

審査報告書

令和6年5月8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] ベンリスタ皮下注 200 mg オートインジェクター
[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] 令和5年7月14日
[剤形・含量] 1 シリンジ（1 mL）中にベリムマブ（遺伝子組換え）200 mg を含有する注射剤
[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期待でき、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、成人にはベリムマブ（遺伝子組換え）として、1回 200 mg を 1 週間の間隔で皮下注射する。

通常、5歳以上的小児には、ベリムマブ（遺伝子組換え）として1回 200 mg を、体重に応じ以下の間隔で皮下注射する。

40 kg 以上：1 週間の間隔

15 kg 以上 40 kg 未満：2 週間の間隔

(下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

別 紙
審査報告 (1)

令和 6 年 4 月 5 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] ベンリスタ皮下注 200 mg オートインジェクター
[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] 令和 5 年 7 月 14 日
[剤形・含量] 1 シリンジ (1 mL) 中にベリムマブ (遺伝子組換え) 200 mg を含有する注射剤

[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)

[申請時の用法及び用量]

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

通常、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 200 mg を、体重に応じ以下の間隔で皮下注射する。

40 kg 以上 : 1 週間の間隔

15 kg 以上 40 kg 未満 : 2 週間の間隔

(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 ..	3
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	7
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	16
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	16
10. その他	17

[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

「ベンリスタ皮下注 200 mg オートインジェクター」（本剤）の有効成分であるベリムマブ（遺伝子組換え）（本薬）は、Human Genome Science 社（現 GlaxoSmithKline 社）により創製された可溶型 B リンパ球刺激因子（BLyS）に対するヒト IgG1λ モノクローナル抗体である。本邦において、本薬を有効成分とする本剤及びベンリスタ皮下注 200 mg シリンジ、並びにベンリスタ点滴静注用 120 mg 及び同点滴静注用 400 mg 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）の効能・効果で承認され、成人に対する用法・用量が設定されている。また、前述の点滴静注用製剤は、2019 年 9 月に 5 歳以上の小児 SLE 患者に対する用法・用量が追加承認されている。小児 SLE 患者においても服薬アドヒアランスを改善できる剤形として、皮下注製剤に対するニーズが存在し、携帯性、在宅自己投与による負担軽減、静脈内投与が困難な患者に対する治療選択肢の提供等を目的に、本剤の小児 SLE 患者に対する用法・用量を追加する開発が行われた。

本邦において、本剤の小児 SLE に対する臨床開発は 2019 年 11 月より開始され、今般、国際共同第Ⅱ 相試験の成績に基づき、本剤に 5 歳以上の小児に対する用法・用量を追加す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 2024 年 4 月現在、5 歳以上の小児 SLE に対して米国にて審査中である。

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るが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」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。

5. 毒性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、「毒性試験に関する資料」は初回承認時及びベンリスタ点滴静注用 120 mg 他への 5 歳以上の小児用量の追加に係る製造販売承認事項一部変更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。

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（定量下限：100 ng/mL）及び ADA（検出下限：0.1 μg/mL）は免疫学的電気化学発光法により測定された。

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（200908 試験 [CTD 5.3.5.2]）及び母集団薬物動態解析（CTD 5.3.3.5）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

本薬としての用量を記載する。

6.2.1 患者における検討

6.2.1.1 國際共同第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2 : 200908 試験 [2019 年 11 月～2023 年 1 月])

小児 SLE 患者 (5 歳以上、体重 15 kg 以上) を対象とした国際共同第Ⅱ相試験 (7.1 項参照) において、本剤 200 mg を、体重 50 kg 以上は QW、体重 30 kg 以上 50 kg 未満は Q10D 又は体重 30 kg 未満は Q2W の投与間隔で 52 週間反復皮下投与したときの血清中本薬トラフ濃度の推移は表 1 及び表 2 のとおりであった。すべての被験者で ADA は検出されなかった。なお、体重 15 kg 以上 30 kg 未満の被験者の組入れはなく、日本人被験者は体重 30 kg 以上 50 kg 未満の 2 例のみ組み入れられた。

表 1 小児 SLE 患者 (体重 50 kg 以上) における本剤反復皮下投与時の血清中本薬トラフ濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)

対象	投与 1 週時 (8 日時)	投与 2 週時 (15 日時)	投与 4 週時 (29 日時)	投与 8 週時 (57 日時)	投与 12 週時 (85 日時)	投与 16 週時 (113 日時)	投与 52 週時 (365 日時)
全体集団	28.5 \pm 10.1 (13)	48.8 \pm 14.8 (13)	82.1 \pm 24.4 (13)	120 \pm 37 (13)	141 \pm 44 (13)	142 \pm 42 (13)	139 \pm 45 (12)

平均値 \pm 標準偏差 (例数)

表 2 小児 SLE 患者 (体重 30 kg 以上 50 kg 未満) における本剤反復皮下投与時の血清中本薬トラフ濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)

対象	投与 1 週時 (11 日時)	投与 2 週時 (21 日時)	投与 4 週時 (31 日時)	投与 8 週時 (61 日時)	投与 12 週時 (81 日時)	投与 16 週時 (113 日時)	投与 52 週時 (365 日時)
全体集団	29.5 \pm 14.4 (12)	45.9 \pm 13.1 (12)	58.3 \pm 27.2 (12)	74.2 \pm 24.5 (12)	90.3 \pm 36.0 (12)	101 \pm 40 (11)	88.9 \pm 40.1 (8)
日本人 部分集団	38.0, 21.7	62.1, 39.3	91.3, 23.3	106, 44.3	133, 118	130, 152	151

平均値 \pm 標準偏差 (例数)、2 例以下の場合は個別値

6.2.2 母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5)

小児 SLE 患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験 2 試験 (200908 試験及び BEL114055 試験) から得られた血清中本薬濃度データ (計 78 例、778 測定点) を用いて、母集団薬物動態解析が実施された (NONMEM version 7.3)。

本薬を小児 SLE 患者に静脈内投与したデータから得られた既存の母集団薬物動態モデル (令和元年 8 月 5 日付け審査報告書「ベンリスタ点滴静注用 120 mg 他」参照) に、成人 SLE 患者に本薬を皮下投与したデータから得られた既存の母集団薬物動態モデル (平成 29 年 8 月 30 日付け審査報告書「ベンリスタ皮下注 200 mg オートインジェクター他」参照) の皮下吸収コンポーネントを組み込んだ、1 次吸収及び消失過程を有する 2-コンパートメントモデルが基本モデルとされた。共変量探索の結果¹⁾、 V_c 、 V_p 及び Q に対し体重が、 CL に対し体重及び IgG 濃度がそれぞれ共変量として選択され、最終モデルとされた。

小児 SLE 患者における本薬反復投与時の定常状態における本薬の薬物動態パラメータ (最終モデルによる推定値) は表 3 のとおりであり、 $C_{avg,ss}$ は、200908 試験及び BEL114055 試験で同程度であった。また、小児 SLE 患者における $C_{avg,ss}$ と体重の関係 (図 1) において、日本人データは回帰直線付近にあり、日本人と外国人で同様と考えられた。

200908 試験及び BEL114055 試験から得られた薬理学的評価項目 (ナイーブ B 細胞数のベースラインからの変化率)、有効性評価項目 (SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 4 点以上減少した被験者の割合) 及び安全性評価項目 (重篤な有害事象及び注目すべき有害事象) 並びに最終モデルから推定さ

¹⁾ 基本モデルに組み込まれた共変量が評価された。なお、基本モデルでは、 CL 、 V_c 、 Q 及び V_p に対する除脂肪体重の影響が共変量に組み込まれていたが、モデル構築の過程で除脂肪体重は体重に置換されたため、共変量として、 CL に対する体重、eGFR、IgG 濃度及び尿蛋白、 V_c に対する体重及び白血球数、 Q に対する体重並びに V_p に対する体重の影響が評価された。

