慮されている。小児 SLE 患者は成人と比べて疾患活動性が高く、ステロイドや免疫抑制剤の累積投与量の増加は臓器障害の増加と発生の早期化の一因につながる可能性があり、標準治療で疾患を十分に管理できない小児 SLE 患者に対する新たな治療選択肢が期待されている。

本邦において、本剤の小児 SLE に対する臨床開発は 20 年 月より開始され、今般、国際共同臨床試験の成績に基づき用法・用量の変更に係る製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

海外において本剤は、標準治療を受けている活動性 SLE に関する治療薬として、2019 年 7 月現在、成人に対し、米国、欧州を含む 70 以上の国又は地域で承認されている。また、5 歳以上の小児に対して、欧州では 2019 年 7 月現在審査中であり、米国では 2019 年 4 月に承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「非臨床薬物動態に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

申請者は、本薬を 5 歳以上の小児 SLE 患者に投与したときの安全性について、成人 SLE に対する承認申請時に提出された毒性試験に関する以下の成績から、以下のように説明している。

- 成熟カニクイザルを用いた最長 6 カ月までの反復静脈内投与毒性試験において、本薬の薬理作用に関連する B 細胞数の減少及びリンパ組織の小型化を除き、本薬投与に関連する所見は認められなかった。

- カニクイザルを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、出生児に小児 SLE 患者の臨床曝露量を上回る本薬の曝露が一定期間認められたが、可逆的な末梢血中 B 細胞数減少及び血清中 IgM の低値を除き、本薬投与に関連した所見は認められなかった。

幼若動物を用いた新たな毒性試験は実施していないものの、カニクイザルを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験における出生児では本薬が曝露されていたことから、当該試験成績を以て小児 SLE 患者に本薬を投与したときの安全性については考察可能と判断した。また、成熟動物と幼若動物で毒性プロファイルに明らかな差はないと考えられ、小児 SLE 患者に予期しない重篤な副作用が発現する可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血清中本薬濃度、ADA 及び中和抗体は免疫学的電気化学発光法（定量下限：それぞれ 100 ng/mL、0.1 µg/mL 及び 0.39 µg/mL）により測定された。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、小児 SLE 患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (BEL114055 試験 [CTD 5.3.5.1])、参考資料として、母集団薬物動態解析の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、本剤の投与量はベリムマブ（遺伝子組換え）としての用量を記載し、薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で示す。

6.2.1 患者における検討

6.2.1.1 国際共同第 II 相試験 (CTD5.3.5.1 : BEL114055 試験 (パート A) [2012 年 9 月～2018 年 1 月])

小児 SLE 患者（薬物動態解析対象例：5～11 歳 10 例、12～17 歳 43 例 [うち日本人は 1 歳、1 歳各 1 例]）を対象とした国際共同第 II 相試験（7.1 参照）において、本剤 10 mg/kg を 0、2、4 週、以後 4 週間隔で 52 週間反復静脈内投与したときの血清中本薬トラフ濃度の推移は、表 1 のとおりであった。いずれの患者においても ADA は検出されなかった。

表 1 本剤 10 mg/kg 反復静脈内投与時の血清中本薬トラフ濃度 (µg/mL)

対象 (例数)	2 週時	4 週時	8 週時	52 週時
5-11 歳 (10)	79.14±61.001 (9)	83.37±43.352 (10)	55.71±30.730 (10)	53.40±32.846 (9)
12-17 歳 (43)	77.37±34.525 (41)	121.63±63.371 (43)	65.89±39.256 (40)	72.16±41.348 (33)
日本人 1 歳	93.65	131.77	94.40	76.78
日本人 1 歳	54.99	110.89	76.12	46.98

6.2.2 母集団薬物動態解析 (CTD5.3.3.5)

小児 SLE 患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (BEL114055 試験) から得られた血清中本薬濃度データ (53 例、560 測定点) を用いて、非線形混合効果モデルによる母集団薬物動態解析 (NONMEM version 7.3) が実施された。

1次消失過程を有する線形2-コンパートメントモデルが基本モデルとされ、検討の結果、中央コンパートメントの分布容積に対してはベースラインの白血球数及びベースラインのIgG、尿蛋白及びCLに対しては推定糸球体ろ過量がそれぞれ共変量として選択され、最終モデルとされた。

最終モデルから推定された本剤の母集団薬物動態パラメータ（相対標準誤差（%））は、CL：158（3.62）mL/day、V1：1927（3.97）mL、Q：701（18.6）mL/day、V2：1622（15.2）mLであった。また、最終モデルから推定された定常状態における本剤の薬物動態パラメータは表2のとおりであった。

表2 本剤10 mg/kg 静脈内投与時の定常状態における薬物動態パラメータ（推定値）

対象（例数）	C _{max} (µg/mL)	C _{min} (µg/mL)	AUC _{0-τ} (day・µg/mL)	t _{1/2β} (day)	CL (mL/day)	V _{ss} (mL)
5-11 歳（10）	305 [267, 350]	42 [30, 60]	2,569 [1,992, 3,314]	16.1 [13.4, 19.3]	119 [97, 145]	2,542 [1,921, 3,365]
12-17 歳（43）	317 [288, 350]	52 [43, 63]	3,126 [2,765, 3,533]	16.4 [14.7, 18.3]	169 [151, 190]	3,798 [3,425, 4,212]

幾何平均値 [95%信頼区間]

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 小児の用法・用量について

申請者は、小児 SLE 患者の薬物動態について、以下のとおり説明している。

小児及び成人の母集団薬物動態解析での最終モデルから推定された SLE 患者の定常状態における本剤の薬物動態パラメータは表3のとおりであった。

表3 本剤10 mg/kg 静脈内投与時の定常状態における薬物動態パラメータ（推定値）

対象（例数）	C _{max} (µg/mL)	C _{min} (µg/mL)	AUC _{0-τ} (day・µg/mL)	t _{1/2β} (day)	CL (mL/day)	V _{ss} (mL)
5-11 歳（10） ^{a) d)}	305 [267, 350]	42 [30, 60]	2,569 [1,992, 3,314]	16.1 [13.4, 19.3]	119 [97, 145]	2,542 [1,921, 3,365]
12-17 歳（43） ^{a) d)}	317 [288, 350]	52 [43, 63]	3,126 [2,765, 3,533]	16.4 [14.7, 18.3]	169 [151, 190]	3,798 [3,425, 4,212]
日本人 1■歳 ^{a)}	312	70	3,576	18.8	108	2,823
日本人 1■歳 ^{a)}	279	56	2,921	18.6	141	3,569
外国人成人（563） ^{b)}	308 [303, 314]	46.2 [44.2, 48.3]	2,809 [2,731, 2,888]	18.1 [17.7, 18.5]	232 [226.3, 238.8]	5,241 [5,186, 5,296]
日本人成人（39） ^{c)}	275 [265, 285]	48.2 [43.3, 53.6]	2,660 [2,495, 2,835]	20.3 [19.0, 21.7]	201 [186, 218]	5,138 [5,022, 5,258]

幾何平均値 [95%信頼区間]

a) BEL114055 試験、b) BEL110751 及び BEL110752 試験、c) BEL113750 試験

d) 日本人を含む

BEL114055 試験において、小児全体集団と個々の日本人小児 SLE 患者の薬物動態パラメータに顕著な差は認められず、日本人成人と外国人成人の SLE 患者の薬物動態にも明らかな民族差は認められていない（平成29年8月30日付 初回申請時審査報告書参照）ことも踏まえると、小児においても民族による用量調節は不要と考えられた。

また、定常状態における曝露量（C_{max}、C_{min}、AUC_{0-τ}）の95%信頼区間は小児の各年齢集団と全体集団及び成人の間でほぼ重複していること、小児 SLE 患者での母集団薬物動態解析で年齢は共変量として選択されておらず、体重当たりの投与により年齢は本剤の薬物動態に有意な影響を及ぼさないと考えられることを踏まえると、小児 SLE 患者に対して本剤を静脈内投与する際の用法・用量を成人と同一とすることが適切と判断した。

機構は、申請者の説明を了承し、用法・用量の設定について、薬物動態の観点から特段の問題は示唆されていないと考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 4 に示す試験成績が提出された。

表 4 提出された評価資料

実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
国際共同	BEL114055 試験 (パート A)	II	既存治療で効果不十分な小児 SLE 患者	①本剤 10 mg/kg : 53 ②プラセボ : 40	4 週目までは 2 週間隔、以降 4 週間隔で点滴静脈内投与	有効性 安全性

7.1 国際共同第 II 相試験 (CTD5.3.5.1 : BEL114055 試験 (パート A) [2012 年 9 月～2018 年 1 月])

SLE の標準治療を施行されているにも拘わらず疾患活動性を有する 5～17 歳の小児 SLE 患者⁵⁾ (目標例数 100 例⁶⁾ [本剤群 58 例、プラセボ群 42 例]) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験がスペイン、ペルー、米国、日本等の 10 の国又は地域で実施された。