れた $C_{avg,ss}$ を用いた曝露量－反応解析が行われたものの、検討された曝露量の範囲においては、有効性の反応との関連性は認められなかった²⁾。また、重篤な有害事象について、非発現患者に比べて発現患者の $C_{avg,ss}$ が高い傾向が認められたものの、両者の $C_{avg,ss}$ の分布は重なっていた（図2[A]）。注目すべき有害事象については、発現の有無と $C_{avg,ss}$ の関連性は認められなかった（図2[B]）。

申請者は、曝露量と薬理学的又は有効性の反応との間に関連性が認められなかつたことは、200908 試験における本薬の曝露量が有効性を示す上で十分に高値であることを示唆しており、また、曝露量の増大による安全性リスクの増大は認められなかつたと説明している。

表3 小児 SLE 患者における本薬反復投与時の定常状態における薬物動態パラメータ（最終モデルによる推定値）

対象 用法・用量	例数	$C_{avg,ss}$ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	$C_{max,ss}$ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	$C_{min,ss}$ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC_{ss} ($\text{mg} \cdot \text{day} / \text{mL}$)	$t_{1/2}$ (day)	CL (mL/day)	V_{ss} (L)
200908 試験								
全体集団 200 mg SC	25	124 [47.9, 214]	131 [54.1, 220]	112 [38.7, 203]	1.03 [0.479, 1.73]	21.3 [10.6, 47.6]	137 [81.2, 294]	3.95 [1.72, 7.38]
体重 50 kg 以上 200 mg SC QW	13	146 [95.6, 214]	151 [99.4, 220]	138 [89.0, 203]	1.02 [0.669, 1.50]	22.4 [11.1, 33.5]	137 [93.9, 210]	4.21 [2.52, 7.38]
体重 30 kg 以上 50 kg 未満 200 mg SC Q10D	12	103 [47.9, 173]	111 [54.1, 182]	90.1 [38.7, 159]	1.03 [0.479, 1.73]	20.2 [10.6, 47.6]	136 [81.2, 294]	3.69 [1.72, 5.95]
日本人部分集団	2	145, 126	154, 134	132, 114	1.45, 1.26	21.1, 32.9	96.7, 112	2.83, 4.88
BEL114055 試験								
全体集団 10 mg/kg IV Q4W	53	112 [49.6, 232]	328 [191, 568]	53.6 [14.5, 153]	3.15 [1.39, 6.49]	17.2 [7.9, 60.0]	156 [72.5, 482]	3.63 [1.27, 7.42]

幾何平均値 [最小値, 最大値] (日本人部分集団は個別値)

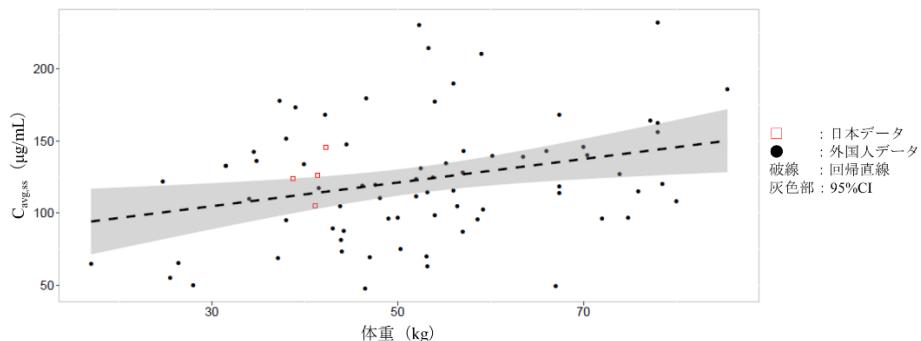


図1 小児 SLE 患者（200908 試験及び BEL114055 試験）における体重と $C_{avg,ss}$ の関係
(日本人データは本薬 10 mg/kg Q4W 静脈内投与例 2 例 [体重 38.7 kg 及び 41.1 kg] 並びに
本剤 200 mg Q10D 皮下投与例 2 例 [体重 41.4 kg 及び 42.3 kg])

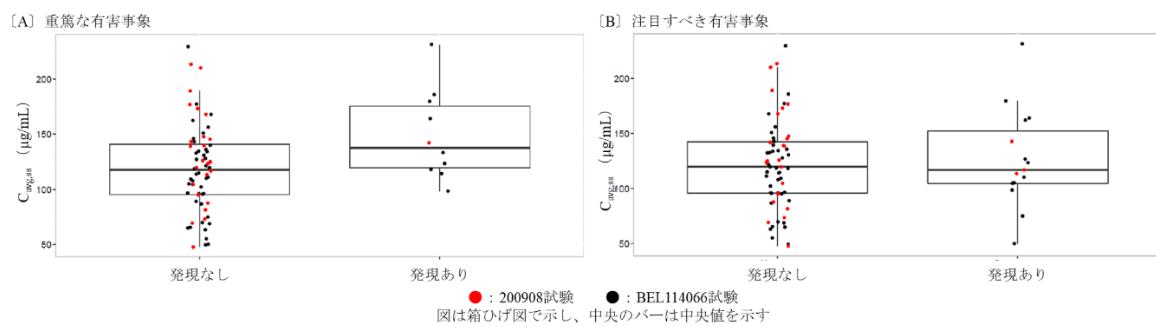


図2 小児 SLE 患者（200908 試験及び BEL114055 試験）投与 52 週までに発現した有害事象と $C_{avg,ss}$ の関係

²⁾ 投与 52 週時にベースラインからの SELENA SLEDAI スコアの減少が 4 点以上又は 4 点未満であった被験者における $C_{avg,ss}$ の中央値 [2.5 パーセンタイル, 97.5 パーセンタイル] は、それぞれ 121.8 [49.7, 213.3] 及び 114.8 [65.4, 171.5] $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 臨床薬理学的観点に基づく小児患者に対する本剤の申請用法・用量について

申請者は、母集団薬物動態解析に基づく本剤の小児 SLE 患者の申請用法・用量について、以下のように説明している。

曝露量のばらつきが最小限となるよう 3 段階の体重別用法・用量（表 8）が設定された小児 SLE 患者を対象とした国際共同第 II 相試験（200908 試験）から、成人 SLE 患者に本薬を皮下投与した BEL112341 試験と同様の $C_{avg,ss}$ が得られた。しかしながら、200908 試験における用法・用量のうち、Q10D は投与スケジュールの管理が難しく、アドヒアランス不良の可能性が考えられたことから、母集団薬物動態解析（6.2.2 項参照）により、QW、Q2W の 2 段階の体重区分別の用法・用量の設定が可能か検討することとした。

体重別用法・用量の境界値を変化させたときの $C_{avg,ss}$ の推定値は表 4 のとおりであり、境界体重を 40 kg とすると、成人 SLE 患者に皮下投与した際の $C_{avg,ss}$ の 95% 予測区間（45.1～205 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）と最も一致すると考えられた。この推定結果を踏まえ、小児 SLE 患者に対して本剤 200 mg を体重 40 kg 以上の場合は QW、体重 40 kg 未満の場合は Q2W の投与間隔で皮下投与した際の定常状態における本薬の薬物動態パラメータ及び体重別の $C_{avg,ss}$ の分布（表 5 及び図 3）は、小児 SLE 患者に本薬 10 mg/kg を静脈内投与及び成人 SLE 患者に対し本薬 200 mg を皮下投与した場合と概ね同程度になると推定された。

表 4 2 段階の体重別用法・用量の境界における小児 SLE 患者の $C_{avg,ss}$ の推定値（ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）