本試験は、52 週間の二重盲検期 (パート A)、パート A を完了した患者を対象とした非盲検継続投与期 (パート B)、及びパート A 又はパート B を中止した患者を対象とした追跡調査期 (パート C) で構成された。パート A は以下の 3 つのコホートから構成された⁷⁾。

- ・コホート 1 : 12～17 歳の高年齢層患者 (12 例) を本剤群又はプラセボ群に 5:1 の比で無作為化
- ・コホート 2 : 5～11 歳の低年齢層患者 (10 例以上) を本剤群又はプラセボ群に 5:1 の比で無作為化
- ・コホート 3 : 5～17 歳の患者 (48 例以上) を本剤群又はプラセボ群に 1:1 の比で無作為化⁸⁾

用法・用量は、SLE 治療薬併用下で、パート A では本剤 10 mg/kg 又はプラセボを 0、2、4 週、以後 4 週間隔で 52 週間静脈内投与することとされ、パート B では本剤 10 mg/kg を非盲検下で最大 10 年間、静脈内投与することとされた。パート A の治験薬投与開始前からの標準治療の併用は、規定の範囲内で追加又は中止、用量変更が可能とされた⁹⁾。

無作為化された 93 例全例で治験薬が 1 回以上投与され (本剤群 53 例、プラセボ群 40 例)、ITT 集団とされ、ITT 集団が有効性及び安全性解析対象集団とされた。パート A における中止例は、本剤群 15.1%

⁵⁾ 主な選択基準 : ①スクリーニング時の SELENA SLEDAI スコア 6 点以上、②自己抗体検査で陽性判定 2 回 (抗核抗体力価 80 倍以上又は抗 dsDNA 抗体 30 IU/mL 以上) ③治験薬投与開始日 30 日以上前から SLE 治療薬 (ステロイド [単独投与の場合 : prednisone 換算 0.1～0.5 mg/kg/日、併用投与の場合 : prednisone 換算 0.5 mg/kg/日以下]、抗マラリア薬、NSAIDs、免疫抑制剤又は免疫調整剤 (MTX、アザチオプリン、レフルノミド、MMF、カルシニューリン阻害剤、シロリムス、シクロホスファミド経口剤、6-メルカプトプリン、サリドマイド等)) を単独又は併用で一定量継続して使用、④腎代替療法が必要な腎炎又は推定糸球体濾過量が 30 mL/min 未満の腎炎を含む急性期治療を必要とする重症ループス腎炎又は急性ループス腎炎、治療を要する CNS ループスの合併なし、⑤ACR の SLE 分類基準 (1997 年) 11 項目中 4 項目以上を満たす SLE 患者。

⁶⁾ 治験実施中に例数確保が困難な状況となったことから、2017 年 1 月時点の組入れ実績を考慮し、目標例数を 70 例以上に変更した。

⁷⁾ 患者は、コホート 1 の薬物動態解析終了後にコホート 2 及びコホート 3 の高年齢層に、コホート 2 の薬物動態解析終了後にコホート 3 の低年齢層にそれぞれ組み入れられる試験デザインであった。

⁸⁾ スクリーニング時の SELENA SLEDAI スコア (12 点以下 vs 13 点以上) 及び年齢 (5～11 歳 vs 12 歳～17 歳) で層別割付けされたが、5～11 歳の患者のコホート 3 への登録開始前に試験全体の組入れ目標例数が達成されたため、5～11 歳の患者はコホート 3 に組み入れられなかった。

⁹⁾ ステロイド (全身投与の総投与量 [1 日平均投与量] として) : 24 週まで用量変更可能。ただし 24 週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) に戻し、24 週以降、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) は禁止 (SLE 治療以外の目的での短期間高用量投与は可)。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禁止。また、SLE 疾患活動性の改善が少なくとも 4 週間認められる患者は、24 週以降、治験医師の判断で 7.5 mg/日以下を目標に減量することができる。

抗マラリア薬 : 16 週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) は禁止。

免疫抑制薬・免疫調整薬 : 治験薬投与開始以降の新たな開始、16 週以降の増量 (ベースライン又は 16 週時のいずれか高い用量を超える) は禁止。

NSAIDs 及びアスピリン : 44 週以降の開始、又は 7 日間以上の使用を新たに開始すること (アスピリンは 1,000 mg/日を超える場合のみ) は禁止。

その他 : 静注免疫グロブリン、他の生物製剤、シクロホスファミド静注剤、血漿交換の併用は禁止。

(8/53 例)、プラセボ群 22.5% (9/40 例) に認められ、主な中止理由は有害事象 (本剤群 5.7% [3/53 例]、プラセボ群 12.5% [5/40 例]) 等であった。

ITT 集団のうち、日本人部分集団は 6 例 (本剤群 2 例、プラセボ群 4 例) であり、全例がパート A を終了し、パート B に移行した。

有効性の主要評価項目である投与 52 週後 SRI レスポンダー率 (定義は「10.その他」参照) は表 5 のとおりであった。また、日本人部分集団における成績は表 6 のとおりであった。

表 5 投与 52 週後 SRI レスポンダー率 (ITT 集団、DO/TF=NR¹⁰⁾)

	本剤群 (53 例)	プラセボ群 (40 例)	プラセボ群とのオ ッズ比 ^{b)} [95%CI]
SRI レスポンダー率	52.8 (28/53)	43.6 (17/39) ^{a)}	1.49 [0.64, 3.46]
要素別			
SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善	54.7 (29/53)	43.6 (17/39) ^{a)}	1.62 [0.69, 3.78]
PGA の悪化なし	75.5 (40/53)	66.7 (26/39) ^{a)}	1.70 [0.66, 4.39]
BILAG で 1A/2B の悪化なし	73.6 (39/53)	61.5 (24/39) ^{a)}	1.96 [0.77, 4.97]

% (例数)

a) プラセボ群の 1 例はベースライン時の SLENA SLEDAI が未評価のため、評価に含めなかった。

b) 投与群、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア (12 点以下 vs 13 点以上)、年齢 (5~11 歳 vs 12 歳~17 歳) を共変量としたロジスティック回帰モデル。「PGA の悪化なし」には共変量にベースラインの PGA スコアを加えた。「BILAG で 1A/2B の悪化なし」には共変量にベースラインの BILAG 臓器系病変 (1A/2B の病変あり vs 1B 以下) を加えた。

表 6 投与 52 週後 SRI レスポンダー率 (日本人部分集団、ITT 集団、DO/TF=NR)

	本剤群 (2 例)	プラセボ群 (4 例)
SRI レスポンダー率	0	25.0 (1/4)
要素別		
SELENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善	0	25.0 (1/4)
PGA の悪化なし	100 (2/2)	75.0 (3/4)
BILAG で 1A/2B の悪化なし	100 (2/2)	75.0 (3/4)

% (例数)

パート A における有害事象は、本剤群 79.2% (42/53 例)、プラセボ群 82.5% (33/40 例) に認められ、主な事象は表 7 のとおりであった。

死亡は、プラセボ群 1 例 (急性膵炎) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、本剤群 17.0% (9/53 例、ループス腎炎、ループス腎炎/発疹、全身性エリテマトーデス/皮膚病変、高トランスアミナーゼ血症、胃腸炎/胃腸管血管炎、帯状疱疹、ヘルペス後神経痛、四肢膿瘍、外陰部膿瘍/特発性頭蓋内圧亢進症/心嚢液貯留、各 1 例)、プラセボ群 35.0% (14/40 例、ループス腎炎 2 例、糸球体腎炎/帯状疱疹、貧血/血小板減少症、網膜血管炎/頭痛/発熱/水分過負荷、喉頭蓋炎/眼部腫脹/嘔吐/頭痛/自殺念慮、靱帯捻挫/大うつ病、胸痛/SLE 関節炎/自殺企図、胸水、肺炎、A 型肝炎、インフルエンザ、急性膵炎、骨端症、各 1 例) に認められ、このうち、本剤群 1 例 (四肢膿瘍) 及びプラセボ群 4 例 (喉頭蓋炎/自殺念慮、胸痛/SLE 関節炎、肺炎、インフルエンザ、各 1 例) については、治験薬との因果関係は否定されなかった。中止に至った有害事象は、本剤群 5.7% (3/53 例、ループス腎炎、高トランスアミナーゼ血症、ヘルペス後神経痛、各 1 例)、プラセボ群 12.5% (5/40 例、ループス腎炎 2 例、網膜血管炎、A 型肝炎、急性膵炎、各 1 例) に認められた。