用法・用量	2 段階の体重別用法・用量の境界とする体重				
	30 kg	35 kg	40 kg	45 kg	50 kg
200 mg SC Q2W	90.8 [46.8, 180] ^{a)}	82.9 [44.0, 166] ^{b)}	76.9 [40.2, 150] ^{c)}	72.0 [37.1, 143] ^{d)}	68.6 [35.8, 136] ^{e)}
200 mg SC QW	166 [88.0, 332] ^{b)}	154 [80.4, 299] ^{c)}	144 [74.1, 286] ^{d)}	137 [71.6, 272] ^{e)}	130 [68.6, 254] ^{f)}

幾何平均値 [95% 予測区間]、網掛け部：申請用法・用量に相当

$C_{avg,ss}$ 各値は、以下の各体重の小児 SLE 患者における推定値を示す。

a) 体重 25～30 kg、b) 体重 30～35 kg、c) 体重 35～40 kg、d) 体重 40～45 kg、e) 体重 45～50 kg、f) 体重 50～55 kg

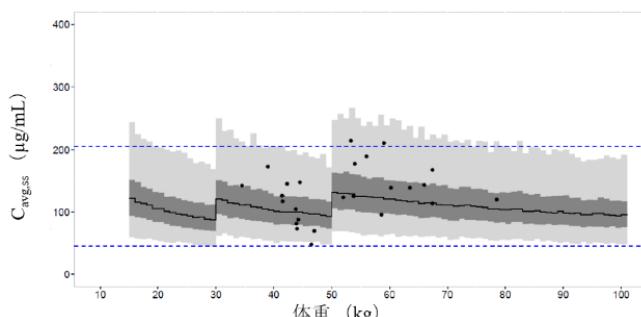
表 5 本薬 200 mg 皮下投与時又は本薬 10 mg/kg 静脈内投与時の定常状態における本薬の薬物動態パラメータの推定値

対象		用法・用量	$C_{avg,ss}$ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	$C_{max,ss}$ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	$C_{min,ss}$ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC_{ss} ($\text{mg} \cdot \text{day}/\text{mL}$)
小児 SLE 患者	体重 40 kg 以上	200 mg SC QW	129 [63.4, 256]	134 [67.7, 263]	119 [56.8, 246]	0.899 [0.444, 1.79]
	体重 15 kg 以上 40 kg 未満	200 mg SC Q2W	94.8 [47.6, 198]	110 [58.0, 217]	73.7 [31.8, 172]	1.33 [0.665, 2.77]
小児 SLE 患者		10 mg/kg IV Q4W	101 [45.4, 226]	301 [167, 547]	46.8 [10.3, 157]	2.82 [1.27, 6.32]
成人 SLE 患者		200 mg SC QW	102 [45.1, 205] ^{a)}	—	—	—

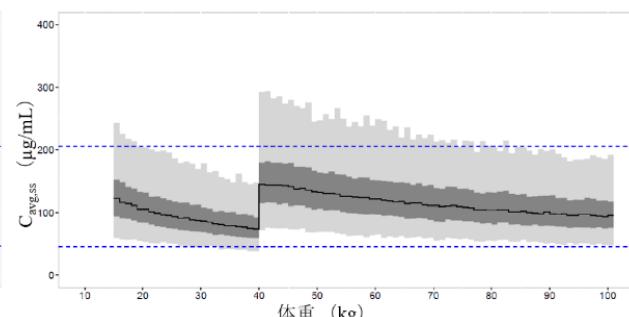
幾何平均値 [95% 予測区間]、—：算出なし

a) BEL112341 試験 556 例の幾何平均値 [95% 予測区間]（事後推定値の 2.5 パーセンタイル, 97.5 パーセンタイル相当）

[A] 200908 試験における用法・用量



[B] 申請用法・用量



濃い灰色部：四分位範囲、薄い灰色部：95% 予測区間、
青色破線：成人 SLE 患者に本薬 200 mg SC を QW で投与した BEL112341 試験の事後推定値の 95% 予測区間

図 3 本剤 200 mg 皮下投与時の体重別の $C_{avg,ss}$ の推定値の分布

機構は、以下のように考える。

薬物動態の観点からは、小児 SLE 患者に対する本剤皮下投与時の用法・用量として、本剤 200 mg を体重 40 kg 以上の場合 QW、体重 40 kg 未満の場合は Q2W と設定するとの申請者の説明は理解可能である。なお、体重 40 kg から 50 kg 程度の小児 SLE 患者では、成人 SLE 患者に対し本薬 200 mg を皮下投与及び小児 SLE 患者に対し本薬 10 mg/kg を静脈内投与したときと比べ、高い $C_{avg,ss}$ 値が推定されていることから、申請用法・用量の適切性は、200908 試験、BEL114055 試験等における臨床試験成績を踏まえて判断したい（7.R.5 項参照）。

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 6 に示す試験成績が提出された。

表 6 提出された評価資料

相	試験名	実施地域	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
II	200908 試験	国際共同	既存治療で効果不十分な小児 SLE 患者	25 例	体重 50 kg 以上：本剤 200 mg を QW で皮下投与 体重 30 kg 以上 50 kg 未満：本剤 200 mg を Q10D で皮下投与 体重 30 kg 未満：本剤 200 mg を Q2W で皮下投与	薬物動態 安全性 薬力学

7.1 国際共同第 II 相試験（CTD 5.3.5.2：200908 試験 [2019 年 11 月～2023 年 1 月]）

SLE の標準治療を施行されているにもかかわらず疾患活動性を有する 5～17 歳の体重 15 kg 以上的小児 SLE 患者（表 7）（目標例数 28 例）を対象に、標準治療に加えて本剤を投与したときの薬物動態、安全性及び薬力学を評価する非盲検非対照試験がスペイン、米国、日本等の 7 の国又は地域で実施された。

表 7 主な選択・除外基準

<主な選択基準>	
1.	治験薬投与開始時点で 5～17 歳かつ体重 15 kg 以上
2.	スクリーニング時又は過去に ACR の SLE 分類基準（1997 年） ³⁾ で 11 項目中 4 項目以上を満たす
3.	スクリーニング時の SELENA SLEDAI スコア 6 点以上
4.	抗核抗体価 80 倍以上又は抗 dsDNA 抗体陽性（30 IU/mL 以上）
5.	治験薬投与開始前少なくも 30 日間にわたって SLE 治療薬（ステロイド製剤〔prednisone 換算で 0.5 mg/kg/day 以下〕、抗マラリア薬、NSAIDs、その他の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
<主な除外基準>	
1.	eGFR が 30 mL/min 未満
2.	治験開始後 12 週以内に導入療法が必要になると考えられる重大な腎疾患と定義される急性かつ重度の腎炎を有する
3.	治験薬投与開始前 364 日以内に、B 細胞標的療法、アバタセプト（遺伝子組換え）又は治験段階の生物製剤のいずれかの治療を受けた
4.	治験薬投与開始前 90 日以内に TNF 阻害剤、IL-1 受容体拮抗剤、静注用ヒト免疫グロブリン製剤若しくは血漿交換療法又は併存疾患の治療のため 3 コース以上のステロイド全身投与を受けた
5.	治験薬投与開始前 30 日以内にシクロホスファミドの静脈内投与、新規の免疫抑制剤若しくは免疫調整剤の開始、高用量ステロイド（prednisone 換算で 1.5 mg/kg/day 超）の投与、又はステロイドの筋肉内若しくは静脈内投与を受けた
6.	治験薬投与開始前 90 日以内に腎代替療法（血液透析、腹膜透析等）を必要とした患者又は腎代替療法を施行中である
7.	治験薬投与開始前 60 日以内に治療介入を必要とする活動性中枢神経系ループスを有する