副作用は、本剤群 35.8% (19/53 例)、プラセボ群 37.5% (15/40 例) に認められた。

¹⁰⁾ 中止例及び Treatment failure をノンレスポンダーと取扱った。

表7 いずれかの群で5%以上に認められた有害事象（パートA、安全性解析対象集団）

事象名	本剤群 (53例)	プラセボ群 (40例)	事象名	本剤群 (53例)	プラセボ群 (40例)
上咽頭炎	9 (17.0)	8 (20.0)	胃腸炎	3 (5.7)	3 (7.5)
頭痛	7 (13.2)	11 (27.5)	口腔咽頭痛	3 (5.7)	2 (5.0)
下痢	7 (13.2)	3 (7.5)	好中球減少症	3 (5.7)	1 (2.5)
上気道感染	6 (11.3)	8 (20.0)	トランスアミンアーゼ上昇	3 (5.7)	1 (2.5)
带状疱疹	5 (9.4)	3 (7.5)	嘔吐	2 (3.8)	4 (10.0)
悪心	5 (9.4)	3 (7.5)	背部痛	2 (3.8)	3 (7.5)
胸痛	4 (7.5)	4 (10.0)	白血球減少症	2 (3.8)	3 (7.5)
鼻出血	4 (7.5)	3 (7.5)	発熱	2 (3.8)	3 (7.5)
発疹	4 (7.5)	1 (2.5)	尿路感染	1 (1.9)	4 (10.0)
関節痛	3 (5.7)	4 (10.0)	消化不良	1 (1.9)	3 (7.5)
ループス腎炎	3 (5.7)	4 (10.0)	貧血	0	3 (7.5)
咳嗽	3 (5.7)	3 (7.5)	インフルエンザ	0	3 (7.5)
咽頭炎	3 (5.7)	3 (7.5)	不眠症	0	3 (7.5)
腹痛	3 (5.7)	3 (7.5)	自殺念慮	0	3 (7.5)

例数 (%)

パートAにおける日本人部分集団の有害事象は、本剤群 100% (2/2 例)、プラセボ群 75.0% (3/4 例) に認められ、いずれかの群で2例以上に発現した有害事象は、上咽頭炎（本剤群 100% [2/2 例]、プラセボ群 50.0% [2/4 例]）であった。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤群 1 例（带状疱疹）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。中止に至った有害事象及び副作用は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 開発計画について

申請者は本剤の開発計画について、以下のように説明している。

SLE は全身の多臓器障害を示す慢性炎症性疾患であり、治療方針は疾患活動性や臓器障害を総合的に評価した上で決定される。一般に、小児 SLE 患者は成人で発症した SLE 患者と比較し、低補体血症やループス腎炎の合併頻度が高く、高疾患活動性を呈することが多いため、副腎皮質ステロイドや免疫抑制剤の累積投与量が多くなる傾向が認められるが、免疫遺伝学的及び血清学的な病態に差異はなく、SLE の診断及び治療体系に発症年齢による大きな違いはない。小児 SLE の診断及び治療は、成人 SLE と同様、米国リウマチ学会（ACR）で提唱されている SLE 分類基準等を参照に診断し、臓器病変や重症度を考慮して副腎皮質ステロイド、抗マラリア薬及び免疫抑制剤を主体とした治療を行うこととされている。本邦では、小児全身性エリテマトーデス診療の手引き（小児全身性エリテマトーデス診療の手引き 2018 年版、羊土社; 2018）に従って診断及び治療が行われており、治療アルゴリズムを含め、その診断及び治療体系に国内外で大きな違いはない。また、成人 SLE 患者を対象とした本剤の臨床試験成績から、本剤の薬物動態に日本人と外国人で明らかな民族差は認められておらず、成人 SLE 患者に対する本剤の有効性及び安全性についても、日本人と外国人で明らかな差異は認められていない（平成 29 年 8 月 30 日付初回申請時審査報告書参照）。

以上より、本邦を含めた国際共同試験を実施して臨床データパッケージを構築し、日本人小児 SLE 患者の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

既存治療で効果不十分な小児 SLE 患者数は極めて限られ、一定数の小児 SLE 患者を対象とした検証的試験の実施は困難と考え、成人 SLE 患者を対象とした点滴静注用製剤の第Ⅲ相試験（BEL113750 試

験、BEL110751 試験及び BEL110752 試験) と、組入れ年齢を除いて同様の対象患者、用法・用量及び有効性評価方法を設定した、小児 SLE 患者を対象とした国際共同試験 (BEL114055 試験) を実施し、成人 SLE 患者における有効性及び安全性、薬物動態との比較も踏まえて、本剤の日本人小児 SLE 患者における有効性及び安全性を評価することとした。

機構は、以下のように考える。

本剤の適用対象となる小児 SLE 患者数は非常に限られていることから、一定数の小児 SLE 患者を対象とした検証的試験による有効性の検討が困難であったことは理解できる。成人 SLE 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (BEL113750 試験、BEL110751 試験及び BEL110752 試験) と同様の試験デザインとした BEL114055 試験等の成績から、本剤の日本人小児 SLE 患者における有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

7.R.2 有効性について

申請者は、小児 SLE 患者に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

BEL114055 試験における主要評価項目は、成人 SLE 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (BEL113750 試験、BEL110751 試験及び BEL110752 試験) と同様に、全般的な疾患活動性を評価する SELENA SLEDAI スコア、各臓器病変の特異的悪化を評価する BILAG、スコア化できない全身状態を医師が総合的に評価する PGA から成る複合評価項目である SRI を用いた、SRI レスポンダー率を設定した。各構成要素の基準は、BEL113750 試験、BEL110751 試験及び BEL110752 試験と同様に、SELENA SLEDAI スコアの 4 点以上の減少、BILAG でカテゴリー A (重度) に悪化した臓器が 1 項目以上かつカテゴリー B (中等度) に悪化した臓器が 2 項目以上新規に発現していないこと、PGA の増加が 0.3 点未満を設定し、これらの 3 項目をすべて満たす患者を SRI レスポンダーと定義した。

BEL114055 試験において、主要評価項目である投与 52 週後の SRI レスポンダー率は表 5 のとおりであった。また、BEL114055 試験、BEL113750 試験、BEL110751 試験及び BEL110752 試験における、投与 52 週後の SRI レスポンダー率及び各構成要素は表 8 のとおりであり、BEL114055 試験の SRI レスポンダー率及び構成要素の成績は、成人 SLE 患者対象の臨床試験の成績と同様の傾向であった。

表 8 投与 52 週後の SRI レスポンダー率の試験間比較試験 (DO/TF=NR)

集団	小児 (ITT 集団)				成人 (mITT 集団)						
	BEL114055				BEL113750				BEL110751/110752		
	全体集団		日本人部分集団		全体集団		日本人部分集団		外国人全体集団		
例数	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群 ^{a)}	プラセボ群	本剤群 ^{a)}	プラセボ群	本剤群 ^{a)}	プラセボ群	
SRI レスポンダー率	53	39 ^{b)}	2	4	446	217	39	20	563	562	
オッズ比[95%CI]	1.49 ^{c)} [0.64, 3.46]		NA		1.99 ^{d)} [1.40, 2.82]		2.57 ^{d)} [0.78, 8.47]		1.68 ^{e)} [1.32, 2.15]		
p 値	NA		NA		p=0.0001		p=0.1204		p<0.0001		
要素別	SELENA SLEDAI ≤4 点	54.7 (29)	43.6 (17)	0	25.0 (1)	55.8 (249)	41.9 (91)	48.7 (19)	25.0 (5)	52.8 (297)	40.9 (230)
	PGA 悪化なし	75.5 (40)	66.7 (26)	100 (2)	75.0 (3)	77.4 (345)	68.7 (149)	84.6 (33)	60.0 (12)	74.6 (420)	66.2 (372)
	BILAG1A/2B 悪化なし	73.6 (39)	61.5 (24)	100 (2)	75.0 (3)	80.3 (358)	68.2 (148)	84.6 (33)	60.0 (12)	75.5 (425)	69.2 (389)

% (例数)

a) 本薬 10 mg/kg 投与群

b) プラセボ群の 1 例はベースライン時の SELENA SLEDAI が未評価のため、評価に含めなかった。

c) ベースラインの SELENA SLEDAI スコア (12 点以下 vs 13 点以上)、年齢 (5~11 歳 vs 12 歳~17 歳) を共変量として、本剤群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰モデル。

d) 投与量、ベースラインの SELENA SLEDAI スコア (9 点以下 vs 10 点以上)、補体 (C3 又は C4 低値 vs その他)、国を共変量として、10 mg/kg 群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰モデル (日本人部分集団は投与群のみを共変量とした)。

e) ベースラインの SELENA SLEDAI スコア (9 点以下 vs 10 点以上)、尿蛋白 (2 g/日未満 vs 2 g/日以上)、人種 (アフリカ系の子孫又はアメリカ先住民の子孫 vs それ以外) 及び試験を共変量として、本剤の各用量群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰モデル。

また、投与 44、48 及び 52 週時点でいずれも SRI レスポンスを達成した患者の割合は、本剤群 43.4% (23/53 例)、プラセボ群 41.0% (16/39 例) であり、SRI レスポンダーの定義の 1 つである SELENA SLEDAI スコアの閾値を 6 点と設定した SRI6 レスポンダー率は、本剤群 41.2% (21/51 例)、プラセボ群 34.2% (13/38 例) であり、いずれもプラセボ群と比較して、本剤群で有効性が高い傾向が認められた。

小児患者の評価指標として、親による全般的評価 (Parent GA)、小児患者報告アウトカムである Pediatric Quality of Life (PedsQL)、尿蛋白等を構成要素に含む小児リウマチ国際研究機関 (PRINTO) / ACR 小児レスポンス評価基準 (各定義は 10 項参照) の結果は、表 9 のとおりであった。PRINTO/ACR レスポンダー率は、いずれの定義¹⁾ においてもプラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められ、構成要素別の結果についても、PedsQL 身体機能ドメインスコアを除き、本剤群の有効性はプラセボ群を上回る傾向が認められた。

表 9 投与 52 週後の PRINTO/ACR レスポンダー率及び各構成要素のベースラインからの変化率 (ITT 集団、DO/TF=NR)

	本剤群 (53 例)	プラセボ群 (40 例)	プラセボ群との 群間差	プラセボ群とのオッズ比 [95%CI]
PRINTO/ACR レスポンダー率 (定義 1)	60.4 (32/53)	35.0 (14/40)	25.38	2.74 [1.15, 6.54] ^{e)}
PRINTO/ACR レスポンダー率 (定義 2)	52.8 (28/53)	27.5 (11/40)	25.33	2.92 [1.19, 7.17] ^{e)}
PRINTO/ACR 各構成要素のベースラインからの変化率 (LOCF)				
SELENA SLEDAI ^{a)}	-43.3±6.01 (53)	-38.0±6.33 (39)		
PGA ^{a)}	-56.5±6.02 (53)	-48.8±6.65 (40)		
ParentGA ^{a)}	-19.4±21.56 (47)	2.9±19.02 (38)		
PedsQL 身体機能ドメインスコア ^{b)}	10.5 (53) [-100, 280]	12.5 (40) [-53, 575]		
尿蛋白 ^{b)}	-2.13 (53) [-85.1, 1,681.9]	7.09 (40) [-90.6, 570.1]		

% (例数)

a) 平均値±標準偏差 (例数)

b) 中央値 (例数) [最小値、最大値]

c) ベースラインの SELENA SLEDAI スコア (12 点以下 vs 13 点以上)、年齢 (5~11 歳 vs 12 歳~17 歳) を共変量として、本剤群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰モデル

¹⁾ 定義 1: 5 つの構成要素のうちいずれか 2 項目で 50%以上の改善を認め、かつ残りの 3 項目のうち 30%を超える悪化が 1 項目以下。
定義 2: 5 つの構成要素のうちいずれか 3 項目で 30%以上の改善を認め、かつ残りの 2 項目のうち 30%を超える悪化が 1 項目以下。

● SLE flare の抑制効果について

SLE flare の抑制効果について、重度 SLE flare が発現した患者の割合は、プラセボ群 42.5% (17/40 例)、本剤群 22.6% (12/53 例) であり、プラセボ群に対する本剤群のハザード比 [95%信頼区間] は 0.38 [0.18, 0.82] であった。また、初回の重度 SLE flare 発現までの期間における Kaplan-Meier 推定値は図 1 のとおりであり、成人 SLE 患者を対象とした BEL113750 試験の結果と同様に、プラセボと比較して本剤で SLE flare の抑制傾向が示唆された。

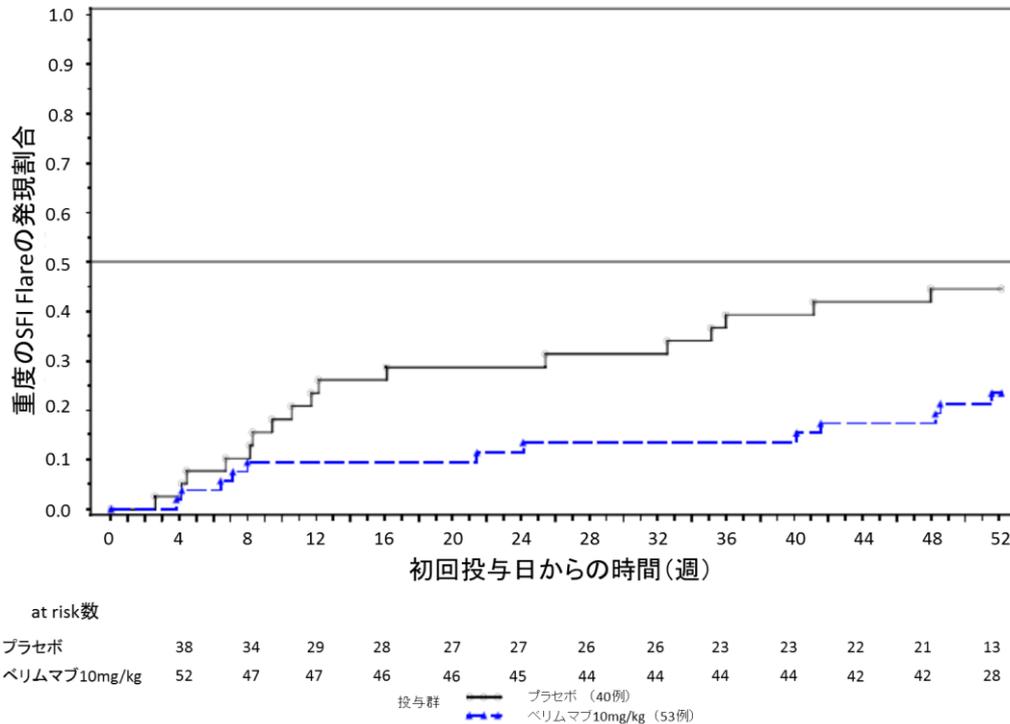


図 1 初回の重度 Flare 発現までの期間における Kaplan-Meier 曲線 (パート A) (ITT 集団)

● ステロイドの減量効果について

BEL114055 試験、BEL113750 試験及び BEL110751/110752 試験における、投与 52 週時にステロイド 1 日平均投与量を 7.5 mg/日以下に減量できた患者の割合は、表 10 のとおりであった。BEL114055 試験に組み入れられた患者数は限られていること及び群間でベースライン時のステロイド量に差があることから、結果解釈に注意が必要ではあるものの、BEL114055 試験においても、成人 SLE 患者を対象とした第 III 相試験の結果と概ね同様に、プラセボ群と比較して本剤群で一定のステロイドの減量傾向が示唆された。

表 10 投与 52 週時にステロイド 1 日平均投与量を 7.5 mg/日以下に減量できた患者の割合

	BEL114055 試験 (ITT)		BEL113750 試験 (mITT)		BEL110751/BEL110752 試験併合 (mITT)	
	本剤群 (53 例)	プラセボ群 (40 例)	本剤群 ^{a)} (451 例)	プラセボ群 (226 例)	本剤群 ^{a)} (563 例)	プラセボ群 (562 例)
ベースライン時のステロイド量 (mg/日：平均±標準偏差)	9.1±5.6	12.2±8.7	16.0±10.7	17.2±10.8	10.9±9.1	10.7±8.5
ベースライン時のステロイド量が 7.5 mg/日を超える患者割合 (例数)	49.1 (26/53)	55.0 (22/40)	78.0 (352/451)	81.4 (184/226)	57.5 (324/563)	56.6 (318/562)
投与 52 週時にステロイド量を 7.5 mg/日以下に減量できた患者割合 (例数)	23.1 (6/26)	13.6 (3/22)	19.3 (68/352)	15.2 (28/184)	21.9 (71/324)	14.5 (46/318)

a) 本薬 10 mg/kg 投与群

● 臓器病変別の有効性について

小児 SLE 患者及び成人 SLE 患者を対象とした臨床試験における SELENA SLEDAI スコアの臓器系別の改善率は、表 11 のとおりであった。BEL114055 試験では、活動性の中枢神経系ループスを有する患者や臨床的に安定していない重度のループス腎炎を有する患者は除外されていたが、SLE 患者の臨床病態としてよく認められる粘膜皮膚系及び筋骨格系病変を中心に、本剤投与により SLE 患者が示す種々の臓器系病変に対して、概ね改善傾向が示された。成人 SLE 患者を対象とした第Ⅲ相試験と比較して、BEL114055 試験では免疫系病変（抗 DNA 抗体上昇及び低補体血症）における本剤の改善効果は明らかではなかったが、ベースライン時の抗 dsDNA 抗体陽性（30 IU/mL 以上）又は補体低値（C3：90 mg/dL 未満、C4：10 mg/dL 未満）を示した患者における 52 週時の各々のベースラインからの変化率の中央値〔最小値、最大値〕は、プラセボ群（抗 dsDNA 抗体値：2.2% [-94.1, 662.2]、C3 値：6.0% [-25.0, 22.9]、C4 値：18.1% [-14.3, 200.0]）、本剤群（抗 dsDNA 抗体値：-44.9% [-90.0, 279.2]、C3 値：17.3% [-40.3, 90.4]、C4 値：50.0% [-42.9, 650.0]）であり、プラセボ群と比較して、いずれの項目においても本剤群で改善傾向が示された。