本試験は、主に 12 週間の非盲検期（パート A）及びパート A を完了した患者が任意で移行する 40 週間の継続投与期（パート B）で構成された。

パート A 及び B の用法・用量は、それぞれベースライン時の体重及びパート B における体重変化に応じて、本剤（オートインジェクター製剤）200 mg を表 8 の投与間隔で皮下投与することとされた。

³⁾ Arthritis Rheum 1997; 40: 1725

表8 本試験における投与間隔

パートA		パートB		
ベースライン時の体重	投与間隔	体重	投与間隔	備考
50 kg 以上	QW	50 kg 以上を維持	QW	
		50 kg 未満に減少	Q10D	体重 53 kg 以上となった場合は QW に再変更
30 kg 以上 50 kg 未満	Q10D	53 kg 以上に増加	QW	体重 50 kg 未満となった場合は Q10D に再変更
		30 kg 以上 50 kg 未満を維持	Q10D	
		30 kg 未満に減少	Q2W	体重 33 kg 以上となった場合は Q10D に再変更
30 kg 未満	Q2W	33 kg 以上に増加	Q10D	体重 30 kg 未満となった場合は Q2W に再変更
		30 kg 未満を維持	Q2W	

任意の時点で体重が 15 kg を下回った場合は、本剤の投与を中止した上で、申請者の医学専門家と治験参加を中止すべきか議論することとされた。

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、中止又は用量変更が可能とされた⁴⁾。200908 試験では、規定のトレーニングを受けた上で、被験者が 12 歳未満の場合は親／介助者、12 歳以上の場合は被験者又は親／介助者が自己投与を行った。本剤の投与は 3 回目までは医療機関において医師等の監督下で投与を行い、以降は自宅で投与を行うことが推奨された。

本試験に組み入れられ、本剤が少なくとも 1 回投与された 25 例（体重 50 kg 以上：13 例、体重 30 kg 以上 50 kg 未満：12 例、体重 30 kg 未満：0 例）全例が ITT 集団とされ、ITT 集団が安全性及び有効性の解析対象集団とされた。

25 例全例がパート A を完了しパート B に移行した。パート B における中止例は 8.0%（2 例、有害事象、治験責任医師の判断各 1 例）であった。

ITT 集団のうち、日本人部分集団は 2 例（いずれも体重 30 kg 以上 50 kg 未満）であり、1 例はパート A 及びパート B を完了したが、残りの 1 例はパート B において有害事象（リンパ球数減少／好中球数減少／白血球数減少）により試験を中止とした。これらの中止に至った有害事象はいずれも重篤ではなく、転帰は回復であった。

有効性の評価項目とされた投与 12 週時及び 52 週時の SELENA SLEDAI スコア（定義は 10 項参照）がベースラインから 4 点以上減少した被験者の割合は表 9 のとおりであった。

表9 SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 4 点以上減少した被験者の割合 (ITT 集団、OC)

	評価時期	体重 50 kg 以上 ^{a)}	体重 30 kg 以上 50 kg 未満 ^{b)}	体重 30 kg 未満 ^{c)}	計
全体集団	投与 12 週時	75.0 (9/12)	58.3 (7/12)	—	66.7 (16/24)
	投与 52 週時	92.3 (12/13)	66.7 (6/9)	—	81.8 (18/22)
日本人部分集団	投与 12 週時	—	50.0 (1/2)	—	
	投与 52 週時	—	0 (0/1)	—	

% (例数)、—：該当なし

a) 本剤 200 mg QW 投与、b) 本剤 200 mg Q10D 投与、c) 本剤 200 mg Q2W 投与

パート A 及びパート B における有害事象⁵⁾は、88.0%（22/25 例）に認められ、主な有害事象は表 10

⁴⁾ 治験薬投与開始以降、治験薬投与終了後 16 週間の追跡調査期までの期間における併用薬の使用に関する規定は以下のとおり。

- ・ステロイド：全身投与の場合、用量変更が可能。関節内注入、吸入及び局所投与も可能。
- ・抗マラリア薬：開始、用量変更又は他の抗マラリア薬への変更が可能。
- ・免疫抑制剤・免疫調整剤：開始、用量変更又は他の免疫抑制剤・免疫調整剤への変更が可能。
- ・NSAIDs 及びアスピリン：開始又は他の NSAIDsへの変更が可能。
- ・その他：他の生物製剤、静注用ヒト免疫グロブリン製剤、シクロホスファミド静注剤、血漿交換、生ワクチンの併用は禁止。

⁵⁾ パート B を完了した被験者を対象として治験薬の継続提供のために設定された投与延長期に移行しなかった被験者については、追跡調査期（本剤投与終了後 16 週間）のデータを含む。

のとおりであった。

死亡は、認められなかつた。

重篤な有害事象は、4.0% (1/25 例 [COVID-19]) に認められ、治験薬との因果関係は否定された。

中止に至つた有害事象は、4.0% (1/25 例) に認められた。

副作用は、56.0% (14/25 例) に認められた。

表 10 2 例以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (25 例)	事象名	本剤群 (25 例)
COVID-19	9 (36.0)	紅斑	2 (8.0)
注射部位疼痛	4 (16.0)	注射部位紅斑	2 (8.0)
白血球減少症	4 (16.0)	筋肉痛	2 (8.0)
好中球減少症	4 (16.0)	好中球数減少	2 (8.0)
リンパ球減少症	3 (12.0)	尿中蛋白／クレアチニン比増加	2 (8.0)
上咽頭炎	3 (12.0)	ウイルス感染	2 (8.0)
上気道感染	3 (12.0)	白血球数減少	2 (8.0)
貧血	2 (8.0)	例数 (%)	

日本人部分集団のパート A 及びパート B における有害事象は、100% (2/2 例 [注射部位出血／接触皮膚炎／筋肉痛／口唇炎／頭痛／アレルギー性結膜炎／注射部位腫脹／腹部不快感、注射部位疼痛／発熱／胸痛／リンパ球数減少／好中球数減少／白血球数減少／紅斑／耳鳴]) に認められた。

死亡及び重篤な有害事象は、認められなかつた。

中止に至つた有害事象は、50.0% (1/2 例) に認められた。

副作用は、50.0% (1/2 例) に認められた。

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、以下のように説明している。

SLE に対する臨床試験 (LBSL02 試験、BEL113750 試験、BEL110751 試験、BEL110752 試験、BEL112341 試験及び BEL114055 試験) の成績に基づき、本薬の点滴静注用製剤は、成人及び 5 歳以上の小児の SLE 患者に対して同一の用法・用量で承認を取得済みであり、また、本剤を含む本薬の皮下注製剤は、成人の SLE 患者に対して 200 mg QW の用法・用量で承認を取得済みである (1 項参照)。したがって、本剤の 5 歳以上の小児 SLE 患者に対する開発では、成人 SLE 患者に本薬 200 mg QW 投与時の曝露量と同程度になるよう用法・用量を設定し、小児 SLE 患者に当該用法・用量で投与した際の本薬の薬物動態を検討するとともに、安全性及び有効性を確認することが適当と考えられた。

小児 SLE 患者は極めて限られるため、十分な症例を集積して検証的試験を実施することは困難と考えられたことも踏まえ、主目的は薬物動態の評価とし、薬力学及び安全性の評価を副次評価項目とする非盲検非対照試験である 200908 試験を実施し、有効性についても一定の評価が可能となるよう、ベースライン時並びに投与 12 週及び 52 週時の SELENA SLEDAI スコアを探索的に評価することとした。