以上より、小児 SLE 患者においても成人 SLE 患者と同様に、免疫系バイオマーカーを含めいずれの臓器系病変に対しても本剤の一定の有効性は期待できると考える。

表 11 投与 52 週後の SELENA SLEDAI スコアの臓器系別の改善率

	BEL114055 試験 (ITT)		BEL113750 試験 (mITT)		BEL110751/BEL110752 試験併合 (mITT)	
	本剤群 (53 例)	プラセボ群 (40 例)	本剤群 ^{a)} (451 例)	プラセボ群 (226 例)	本剤群 ^{a)} (563 例)	プラセボ群 (562 例)
中枢神経系	50.0 (1/2)	0 (0/1)	100 (1/1)	0 (0/2)	63.2 (12/19)	9.1 (1/11)
血管系	50.0 (1/2)	100 (1/1)	66.7 (42/63)	57.6 (19/33)	73.7 (28/38)	40.5 (15/37)
筋骨格系	71.4 (25/35)	51.5 (17/33)	74.1 (103/139)	54.7 (41/75)	56.5 (208/368)	49.2 (183/372)
腎系	40.0 (4/10)	12.5 (1/8)	61.8 (84/136)	41.0 (32/78)	49.4 (42/85)	42.4 (39/92)
粘膜皮膚系	64.0 (32/50)	54.3 (19/35)	61.9 (229/370)	53.0 (97/183)	54.8 (249/454)	45.0 (211/469)
免疫系	19.5 (8/41)	21.4 (6/28)	27.8 (114/410)	12.9 (26/202)	27.3 (124/455)	10.0 (44/439)
血液系（発熱を含む）	100 (3/3)	0 (0/2)	38.5 (15/39)	37.0 (10/27)	33.3 (18/54)	45.8 (22/48)
心血管系及び呼吸器系	75.0 (3/4)	50.0 (1/2)	50.0 (1/2)	66.7 (2/3)	54.1 (20/37)	56.3 (18/32)

上段：% 下段：ベースラインよりスコアが減少した患者/ベースラインでスコアが 0 点超の患者

a) 本薬 10 mg/kg 投与群

● 部分集団別の有効性について

BEL114055 試験における主な背景因子別の部分集団の SRI レスポンダー率は表 12 のとおりであり、SRI レスポンダー率が本剤群でプラセボ群に大きく劣る傾向のある部分集団は認められなかった。

表 12 BEL114055 試験の背景因子別の投与 52 週後 SRI レスポonder率

背景因子		本剤群 (53 例)	プラセボ群 (39 例)
年齢	5~11 歳	50.0 (5/10)	33.3 (1/3)
	12~17 歳	53.5 (23/43)	44.4 (16/36)
体重 (4 分位値別)	43 kg 未満	52.9 (9/17)	50.0 (3/6)
	43 kg 以上 52.5 kg 未満	60.0 (6/10)	53.8 (7/13)
	52.5 kg 以上 60.4 kg 未満	66.7 (8/12)	30.0 (3/10)
	60.4 kg 以上	35.7 (5/14)	40.0 (4/10)
人種	白人	59.3 (16/27)	52.4 (11/21)
	アジア人	25.0 (2/8)	16.7 (1/6)
	黒人—アフリカ系アメリカ人	66.7 (2/3)	0 (0/1)
	アラスカ先住民又は米国先住民	53.3 (8/15)	45.5 (5/11)
SELENA SLEDAI	9 点以下	45.5 (10/22)	35.7 (5/14)
	10 点以上	58.1 (18/31)	48.0 (12/25)
抗 dsDNA 抗体値	低値 (<30 IU/ml)	66.7 (10/15)	46.2 (6/13)
	高値 (≥30 IU/ml)	47.4 (18/38)	42.3 (11/26)
C3 値	正常～高値 (≥90 mg/dL)	63.6 (21/33)	50.0 (14/28)
	低値 (<90 mg/dL)	35.0 (7/20)	27.3 (3/11)
C4 値	正常～高値 (≥10 mg/dL)	62.5 (20/32)	48.0 (12/25)
	低値 (<10 mg/dL)	38.1 (8/21)	35.7 (5/14)
ステロイド投与量	0 mg/日	0 (0/3)	0 (0/2)
	0 mg/日超 7.5 mg/日以下	58.3 (14/24)	68.8 (11/16)
	7.5 mg/日超	53.8 (14/26)	28.6 (6/21)
抗マラリア薬	投与なし	44.4 (4/9)	22.2 (2/9)
	投与あり	54.5 (24/44)	50.0 (15/30)
免疫抑制剤	投与なし	60.0 (12/20)	38.5 (5/13)
	投与あり	48.5 (16/33)	46.2 (12/26)

% (例数)

- 日本人小児 SLE 患者における本剤の有効性について

BEL114055 試験に参加した日本人小児 SLE 患者 6 例におけるベースライン時の SELENA SLEDAI スコアは、プラセボ群 (6 点、8 点、10 点及び 14 点) と比較し本剤群 (4 点及び 6 点) で低く、また全体集団の平均値 (プラセボ群 10.4 点及び本剤群 10.3 点) と比較しても、日本人小児 SLE 患者の本剤群で疾患活動性が低い傾向が認められた。

日本人部分集団における、BEL114055 試験の主要評価項目である投与 52 週後の SRI レスポonder率は、表 6 及び表 8 のとおりであり、日本人小児 SLE 患者において、投与 52 週後に SRI レスポonderを達成した患者は 1/6 例 (プラセボ群) のみであった。SRI レスポonderを達成しなかった 5/6 例 (本剤 2 例、プラセボ 3 例) のうち、プラセボ群 1 例は、投与 4 週時に軽度又は中等度の flare が発現し、投与 16 週時に抗マラリア薬を追加したことから、ノンレスポonder (Treatment Failure) とされた。他 4 例はいずれも、SRI レスポonder率の構成要素のうち、SELENA SLEDAI 4 点以上の改善が未達成であったためにノンレスポonderとされた (SELENA SLEDAI 4 点未満の改善 [本剤群 1 例]、SELENA SLEDAI 変化なし [プラセボ群及び本剤群各 1 例]、SELENA SLEDAI 悪化 [プラセボ群 1 例])。SELENA SLEDAI の改善を認めた患者 (本剤群 1 例) におけるベースライン時及び投与 52 週時の SELENA SLEDAI スコアはそれぞれ 4 点及び 2 点であった。ベースライン時の SELENA SLEDAI スコアが低値であったために 4 点以上の改善を得ることが困難であった可能性があるものの、PRINTO/ACR レスポonder (定義 1) の達成、ステロイド投与量の減量 (20 mg/日から 4 mg/日)、抗 dsDNA 抗体値の低下、補体値の上昇、尿蛋白の減少が認められていることから、本剤投与により一定の有効性は示唆された。

以上より、BEL114055 試験における検討例数は非常に限られるものの、日本人小児 SLE 患者においても成人 SLE 患者と同様に、SRI レスポonderや各臓器系の改善、疾患再燃抑制効果及びステロイド減量効果等、複数の有効性評価指標において疾患活動性の低下傾向が示唆された。また、成人 SLE 患者を対象とした国際共同開発で全体集団及び日本人集団に同様に有効性が認められていること (平成 29 年 8 月

30日付 初回申請時審査報告書参照)、本剤の曝露量は年齢や民族により大きな違いは認められていないこと(6.R.1 参照)も踏まえると、日本人小児 SLE 患者においても本剤の有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

SLE における治療目標は、高用量ステロイド及び免疫抑制剤等を用いた寛解導入療法にて疾患活動性の改善を図った後、可能な限りステロイドの減量を図りつつ、重篤かつ非可逆的な臓器障害をきたさぬよう、寛解又は低疾患活動性を維持し疾患の再燃を予防することにある(Ann Rheum Dis 2019; 78: 736–745)。成人 SLE 患者を対象とした第Ⅲ相試験(BEL113750、BEL110751 及び BEL110752 試験)と、組入れ年齢を除き同様の対象患者及び有効性評価項目を設定して実施した BEL114055 試験において、成人 SLE 患者対象試験の結果と同様に、小児 SLE 患者においても主要評価項目の SRI レスポンダー率にて本剤群でプラセボ群を上回る傾向が認められ、粘膜皮膚系や筋骨格系病変を中心とした各臓器系統においても本剤投与により概ね改善傾向が認められた。また、重篤かつ不可逆的な臓器障害や致命的な転帰に関連しうる重篤な SLE flare の発現リスクについても、プラセボ群と比較して本剤群で下回る傾向が認められ、ステロイドを 7.5 mg/日以下に減量可能となった患者の割合についても、プラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められた。日本人集団における検討例数は限られているが、BEL114055 試験の日本人小児 SLE 患者において複数の評価指標で本剤投与による疾患活動性の改善傾向が示唆され、成人、小児で SLE の病態は概ね類似しており、日本人成人 SLE 患者における本剤の有効性は示されていること等も踏まえると、日本人小児 SLE 患者における本剤の有効性は期待できると判断する。また、製造販売後の調査等において、日本人小児 SLE 患者の疾患活動性に対する本剤の有効性を引き続き検討することは重要である。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.3 安全性について

申請者は、小児 SLE 患者における本剤の安全性について、BEL114055 試験の安全性データ、成人 SLE 患者を対象とした点滴静注用製剤の国内外の比較試験(BEL113750 試験、BEL110751 試験、BEL110752 試験及び LBSL02 試験)の併合データ(以下、「成人 IV 併合解析」)、並びに成人 SLE 患者を対象とした点滴静注用製剤及び皮下注製剤の国内外の比較試験(BEL113750 試験、BEL110751 試験、BEL110752 試験、LBSL02 試験、及び BEL112341 試験)の併合データ(以下、「成人 IV/SC 併合解析」)等に基づき、以下のように説明している。

BEL114055 試験、成人 IV 併合解析、成人 IV/SC 併合解析における安全性の概要は、表 13 のとおりであった。小児 SLE 患者と成人 SLE 患者において、本剤の安全性プロファイルに明らかな違いは示唆されなかった。また、定期的ベネフィット・リスク評価報告(PBRER、2017年3月9日～2018年3月8日)を踏まえた成人 SLE 患者の市販後安全性プロファイルとの比較においても、小児 SLE 患者において新たな安全性上の懸念は認められていない。また、日本人小児 SLE 患者における安全性プロファイルは、海外小児 SLE 患者における安全性プロファイルと比較して明らかな違いは示唆されなかった。

表 13 小児及び成人 SLE 患者における安全性の概要
 (BEL114055 試験、BEL110751 試験、BEL110752 試験、LBSL02 試験、BEL112341 試験：ITT 集団、
 BEL113750 試験：安全性解析対象集団)

	BEL114055 試験		成人 SLE IV 併合解析 ^{a)}			成人 SLE IV/SC 併合解析 ^{b)}	
	本剤群	プラセボ群	本剤 10 mg/kg 群	本剤群全体 ^{c)}	プラセボ群	本剤群全体 ^{d)}	プラセボ群
例数	53	40	1,144	1,928	910	2,484	1,190
総曝露期間 (人・年)	49.1	34.7	1,055	1,781	829	2,293	1,078
有害事象の概略							
全有害事象	42 (79.2)	33 (82.5)	977 (85.4)	1,706 (88.5)	801 (88.0)	2,155 (86.8)	1,037 (87.1)
重篤な有害事象	9 (17.0)	14 (35.0)	171 (14.9)	306 (15.9)	146 (16.0)	366 (14.7)	190 (16.0)
死亡	0	1 (2.5)	6 (0.5)	11 (0.6)	4 (0.4)	14 (0.6)	6 (0.5)
中止に至った有害事象	3 (5.7)	5 (12.5)	71 (6.2)	117 (6.0)	70 (7.7)	157 (6.3)	95 (8.0)
副作用	19 (35.8)	15 (37.5)	404 (35.3)	722 (37.4)	337 (37.0)	895 (36.0)	410 (34.5)
注目すべき有害事象							
感染症 ^{e)}	7 (13.2) 18.3	3 (7.5) 8.6	68 (5.9) 7.7	112 (5.8) 7.9	57 (6.3) 7.4	142 (5.7) 7.6	78 (6.6) 7.6
結核 ^{e)}	1 (1.9) 2.0	0 0	2 (0.2) 0.3	2 (0.1) 0.2	2 (0.2) 0.4	4 (0.2) 0.2	4 (0.3) 0.5
日和見感染症 ^{f)}	1 (1.9) 4.1	0 0	22 (1.9) 2.4	28 (1.5) 1.8	13 (1.4) 1.8	30 (1.2) 1.5	14 (1.2) 1.5
带状疱疹 ^{e)}	5 (9.4) 14.3	3 (7.5) 8.6	50 (4.4) 4.9	75 (3.9) 4.4	37 (4.1) 4.5	93 (3.7) 4.3	50 (4.2) 4.6
敗血症 ^{e)}	0 0	0 0	7 (0.6) 0.7	13 (0.7) 0.7	5 (0.5) 0.6	19 (0.8) 0.9	8 (0.7) 0.7
重篤な感染症	1 (1.9) 2.0	1 (2.5) 2.9	20 (1.7) 2.3	30 (1.6) 1.9	12 (1.3) 1.6	38 (1.5) 1.9	15 (1.3) 1.5
PML	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
HBV 再活性化	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
注射後全身性反応 ^{g)}	4 (7.5) 8.1	3 (7.5) 11.5	144 (12.6) 18.7	262 (13.6) 20.9	97 (10.7) 17.4	300 (12.1) 18.3	122 (10.3) 15.8
免疫原性 ^{h)}	0 0	0 0	6 (0.5) 0.6	77 (4.0) 4.3	25 (2.7) 3.0	77 (3.1) 3.4	25 (2.1) 2.3
悪性腫瘍 ^{e)}	0 0	0 0	4 (0.3) 0.4	6 (0.3) 0.3	2 (0.2) 0.2	8 (0.3) 0.3	3 (0.3) 0.3
NMSC を除く悪性腫瘍 ^{e)}	0 0	0 0	1 (0.1) 0.1	3 (0.2) 0.2	1 (0.1) 0.1	5 (0.2) 0.2	2 (0.2) 0.2
うつ病及び自殺/自傷 ^{e)}	1 (1.9) 2.0	4 (10.0) 20.2	69 (6.0) 7.9	156 (8.1) 11.2	62 (6.8) 8.9	173 (7.0) 9.5	72 (6.1) 7.9
間質性肺疾患 ^{e)g)}	0 0	0 0	3 (0.3) 0.3	3 (0.2) 0.2	3 (0.3) 0.4	4 (0.2) 0.2	4 (0.3) 0.4

上段：例 (%)、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現率

- a) BEL110751 試験、BEL110752 試験、LBSL02 試験の併合結果 (MedDRA version 17.1) と BEL113750 試験の結果 (MedDRA version 18.1) の合算 (間質性肺疾患を除く)
 b) BEL110751 試験、BEL110752 試験、LBSL02 試験及び BEL112341 試験の併合結果 (MedDRA version 17.1) と BEL113750 試験の結果 (MedDRA version 18.1) の合算 (間質性肺疾患を除く)
 c) 本薬 1、4、10 mg/kg-iv 群の併合
 d) 本薬 1、4、10 mg/kg-iv 群及び 200 mg-sc 群の併合
 e) MedDRA SMQ を一部改変して使用
 f) 治験依頼者による判定
 g) MedDRA (BEL110751 試験、BEL110752 試験：Ver.12.0、BEL113750 試験：Ver.18.1、BEL112341 試験：Ver.17.1)
 h) 治験薬初回投与後から 52 週時までに ADA が陽性となった患者を集計

背景因子別有害事象の発現状況について、年齢、体重、人種、併用薬による部分集団解析を行ったが、各サブグループ間での発現率に大きな違いは認められなかった。感染症及び寄生虫症 (SOC) の発現状況については、免疫抑制剤非併用集団の本剤群で 35.0% (7/20 例)、プラセボ群で 76.9% (10/13 例) に対し、免疫抑制剤併用集団の本剤群で 69.7% (23/33 例)、プラセボ群で 66.7% (18/27 例) であり、本剤投与例では免疫抑制剤併用中の患者で感染症の発現が上昇する傾向を認めたが、プラセボ群との差異は認めず、併用薬の免疫抑制作用に起因するものと考えられた。

以上より、小児 SLE 患者における本剤の安全性について、既承認の成人 SLE 患者における安全性プロファイルと比較して、現時点で明らかな懸念は示唆されていない。現在実施されている成人 SLE 患者に対する安全対策と同様の安全対策を実施することにより、小児 SLE 患者における本剤投与時の安全性リスクは管理可能と考える。

機構は、以下のように考える。

小児 SLE 患者における本剤の安全性について、既承認の成人 SLE 患者における本剤投与時の安全性プロファイルと比較して、現時点で新たな懸念を示唆する成績は示されていない。重篤な感染症等、成人 SLE 患者で報告されている既知の副作用の発現に留意するとともに、成人 SLE 患者に対する本剤投与時と同様の安全対策を引き続き実施する必要がある。また、臨床試験における日本人小児 SLE 患者の検討例数は非常に限られていることから、製造販売後の調査等において、小児 SLE 患者における本剤投与時の安全性情報を引き続き収集し、得られた情報を医療現場に適宜情報提供する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、小児 SLE における本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