用法・用量は、小児 SLE 患者の体重範囲での曝露量のばらつきが最小限となるよう 3 段階の体重別用法・用量を設定することとし、成人 SLE 患者に本薬を皮下投与した際と同様の $C_{avg,ss}$ が得られることが推定された用法・用量 (表 8) を設定することとした。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明は理解でき、200908 試験の成績に基づき、成人 SLE 患者及び小児 SLE 患者を対象とした他の国内外の臨床試験成績も参考に、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。なお、本剤の曝露量と有効性及び安全性の関連性は示されておらず、SLE は様々な臨床症状を示す疾患である点等を考慮し、日本人小児 SLE 患者に本剤を皮下投与した際の有効性は、SELENA SLEDAI スコア等の有効性評価指標の成績も含めて評価することとした。

7.R.2 有効性について

申請者は、以下のように説明している。

200908 試験において有効性の探索的評価項目である投与 12 週及び 52 週時の SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 4 点以上減少した被験者の割合は表 9 のとおりであった。また、200908 試験における投与 52 週時の SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 4 点以上減少した被験者の割合について、試験を中止した被験者をノンレスポンダーとした解析 (DO=NR 解析) の結果は表 11 のとおりであった。200908 試験では、過去の臨床試験の成績 (表 12) と比較して SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 4 点以上減少した被験者の割合が数値的に高かった理由は、本試験が非盲検非対照試験であること、被験者数が少なかったこと等によるものと考えられる。

表 11 投与 52 週時の SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 4 点以上減少した被験者の割合
(200908 試験、ITT 集団、DO=NR 解析)

体重 50 kg 以上 ^{a)}	体重 30 kg 以上 50 kg 未満 ^{b)}	計
92.3 (12/13)	54.5 (6/11)	75.0 (18/24)

% (例数)

a) 本剤 200 mg QW 投与、b) 本剤 200 mg Q10D 投与

表 12 投与 52 週時の SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 4 点以上減少した被験者の割合
(ITT 集団又は mITT 集団^{a)}、DO/TF=NR 解析)

	BEL112341 試験 (成人・SC)		BEL114055 試験 (小児・IV)		BEL113750 試験 (成人・IV)		BEL110751/110752 試験 (成人・IV)	
	本薬群 ^{b)}	プラセボ群	本薬群 ^{c)}	プラセボ群	本薬群 ^{c)}	プラセボ群	本薬群 ^{c)}	プラセボ群
全体集団	62.3 (345/554)	49.1 (137/279)	54.7 (29/53)	43.6 (17/39 ^{d)}	55.8 (249/446)	41.9 (91/217)	52.8 (297/563)	40.9 (230/562)
日本人 部分集団	61.5 (8/13)	75.0 (12/16)	0 (0/2)	25.0 (1/4)	48.7 (19/39)	25.0 (5/20)		

a) BEL112341 及び BEL114055 試験は ITT 集団、BEL113750 及び BEL110751/110752 試験は mITT 集団

b) 本薬 200 mg QW 投与

c) 本薬 10 mg/kg Q4W 投与

d) プラセボ群の 1 例はベースライン時の SELENA SLEDAI が評価されなかったため、集計に含めなかった。

● 臓器系病変別の有効性について

200908 試験並びに成人 SLE 患者及び小児 SLE 患者を対象とした他の臨床試験における SELENA SLEDAI スコアの臓器系別の改善がみられた被験者の割合は、表 13 のとおりであった。なお、いずれの試験でも重度の腎炎患者や中枢神経系ループスは除外されており、更に小児 SLE 患者は成人 SLE 患者と比べて疾患活動性が高くループス腎炎の頻度も高いことを踏まえ、小児 SLE 患者を対象とした試験では重症ループス腎炎の除外基準を緩和している。200908 試験では、SLE 患者の臨床病態としてよく認められる粘膜皮膚系、筋骨格系病変及び免疫系を中心に、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。

以上より、200908 試験は有効性評価を探索的な位置付けとした非盲検非対照試験であり、被験者数も限られているが、小児 SLE 患者に本剤を皮下投与した際にも成人 SLE 患者及び小児 SLE 患者を対象とした他の臨床試験と同様に、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 13 投与 52 週時の SELENA SLEDAI スコアの臓器系別に改善がみられた被験者割合 (ITT 集団又は mITT 集団^{a)}、OC)

	200908 試験 (小児・SC)		BEL112341 試験 (成人・SC)		BEL114055 試験 (小児・IV)		BEL113750 試験 (成人・IV)		BEL110751/BEL110752 試験 (成人・IV)		
	体重 50 kg 以上 ^{b)} (13 例)	体重 30 kg 以上 50 kg 未満 ^{c)} (12 例)	計 (25 例)	本薬群 ^{d)} (556 例)	プラセボ群 (280 例)	本薬群 ^{e)} (53 例)	プラセボ群 (40 例)	本薬群 ^{e)} (451 例)	プラセボ群 (226 例)	本薬群 ^{e)} (563 例)	プラセボ 群 (562 例)
中枢神経系	100.0 (1/1)	0 (0/0)	100.0 (1/1)	57.1 (4/7)	50.0 (1/2)	50.0 (1/2)	0 (0/1)	100 (1/1)	0 (0/2)	63.2 (12/19)	9.1 (1/11)
血管系	100 (1/1)	0 (0/0)	100.0 (1/1)	63.0 (29/46)	27.8 (5/18)	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	100 (8/8)	83.3 (5/6)	92.9 (13/14)	64.4 (282/438)	50.5 (110/218)	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	100 (2/2)	100 (1/1)	100.0 (3/3)	42.4 (25/59)	36.6 (15/41)	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	100 (12/12)	100 (9/9)	100.0 (21/21)	64.1 (312/487)	54.4 (135/248)	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	72.7 (8/11)	42.9 (3/7)	61.1 (11/18)	29.7 (127/427)	16.1 (34/211)	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)	— ^{f)}	— ^{f)}	— ^{f)}	44.9 (22/49)	36.0 (9/25)	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	100 (2/2)	100 (2/2)	100.0 (4/4)	69.0 (20/29)	55.6 (10/18)	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) 200908、BEL112341 及び BEL114055 試験は ITT 集団、BEL113750 及び BEL110751/BEL110752 試験は mITT 集団

b) 本剤 200 mg QW 投与

c) 本剤 200 mg Q10D 投与

d) 本薬 200 mg QW 投与

e) 本薬 10 mg/kg Q4W 投与

f) 200908 試験では、ベースライン時に血液系病変を有する被験者はいなかった

● ステロイドの減量効果について

200908 試験並びに成人 SLE 患者及び小児 SLE 患者を対象とした他の臨床試験における、投与 52 週時にステロイド 1 日平均投与量を 0.15 mg/kg/day 以下⁶⁾に減量できた被験者の割合は、表 14 のとおりであった。200908 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あるものの、200908 試験においても、他の臨床試験の結果と同様に本剤投与により一定のステロイドの減量傾向が示唆された。

⁶⁾ 診療の手引きにおいて寛解維持時の経口ステロイド剤の処方目安が 0.1~0.2 mg/kg/day とされていることに加え、ステロイドの減量目標とされている 7.5 mg/day を標準的な体重である 50 kg で除した値に相当することから、ステロイド 1 日平均投与量の閾値を 0.15 mg/kg/day と設定した。

表 14 投与 52 週時にステロイド 1 日平均投与量を 0.15 mg/kg/day 以下に減量できた被験者割合 (ITT 集団又は mITT 集団^{a)}、OC)