小児 SLE に対する治療は、成人 SLE の治療と同様にステロイドを基本とし、疾患活動性や臓器障害、その重症度を総合的に評価しながら個々の状況に合わせて免疫抑制剤、抗マラリア薬等による治療が行われている。BEL114055 試験は成人を対象とした第Ⅲ相試験（BEL113750、BEL110751 及び BEL110752 試験）と同様に、ステロイド、免疫抑制剤等の既存治療で効果不十分な SLE 患者に本剤を追加投与したときの有効性及び安全性を評価することとし、BEL114055 試験におけるベースライン時の既存治療薬の併用状況は、成人の第Ⅲ相試験で得られた結果と同様であった（表 12 及び平成 29 年 8 月 30 日付 初回申請時審査報告書参照）。以上より、小児 SLE 患者に対しても成人 SLE 患者と同様に、本剤の治療開始前にステロイド、免疫抑制剤等の SLE 治療薬の使用を十分に勘案し、これらによる適切な治療を行っても疾患活動性を有する場合に、本剤を上乗せして投与することが適切と考える。

また BEL114055 試験では成人の第Ⅲ相試験と同様に重症のループス腎炎及び重症の中樞神経系ループスを有する患者に対する検討がなされていないこと、自己抗体陽性の SLE 患者が組み入れられていたこと等、成人 SLE 患者に対する本剤投与時と同様の情報提供を行うことが適切である。

機構は、以下のように考える。

BEL114055 試験成績等を踏まえ、成人 SLE における本剤の位置付けと同様に、本剤をステロイドや免疫抑制剤等を使用しても疾患活動性を有する小児 SLE 患者に対する治療薬の選択肢の一つと位置付けることは可能と判断した。成人 SLE 患者への投与時と同様に、BEL114055 試験においても重症のループス腎炎及び重症の中樞神経系ループスに対する検討がなされていない旨等を情報提供することは適切である。また、SLE の診断及び治療に精通した医師が、臨床試験における患者の組入れ基準、患者背景、併用薬等も含めた有効性及び安全性の成績等を理解した上で、個々の患者の状態より想定されるベネフィットを慎重に判断し、投与開始の適否を慎重に判断することが重要である。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.5 用法及び用量について

申請者は、申請用法・用量について、以下のように説明している。

成人 SLE 患者対象の第Ⅲ相試験（BEL113750、BEL110751 及び BEL110752 試験）から本剤 10 mg/kg が選択されたこと、BEL113750、BEL110751 及び BEL110752 試験の母集団薬物動態解析から体重当たりの投与量とすることで曝露量への影響が解決できると考えたことから、コホート 1（12～17 歳の小児）では、成人と同用法・用量である 10 mg/kg を投与することとした。また、コホート 1 での用量調節の必要性の結論が得られた後、コホート 2（5～11 歳の小児）の組入れを開始し、コホート 2 における中間評価及び用量調節の必要性の結論が得られた後、コホート 3 に 12～17 歳の小児に加えて 5～11 歳の小児を組み入れることとした。コホート 1 の中間評価の結果、12～17 歳の小児 SLE 患者における曝露量は成人 SLE 患者における曝露量と同程度であり、安全性の懸念も認められなかった。また、コホート 2 の中間評価の結果、5～11 歳の小児 SLE 患者における曝露量は、12～17 歳の小児 SLE 患者及び成人 SLE 患者における曝露量と同程度であり、安全性の懸念も認められなかったことから、BEL114055 試験の用法・用量は年齢によらず 10 mg/kg 投与と設定し、試験を継続することとした。

BEL114055 試験において、主要評価項目である SRI レスポンダー率にて、本剤 10 mg/kg 群でプラセボ群を上回る傾向が認められ、主要評価項目以外の有効性評価項目についても本剤 10 mg/kg 投与による改善傾向が認められた（7.R.2 参照）。また、安全性プロファイルについても、現時点で新たな懸念は示唆されていない（7.R.3 参照）。また、最終成績における BEL114055 試験の母集団薬物動態解析の結果、小児の各年齢集団と全体集団及び成人 SLE 患者における曝露量の推定値の分布範囲は大きく重なり、概ね同様であった（6.R.1 参照）。

以上より、申請用法・用量は、成人における用法・用量と同様に、1 回 10 mg/kg を初回、2 週後、4 週後、以後 4 週間間隔での投与と設定することが適切と判断した。

機構は、以上の説明、提出された資料、7.R.2 及び 7.R.3 の項における検討を踏まえ、本剤の 5 歳以上の小児 SLE 患者における用法・用量を申請のとおり、1 回 10 mg/kg を初回、2 週後、4 週後、以後 4 週間間隔での投与と設定することは可能と考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のとおり説明している。

7.R.3 のとおり、現時点の小児 SLE 患者における本剤投与時の安全性プロファイルについて、既承認の成人 SLE 患者における安全性プロファイルと比較して特段の新たな懸念は示唆されていない。しかしながら、日本人小児 SLE 患者における検討は限られていることから、本剤を使用した全ての小児 SLE 患者を対象に、製造販売後の使用実態下における本剤の長期使用時も含めた安全性及び有効性を確認するための製造販売後の調査等を実施するとともに、成人 SLE 患者において実施している現行の安全対策を引き続き実施する予定である。

機構は、以下のように考える。

7.R.3 の項における検討のとおり、現時点では既承認の成人 SLE 患者における安全性リスクを上回る新たな懸念は示唆されておらず、小児 SLE 患者における本剤の安全性は許容可能である。しかしながら、臨床試験における日本人小児 SLE 患者の検討例数は限られていること、小児 SLE 患者は成人患者と比較し重症例も多く、日常診療では臨床試験よりも重症例の小児 SLE 患者に本剤が使用される可能性があることから、本剤を使用した全ての患者を対象とする製造販売後の調査において、本剤投与時の安全性及び有効性について、引き続き検討することは適切である。

また、小児 SLE 患者への本剤の使用にあたっては、成人 SLE 患者への使用時と同様に、本剤の十分な知識と SLE 治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで、個々の小児 SLE 患者に対するリスク・ベネフィットが慎重に判断され、適正使用が遵守されることが重要であり、既承認の成人 SLE 患者への使用時と同様の安全対策を引き続き実施することが適切である。

以上の機構の判断及び更なる安全対策の必要性については、専門協議で議論したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の小児の SLE に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は小児の SLE 治療における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。また、製造販売後の調査等において、日本人小児 SLE 患者における安全性及び有効性について、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

10. その他

国際共同第Ⅲ相試験 (BEL114055 試験) で用いられた主な有効性評価項目は、以下のとおりである。

項目	定義
SRI レスポンス	ベースライン時と評価時点を比較し、以下の 3 つを全て満たすこと。 <ul style="list-style-type: none"> • SLENA SLEDAI スコアが 4 点以上改善 (減少) • PGA の悪化なし (スコアの増加が 0.3 点未満) • BILAG でカテゴリー A に悪化した臓器系がない、かつカテゴリー B に悪化した臓器系が 2 つ以上ない
SRI レスポンダー率	SRI レスポンスを示した患者の割合。
SELENA SLEDAI スコア	米国衛生研究所が後援する SLE の女性患者におけるエストロゲン/プロゲステロン使用に関する多施設共同試験用に開発された SLEDAI (Ann Intern Med 2005; 21: 953-62、N Engl J Med 2005; 15: 2550-8) の一部改変版である。

項目	定義
	<p>以下の項目について、来院前 10 日間の患者の疾患状態に該当する項目の点数を合計（0～105 点）し、疾患活動性が評価された。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 中枢神経系（各 8 点）：けいれん、精神症状、器質的脳障害、視力障害、脳神経障害、ループス頭痛 • 血管系（各 8 点）：脳血管障害、血管炎 • 骨格系（各 4 点）：関節炎、筋炎 • 腎系（各 4 点）：尿円柱、血尿、尿蛋白、膿尿 • 粘膜皮膚系（各 2 点）：新たな皮疹、脱毛、粘膜潰瘍 • 心血管系及び呼吸器系（各 2 点）：胸膜炎、心膜炎 • 免疫系（各 2 点）：低補体血症、抗 DNA 抗体上昇 • 血液系（発熱を含む）（各 1 点）：発熱、血小板減少、白血球減少 <p>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、4 点以上の減少は改善と定義されている。</p>
PGA	<p>0 から 3 点までの段階に分けた 10 cm の Visual Analogue Scale（VAS）を使用し、医師が自分で評価した箇所に印を付す。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。</p> <p>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 点以下の場合には軽度～中等度の悪化、2.5 点を越えた場合は重度の悪化と判断される（Arthritis Rheum 1992; 35: 630-40、Arthritis Rheum 1991; 34: 937-44、Lupus 1999; 8: 685-91）。</p>
BILAG	<p>臨床症候に基づく患者の治療変更の必要性を確認することを目的とし、疾患活動性の変化を評価する。</p> <p>以下の臓器系ごとに、SLE の活動性によると判断される症状を対象に過去 28 日間における「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、必要とする治療の強度（カテゴリー）が評価された。</p> <p><臓器系></p> <ul style="list-style-type: none"> • 一般的全身症状 • 粘膜皮膚症状 • 神経系 • 筋骨格系 • 心肺血管系及び呼吸器系 • 血管炎 • 腎症 • 血液異常 <p><治療強度（カテゴリー）></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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） <p>「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（Q J MED 1993; 86: 447-58、Lupus 2000; 9: 651-4）。</p>
PRINTO/ACR レスポンス	<p>小児 SLE 患者の疾患活動性及び健康状態を医師の判断及び親の視点から評価するために開発された複合的指標である PRINTO/ACR（Arthritis Rheum 2005; 52: 2854-64）のそれぞれの定義（以下参照）を満たすこと。</p> <p>定義 1：5 つの評価項目のうち 2 項目でベースラインと比較して 50%以上の改善がみられ、残りの項目のうち 30%を超える悪化が 1 項目以下</p>