		例数	投与 52 週時にストロイド量を 0.15 mg/kg/day 以下に減量できた被験者の割合 ^{b)}
200908 試験 (小児・SC)	全体集団	25 例	50.0 (5/10)
	体重 50 kg 以上 ^{c)}	13 例	60.0 (3/5)
	体重 30 kg 以上 50 kg 未満 ^{d)}	12 例	40.0 (2/5)
BEL112341 試験 (成人・SC)	本薬群 ^{e)}	556 例	28.4 (62/218)
	プラセボ群	280 例	26.0 (27/104)
BEL114055 試験 (小児・IV)	本薬群 ^{f)}	53 例	37.0 (10/27)
	プラセボ群	40 例	33.3 (6/18)
BEL113750 試験 (成人・IV)	本薬群 ^{f)}	451 例	29.6 (86/291)
	プラセボ群	226 例	23.0 (31/135)
BEL110751/BEL110752 試験 (成人・IV)	本薬群 ^{f)}	563 例	34.7 (76/219)
	プラセボ群	562 例	27.0 (54/200)

% (例数)

a) 200908、BEL112341 及び BEL114055 試験は ITT 集団、BEL113750 及び BEL110751/110752 試験は mITT 集団

b) ベースライン時のステロイド量が 0.15 mg/kg/day を超える被験者（投与 52 週までに試験脱落又は中止した被験者は除く）に対する割合

c) 本剤 200 mg QW 投与

d) 本剤 200 mg Q10D 投与

e) 本薬 200 mg QW 投与

f) 本薬 10 mg/kg Q4W 投与

● 部分集団別の有効性について

200908 試験における主な患者背景別の SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 4 点以上減少した被験者の割合は表 15 のとおりであった。症例数が限られているため結果解釈に注意を要するものの、有効性に影響を及ぼす因子は認められなかった。

表 15 患者背景別の投与 52 週時の SELENA SLEDAI スコアがベースラインから 4 点以上減少した被験者の割合
(200908 試験、ITT 集団、OC)

		体重 50 kg 以上 ^{a)} (13 例)	体重 30 kg 以上 50 kg 未満 ^{b)} (12 例)	計
全体集団		92.3 (12/13)	66.7 (6/9)	81.8 (18/22)
年齢	5～13 歳	100 (1/1)	57.1 (4/7)	62.5 (5/8)
	14～17 歳	91.7 (11/12)	100 (2/2)	92.9 (13/14)
人種	白人	90.0 (9/10)	80.0 (4/5)	86.7 (13/15)
	アジア人	100 (1/1)	50.0 (1/2)	66.7 (2/3)
	その他	100 (2/2)	50.0 (1/2)	75.0 (3/4)
ベースライン時の SELENA SLEDAI スコア	9 点以下	80.0 (4/5)	40.0 (2/5)	60.0 (6/10)
	10 点以上	100 (8/8)	100 (4/4)	100 (12/12)
抗 dsDNA 抗体値	低値 (<30 IU/ml)	100 (5/5)	100 (2/2)	100 (7/7)
	高値 (≥30 IU/ml)	87.5 (7/8)	57.1 (4/7)	73.3 (11/15)
C3 値	正常～高値 (≥90 mg/dL)	100 (7/7)	100 (4/4)	100 (11/11)
	低値 (<90 mg/dL)	83.3 (5/6)	40.0 (2/5)	63.6 (7/11)
C4 値	正常～高値 (≥13 mg/dL)	100 (4/4)	100 (3/3)	100 (7/7)
	低値 (<13 mg/dL)	88.9 (8/9)	50.0 (3/6)	73.3 (11/15)
ベースライン時の ステロイド投与量	0 mg/day	100 (2/2)	100 (1/1)	100 (3/3)
	0 mg/day 超 0.15 mg/kg/day 以下	100 (6/6)	66.7 (2/3)	88.9 (8/9)
	0.15 mg/kg/day 超	80.0 (4/5)	60.0 (3/5)	70.0 (7/10)
免疫抑制剤	投与なし	100 (2/2)	0 (0/2)	50.0 (2/4)
	投与あり	90.9 (10/11)	85.7 (6/7)	88.9 (16/18)

% (例数)

a) 本剤 200 mg QW 投与

b) 本剤 200 mg Q10D 投与

● 日本人小児 SLE 患者における本剤の有効性について

200908 試験に組み入れられた日本人小児 SLE 患者 2 例における投与 12 週時及び 52 週時の SELENA

SLEDAI スコアがベースラインから 4 点以上減少した被験者の割合は、表 9 のとおりであった。症例ごとに本剤の有効性を検討した結果は以下のとおりであり、いずれの症例においても本剤投与により、一定程度の改善を示唆する結果が得られたと考えている。

- ・ 患者①は、有害事象によりパート B で投与を中止したものの、ベースライン時、投与 12 週時及び中止時の SELENA SLEDAI スコアはそれぞれ 8 点、1 点及び 1 点であり、本剤投与によりベースラインから 4 点以上の減少を達成していた。また、ステロイドの減量（ベースライン時：5.0 mg/day、中止時：4.0 mg/day）、抗 dsDNA 抗体値の低下、尿蛋白の増加抑制が認められた。
- ・ 患者②のベースライン時、投与 12 週時及び投与 52 週時の SELENA SLEDAI スコアはそれぞれ 6 点、6 点及び 4 点であった。ベースラインから 4 点以上の減少を達成できなかった要因の一つとして、ベースライン時の SELENA SLEDAI スコアが低値であったことが影響した可能性があるものの、ステロイドの減量（ベースライン時：12.5 mg/day、投与 52 週時：10 mg/day）、抗 dsDNA 抗体値の低下、C4 補体値の上昇、尿蛋白の増加抑制は認められた。

以上の結果に加えて、成人 SLE 患者及び小児 SLE 患者を対象とした国際共同試験において全体集団と日本人部分集団で概ね同様の有効性が認められていること（平成 29 年 8 月 30 日付け審査報告書「ベニリスタ皮下注 200 mg オートインジェクター他」、令和元年 8 月 5 日付け審査報告書「ベニリスタ点滴静注用 120 mg 他」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。

200908 試験は、非盲検非対照試験であり、かつ検討例数が限られていることに留意する必要があるものの、成人 SLE 患者に本薬を承認用法・用量で皮下投与した際と同程度の $C_{avg,ss}$ が得られるように計画され、SELENA SLEDAI スコア並びに粘膜皮膚系、筋骨格系病変及び免疫系を中心とした各臓器系病変や、ステロイドの減量効果についても、成人 SLE 患者及び小児 SLE 患者を対象とした他の臨床試験と同様に改善傾向が認められた。また、200908 試験における日本人の検討例数はさらに限られているが、本剤投与による疾患活動性が改善される傾向が示唆されている。成人及び小児で SLE の病態は概ね類似しており、日本人成人 SLE 患者における本薬皮下投与時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。

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、200908 試験並びに成人 SLE 患者及び小児 SLE 患者を対象とした他の臨床試験の結果等に基づき、以下のように説明している。

本薬投与時の安全性の概要及び薬理作用、疾患特性等を踏まえた注目すべき有害事象の発現状況は、表 16 のとおりであった。小児 SLE 患者における本剤皮下投与時の有害事象の発現割合は、注射後全身性反応及び注射部位反応を除き、成人 SLE 患者及び小児 SLE 患者を対象とした他の臨床試験における結果と明らかな違いは認められなかった。また、患者数は限られているものの、日本人小児 SLE 患者における安全性プロファイルに重大な懸念は認められていない（7.1 項参照）。

表 16 小児 SLE 患者及び成人 SLE 患者における本薬投与時の安全性の概要 (200908 及び BEL113750 試験 : 安全性解析対象集団、LBSL02、BEL110751、BEL110752、BEL112341 及び BEL114055 試験 : ITT 集団)