項目	定義
	<p>定義 2 : 5 つの評価項目のうち 3 項目でベースラインと比較して 30%以上の改善がみられ、残りの項目のうち 30%を超える悪化が 1 項目以下評価項目は以下の 5 つである。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 親による全般的評価 (ParentGA) • PGA • SELENA SLEDAI スコア • 尿蛋白 • PedsQL 身体機能ドメインスコア
PRINTO/ACR レスポ ンダー率	PRINTO/ACR レスポンスを示した患者の割合。
ParentGA	0 から 10 までの 0.5 刻みの番号がふられた 21 個の点が並んだ視覚的アナログ評価尺度を用いて、親が患児の全般的な健康状態の評価を行う。0 は極めて良好、10 は極めて不良に該当する。
PedsQL 身体機能ド メインスコア	<p>PedsQL は 23 項目からなる小児用のバリデートされた生活の質 (QOL) の一般評価尺度であり、このうち身体機能ドメイン (8 項目) のスコアを 0~100 ポイントの尺度に変換する。患者本人 (8 歳以上) 又は親 (7 歳以下) がそれぞれ以下の 5 段階で回答する。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0 : 全然たいへんではない / 全然問題ではない • 1 : 少したいへん / ほとんど問題ではない • 2 : まあまあたいへん / まあまあ問題 • 3 : かなりたいへん / かなり問題 • 4 : とてもたいへん / とても問題
SLE flare	<p>SELENA SLEDAI スコアが 12 点を超え、さらにその他の重度の基準 (SLE 症状の新たな出現/悪化、prednisone 0.5 mg/kg/日超の増量、免疫抑制剤の新規追加、入院加療、PGA スコア 2.5 超) を 1 項目以上満たした場合を重度 SLE Flare と判定する。</p> <p>SELENA SLEDAI スコアが 3 点以上 (12 点以下) 、SLE 症状の新たな出現/悪化、prednisone 0.5 mg/kg/日以下の増量、NSAID 又はヒドロキシクロロキンの新規追加、PGA スコア 1 以上の増加 (2.5 以下) のうち 1 項目以上満たした場合を軽度 / 中等度 SLE Flare と判定する。</p>

以上

審査報告 (2)

令和元年 8 月 5 日

申請品目

[販 売 名] ベンリスタ点滴静注用 120 mg、同点滴静注用 400 mg
[一 般 名] ベリムマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 11 月 29 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性、安全性、用法・用量、製造販売後の安全対策及び医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）に記載した本剤の有効性、安全性、用法・用量及び製造販売後の安全対策に関する機構の判断は専門委員から支持され、SLE 患者に対する情報提供は、成人、小児にかかわらず行われることが重要との意見が出された。また、日本人小児 SLE 患者での本剤の検討は限られ、成人患者と比較し重症例も多いことから、製造販売後の調査において日本人小児 SLE 患者の本剤長期投与時の安全性情報等を引き続き収集することが適切との意見も出された。

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 14 に示す安全性検討事項を引き続き設定すること、表 15 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断し、これらの事項を検討可能な製造販売後の調査等の実施を申請者に指示した。

表 14 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none">・重篤な過敏症・重篤な感染症（結核、肺炎、ニューモシスティス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む）・B 型肝炎ウイルスの再活性化・進行性多巣性白質脳症（PML）	<ul style="list-style-type: none">・間質性肺炎・悪性腫瘍・免疫原性・予防接種における免疫反応性への影響・うつ病及び自殺／自傷行為に関連する事象	<ul style="list-style-type: none">・なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none">・使用実態下における有効性		

（変更なし）

表 15 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査（小児） ・特定使用成績調査（成人）（全例調査） ・特定使用成績調査（小児）（全例調査） ・製造販売後臨床試験^{a)} 	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査（小児）における情報提供 ・医療関係者向け資材の作成と配布 ・自己投与に関する資材の作成と配布（皮下注製剤のみ） ・適正使用に関する納入前の確実な情報提供

a) 本剤の承認取得後に、BEL114333 試験、BEL116027 試験及び BEL114055 試験を、それぞれ製造販売後臨床試験に切り替えて実施。

（下線部追記）

申請者は以下のとおり説明した。

表 16 のとおり、既存治療で効果不十分な小児 SLE 患者を対象として、本剤が投与された症例のデータが一定数（目標例数 115 例）集積されるまでの間は、成人 SLE 患者で実施中の特定使用成績調査と同様に、本剤投与症例全例を対象に、観察期間を 52 週とする特定使用成績調査を実施し、使用実態下での本剤の安全性及び有効性について確認する。また、投与開始 3 年後まで重篤な感染症、PML、悪性腫瘍及び死亡に至った有害事象の発現状況を可能な限り追跡調査し、長期投与時の安全性等について更に検討する。

表 16 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本剤の安全性及び有効性の確認
調査方法	全例調査方式
対象患者	既存治療で効果不十分な小児 SLE 患者
観察期間	52 週間（観察期間終了後、2 年間の追跡調査を実施）
予定症例数	115 例（安全性解析対象症例として）
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性検討事項：重篤な過敏症、重篤な感染症（結核、肺炎、ニューモシスティス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む）、B 型肝炎ウイルスの再活性化、進行性多巣性白質脳症（PML）、間質性肺炎、悪性腫瘍、うつ病及び自殺／自傷行為に関連する事象 ・患者背景（体重、年齢、罹患期間、疾患活動性、臓器系病変、合併症・既往歴等） ・SLE に対する前治療薬剤 ・本剤の投与状況 ・併用薬剤／併用療法 ・ステロイド投与量 ・有害事象 ・有効性評価

機構は、これらの対応を了承し、収集された情報については、医療関係者等に対して適切かつ速やかに情報提供する必要があると考える。

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新用量医薬品としての申請であるものの、既に付与されている再審査期間の残余期間が4年以上であることから、再審査期間は残余期間（令和7年9月26日まで）と設定することが適切と判断する。

[効能又は効果]

既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデス

(変更なし)

[用法及び用量]

通常、成人及び5歳以上の小児にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1回10 mg/kgを初回、2週後、4週後に点滴静注し、以後4週間の間隔で投与する。

(下線部追加)

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACR	American College of Rheumatology	米国リウマチ学会
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
AUC _{0-τ}	Area under the concentration-time curve from time zero to τ	投与後 0 時間から τ 時間までの血清中濃度-時間曲線下面積
BILAG	British isles lupus assessment group	英国ループス評価グループ
CI	Confidence interval	—
CL	Clearance	クリアランス
C _{max}	Maximum observed serum drug concentration	最高血清中濃度
C _{min}	Minimum observed serum drug concentration	最低血清中濃度
CNS ループス	Central nervous system lupus	中枢神経ループス
DO/TF=NR	—	ドロップアウト/Treatment Failure = ノンレスポンス
dsDNA	Double stranded DNA	2 重鎖デオキシリボ核酸
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
ITT	Intent-to-treat	—
IV	Intravenous injection	静脈内投与
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mITT	Modified intent-to-treat	—
MMF	Mycophenolate mofetil	ミコフェノール酸モフェチル
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drug	非ステロイド性抗炎症薬
Parent GA	Parent's Global Assessment	親による全般的評価
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory	—
PGA	Physician's Global Assessment	医師による全般的評価
PML	progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
PRINTO	Pediatric Rheumatology International Trials Organization	小児リウマチ国際研究機関
Q	—	コンパートメント間のクリアランス
SC	Subcutaneous injection	皮下投与
SDI	Systemic lupus International Collaborating Clinics/ACR Damage Index	—
SELENA SLEDAI	Safety of estrogens in lupus erythematosus national assessment SLE disease activity index	—
SLE	Systemic lupus erythematosus	全身性エリテマトーデス
SRI	SLE responder index	—
t _{1/2,β}	Terminal phase half-life	消失相の消失半減期
t _{max}	Time to reach maximum serum concentration	最高血清中濃度到達時間
V1	Central volume of distribution	中心コンパートメントの分布容積
V2	Peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの分布容積
V _{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態の分布容積
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤	—	ベンリスタ点滴静注用 120 mg、同点滴静注用 400 mg