	200908 試験 (小児・SC)	BEL112341 試験 (成人・SC)		BEL114055 試験パート A (小児・IV)		成人 SLE IV/SC 併合解析 ^{a)}	
		本薬群 ^{b)}	プラセボ群	本薬群 ^{b)}	プラセボ群	本薬群 ^{b)}	プラセボ群
例数	25	556	280	53	40	2,484	1,190
総曝露期間 (人・年)	29.0	511	248	49.1	34.7	2,293	1,078
有害事象の概略							
全有害事象	22 (88.0) 413.6	449 (80.8) 471.4	236 (84.3) 514.7	42 (79.2) 492.8	33 (82.5) 790.1	2,155 (86.8) 693.8	1,037 (87.1) 675.5
重篤な有害事象	1 (4.0) 3.4	60 (10.8) 21.1	44 (15.7) 29.8	9 (17.0) 30.5	14 (35.0) 75.0	366 (14.7) 27.0	190 (16.0) 32.1
死亡	0	3 (0.5) 0.6	2 (0.7) 0.8	0	1 (2.5) 2.9	14 (0.6) 0.6	6 (0.5) 0.6
中止に至った有害事象	1 (4.0) 10.3	40 (7.2) 8.4	25 (8.9) 10.9	3 (5.7) 6.1	5 (12.5) 14.4	157 (6.3) 7.2	95 (8.0) 10.4
副作用	14 (56.0) 144.8	173 (31.1) 100.3	73 (26.1) 92.1	19 (35.8) 75.3	15 (37.5) 155.7	895 (36.0) 116.7	410 (34.5) 111.8
注目すべき有害事象							
感染症 ^{c)}	0	30 (5.4) 6.6	21 (7.5) 8.5	7 (13.2) 18.3	3 (7.5) 8.6	142 (5.7) 7.6	78 (6.6) 7.6
結核 ^{c)}	0	2 (0.4) 0.4	2 (0.7) 0.8	1 (1.9) 2.0	0	4 (0.2) 0.2	4 (0.3) 0.5
日和見感染症 ^{d)}	0	2 (0.4) 0.4	1 (0.4) 0.4	1 (1.9) 4.1	0	30 (1.2) 1.5	14 (1.2) 1.5
帯状疱疹 ^{c)}	0	18 (3.2) 3.7	13 (4.6) 5.2	5 (9.4) 14.3	3 (7.5) 8.6	93 (3.7) 4.3	50 (4.2) 4.6
敗血症 ^{c)}	0	6 (1.1) 1.4	3 (1.1) 1.2	0 0	0	19 (0.8) 0.9	8 (0.7) 0.7
重篤な感染症 ^{c)}	0	8 (1.4) 1.8	3 (1.1) 1.2	1 (1.9) 2.0	1 (2.5) 2.9	38 (1.5) 1.9	15 (1.3) 1.5
PML (PT)	0	0	0	0	0	0	0
HBV 再活性化 (PT)	0	0	0	0	0	0	0
注射後全身性反応 ^{c)}	3 (12.0) 17.2	38 (6.8) 9.4	25 (8.9) 10.5	4 (7.5) 8.1	3 (7.5) 11.5	300 (12.1) 18.3	122 (10.3) 15.8
注射部位反応 ^{c)}	8 (32.0) 58.6	34 (6.1) 12.5	7 (2.5) 4.8	— ^{h)}	— ^{h)}	— ^{h)}	— ^{h)}
免疫原性 ^{f)}	0	0	0	0	0	77 (3.1) 3.4	25 (2.1) 2.3
悪性腫瘍 ^{c)}	0	2 (0.4) 0.4	1 (0.4) 0.4	0	0	8 (0.3) 0.3	3 (0.3) 0.3
NMSC を除く悪性腫瘍 ^{c)}	0	2 (0.4) 0.4	1 (0.4) 0.4	0	0	5 (0.2) 0.2	2 (0.2) 0.2
うつ病及び自殺／自傷 ^{c)}	0	17 (3.1) 3.5	10 (3.6) 4.4	1 (1.9) 2.0	4 (10.0) 20.2	173 (7.0) 9.5	72 (6.1) 7.9
間質性肺疾患 ^{c), g)}	0	1 (0.2) 0.4	1 (0.4) 0.4	0	0	4 (0.2) 0.2	4 (0.3) 0.4

上段 : 例数 (%) 、下段 : 総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現率、— : 該当なし

a) BEL110751、BEL110752、LBSL02 及び BEL112341 試験 (MedDRA version 17.1) 並びに BEL113750 試験 (MedDRA version 18.1) の併合データ (間質性肺疾患を除く)

b) 本薬 1、4 若しくは 10 mg/kg IV 又は 200 mg SC

c) MedDRA SMQ を一部改変して使用

d) 治験依頼者による判定

e) 事象名 (PT) に「injection site」又は「application site」を含むすべての有害事象と定義

f) 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

g) BEL110751 及び BEL110752 試験 (MedDRA Ver.12.0) 、BEL113750 試験 (MedDRA Ver.18.1) 並びに BEL112341 試験 (MedDRA Ver.17.1) の併合データ。なお、LBSL02 試験では間質性肺疾患は発現しなかった

h) 静脈内投与試験又は静脈内投与試験を含むため、該当せず

● 注射後全身性反応及び注射部位反応について

200908 試験における注射後全身性反応及び注射部位反応の発現割合及び発現率は、他の一部の臨床試験での結果より数値的にやや高かった。この原因について、申請者は、小児では注射に対する恐怖を感じる割合が成人と比較して高く、その恐怖が痛みと関連 (Clin J Pain 2015; 31: 3-11) した可能性があると考察している。

● 背景因子別の有害事象の発現状況について

200908 試験で見られた全有害事象、注射後全身性反応、注射部位反応及び白血球数減少に関する事象について、年齢、人種、併用薬（免疫抑制剤及びステロイド）の有無、ベースライン時のステロイド 1 日平均投与量（0 mg/day、0 mg/day 超 0.15 mg/kg/day 以下、0.15 mg/kg/day 超）別の部分集団解析の結果、14 歳未満で注射部位反応の発現頻度が高く（14 歳未満：55.6% [5/9 例]、14 歳以上：18.8% [3/16 例]）、白血球数減少に関連する事象の発現はベースライン時にステロイドを併用していた部分集団（33.3% [7/21 例]）のみで認められたものの、いずれの部分集団においても概ね発現率に大きな違いは認められず、有害事象の発現リスクに影響を与える背景因子は示唆されなかった。

以上より、小児 SLE 患者に対し本剤を皮下投与した際の安全性について、成人 SLE 患者及び小児 SLE 患者における本薬の既知の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。したがって、現在実施されている成人 SLE 患者に対する静脈内及び皮下投与時並びに小児 SLE 患者に対する静脈内投与時と同様の安全対策を実施することにより、小児 SLE 患者に対する本剤皮下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。

200908 試験において、成人 SLE 患者及び小児 SLE 患者を対象とした他の臨床試験で認められた安全性プロファイルと比較して、現時点で新たな懸念は示唆されていない。重篤な感染症等、既知の副作用の発現に留意するとともに、成人 SLE 患者に対する静脈内及び皮下投与時並びに小児 SLE 患者に対する静脈内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。

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

機構は、以下のように考える。

200908 試験成績等を踏まえると、小児 SLE 治療における本剤の位置付けは、既承認の本薬の点滴静注用製剤と同様と考えられる。ただし、200908 試験では、成人 SLE 患者に対する静脈内及び皮下投与時、並びに小児 SLE 患者に対する静脈内投与時と同様に、重症のループス腎炎及び中枢神経系ループスに対する検討がなされていない点は添付文書等において情報提供することが適切である。また、既承認の本薬の点滴静注用製剤と同様、小児 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、個々の患者の状態から想定されるベネフィットを慎重に判断し、本剤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・用量について

機構は、小児 SLE 患者における本剤の用法・用量について、提出された資料、6.R.1 項、7.R.2 項及び 7.R.3 項における検討から、以下のように考える。

本来であれば、200908 試験の計画段階において、実臨床での使用も考慮した用法・用量を設定すべきであった。申請用法・用量は、200908 試験の用法・用量と比較すると、曝露量は体重 30～40 kg の集団

では小さく、体重 40～50 kg では大きくなると推定されるものの、体重 15 kg 以上的小児 SLE 患者における曝露量は概ね成人 SLE 患者に本薬を皮下投与した際の曝露量の範囲内と推定され、曝露量と有効性又は安全性との間に明確な関連性が認められていないことも考慮すると（6.2.2 項参照）、申請用法・用量においても 200908 試験と同様の有効性・安全性を期待することは可能であり、5 歳以上的小児 SLE 患者における本剤の用法・用量を申請のとおり設定することは可能と判断した。

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 自己投与について

申請者は、以下のように説明している。

200908 試験では、規定のトレーニングを受けた被験者又は親／介助者により本剤の自己投与を行うことが推奨されており、組み入れられた日本人被験者 2 例のいずれも、全ての治験薬投与が自己投与で行われた。2 例ではあるが、一定の有効性が示唆され（7.1 項及び 7.R.2 項参照）、いずれの被験者においても治験薬の投与に関連する有害事象（それぞれ注射部位出血／注射部位腫脹及び注射部位疼痛）が認められたが（7.1 項参照）、いずれも軽度及び非重篤であり、2 例とも本剤の投与は継続され、転帰は回復であり、安全性も許容可能と考えている。

機構は、以下のように考える。

日本人小児 SLE 患者における本剤の自己投与経験は限られているものの、臨床試験において自己投与時の有効性及び安全性に特段の懸念は現時点では示唆されていない。なお、小児 SLE 患者に対する自己投与に際しても既承認の成人 SLE 患者に対して行われている注意喚起及び安全対策を実施することが適切と判断した。

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

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適合性書面調査を実施した。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。

8.2 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 5.3.5.2）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。

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 小児の SLE に対する有効性は期待でき、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 治療における患者の利便性の向上が期待され、臨床的意義があると考える。

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

本品目の臨床試験における有効性評価方法、評価項目の定義は以下のとおりである。

項目	定義
SELENA SLEDAI スコア	<p>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; 352: 2550-8) の一部改変版である。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、膜尿 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>

実施済みの成人又は 5 歳以上の小児の SLE 患者を対象とした本薬の臨床試験の概要は以下のとおりである。

試験名	概要	参照先
LBSL02 試験	SLE の標準治療を施行されているにもかかわらず疾患活動性を有する成人 SLE 患者を対象に、本薬静脈投与時の有効性及び安全性を検討した海外第 II 相試験	平成 29 年 8 月 30 日付け審査報告書「ベンリスタ皮下注 200 mg オートインジェクター他」
BEL113750 試験	SLE の標準治療を施行されているにもかかわらず疾患活動性を有する成人 SLE 患者を対象に、本薬静脈内投与時の有効性及び安全性を検討した国際共同第 III 相試験	
BEL110751 試験	SLE の標準治療を施行されているにもかかわらず疾患活動性を有する成人 SLE 患者を対象に、本薬静脈内投与時の有効性及び安全性を検討した海外第 III 相試験	
BEL110752 試験	SLE の標準治療を施行されているにもかかわらず疾患活動性を有する成人 SLE 患者を対象に、本薬静脈内投与時の有効性及び安全性を検討した海外第 III 相試験	
BEL112341 試験	SLE の標準治療を施行されているにもかかわらず疾患活動性を有する成人 SLE 患者を対象に、本薬皮下投与時の有効性及び安全性を検討した国際共同第 III 相試験	
BEL114055 試験	SLE の標準治療を施行されているにもかかわらず疾患活動性を有する 5~17 歳の小児 SLE 患者を対象に、本薬点滴静脈内投与時の有効性及び安全性を検討した国際共同第 II 相試験	令和元年 8 月 5 日付け審査報告書「ベンリスタ点滴静注用 120 mg 他」

以上

審査報告 (2)

令和 6 年 4 月 26 日

申請品目

[販売名] ベンリスタ皮下注 200 mg オートインジェクター
[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] 令和 5 年 7 月 14 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、臨床的位置付け及び用法・用量について

専門協議では、審査報告 (1) に記載した有効性、安全性、臨床的位置付け及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持された。なお、専門委員から、申請者が行う本申請の対象製品がオートインジェクター製剤のみであることの情報提供に関して、医療現場で適切な理解がなされる形で行われることが期待されるとの意見があった。

1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討、専門協議での議論等を踏まえ、本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 17 に示す安全性検討事項を引き続き設定すること、表 18 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を引き続き実施することが適切と判断した。

表 17 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、ニューモンスティス肺炎、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）うつ病、自殺念慮、自殺企図	<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	該当なし
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^{a)}		

a) 成人 SLE 患者に対する検討事項

(変更なし)

表 18 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、
有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・特定使用成績調査（成人）（全例調査） ・特定使用成績調査（小児^{a)}（全例調査） ・製造販売後臨床試験^{b)} 	<ul style="list-style-type: none"> ・特定使用成績調査（成人）（全例調査） 	<ul style="list-style-type: none"> ・医療関係者向け資材の作成と配布 ・患者向け資材（うつ病の症状に関する資材及び自己投与に関する資材）の作成と配布 ・適正使用に関する納入前の確実な情報提供

a) 本薬の点滴静注用製剤に対する調査

b) 本薬の点滴静注用製剤の承認取得後に BEL114055 試験を製造販売後臨床試験に切り替えて実施。

(変更なし)

2. 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、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。

[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)

[用法・用量]

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

通常、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 200 mg を、体重に応じ以下の間隔で皮下注射する。

40 kg 以上：1 週間の間隔

15 kg 以上 40 kg 未満：2 週間の間隔

(申請時から変更なし)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

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 _{ss}	Area under the serum concentration versus time curve at steady state	定常状態における血清中濃度一時間曲線下面積
C _{avg,ss}	Average serum concentration at steady state	定常状態における平均血清中濃度
CL	Clearance	クリアランス
C _{max,ss}	Maximum serum concentration at steady state	定常状態における最高血清中濃度
C _{min,ss}	Minimum serum concentration at steady state	定常状態における最低血清中濃度
CV	Coefficient of variation	変動係数
DO/TF=NR	—	ドロップアウト／Treatment Failure=ノンレスポンダー
DO=NR	—	ドロップアウト=ノンレスポンダー
dsDNA	Double stranded deoxyribonucleic acid	二重鎖 DNA
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
HBV	Hepatitis B Virus	B型肝炎ウイルス
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
IL-1	Interleukin-1	インターロイキン-1
ITT	Intention 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
NMSC	Nonmelanoma skin cancer	非黒色腫皮膚癌
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drug	非ステロイド性抗炎症薬
OC	Observed case	—
PML	Progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
PT	Preferred term	基本語
Q	—	コンパートメント間のクリアランス
Q10D	—	10日間隔投与
QxW	—	x週間隔投与。ただし x=1 の場合は省略
SC	Subcutaneous injection	皮下投与
SELENA SLEDAI	Safety of estrogen in lupus erythematosus national assessment SLE disease activity index	—
SLE	Systemic lupus erythematosus	全身性エリテマトーデス
SMQ	Standardized MedDRA query	MedDRA 標準検索式
t _{1/2}	Elimination half life	消失半減期
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
V _c	Central volume of distribution	中心コンパートメントの分布容積

略語	英語	日本語
V_p	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
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
本剤	—	ベンリスタ皮下注 200 mg オートインジェクター
本薬	—	ベリムマブ (遺伝子組換え)