

貯法：2～8℃で保存

有効期間：60ヵ月

ベンリスタ点滴静注用120mg

ベンリスタ点滴静注用400mg

Benlysta for I.V. infusion



規制区分：

生物由来製品、

劇薬、

処方箋医薬品^(注)

注) 注意－医師等の処方箋

により使用すること

	120mg	400mg
承認番号	22900AMX00985	22900AMX00986
販売開始	2017年12月	

1. 警告

1.1 本剤は、肺炎、敗血症、結核等の感染症を含む緊急時に十分に措置できる医療施設において、本剤についての十分な知識と全身性エリテマトーデス治療の十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される症例のみに使用すること。本剤は感染症のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、本剤の有効性及び危険性を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療を開始すること。[11.1.2参照]

1.2 重篤な感染症

敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発現に注意し、本剤投与後に感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。[8.2、9.1.1、11.1.2参照]

1.3 全身性エリテマトーデス患者では、本剤の治療を行う前に、ステロイド、免疫抑制薬等の全身性エリテマトーデス治療薬の使用を十分勧告すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 重篤な感染症の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕

2.3 活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
[8.3参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ベンリスタ点滴静注用120mg	ベンリスタ点滴静注用400mg
有効成分	1バイアル中 ベリムマブ（遺伝子組換え） 136mg ^(注) 本剤の調製方法に基づき、 日局注射用水1.5mLで溶解し た溶液全量のうち、1.5mLに 含まれる量は120mgとなる。	1バイアル中 ベリムマブ（遺伝子組換え） 432mg ^(注) 本剤の調製方法に基づき、日 局注射用水4.8mLで溶解し た溶液全量のうち、5.0mLに 含まれる量は400mgとなる。
添加剤	クエン酸水和物 0.27mg	クエン酸水和物 0.86mg
	クエン酸ナトリウム水和物 4.6mg	クエン酸ナトリウム水和物 14.6mg
	精製白糖 136mg	精製白糖 432mg
	ポリソルベート80 0.7mg	ポリソルベート80 2.2mg

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

注) 注射液吸引時の損失を考慮し、1バイアルから120mg又は400mgを注射するに足る量を確保するために過量充てんされている。

3.2 製剤の性状

販売名	ベンリスタ点滴静注用120mg	ベンリスタ点滴静注用400mg
剤形・性状	白色の塊の凍結乾燥注射剤で、溶解後は無色～微黄色の乳白光を呈する液	
pH	6.2～6.8（溶解後）	
浸透圧	299～353mOsm/kg（溶解後）	

4. 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

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 過去の治療において、ステロイド、免疫抑制薬等による全身性エリテマトーデスに対する適切な治療を行っても、疾患活動性を有する場合に、本剤を上乗せして投与すること。

5.2 抗核抗体、抗dsDNA抗体等の自己抗体が陽性であることが確認された全身性エリテマトーデス患者に使用すること。

5.3 臨床試験において、重症のループス腎炎又は重症の中樞神経ループスを有する全身性エリテマトーデス患者に対する有効性及び安全性は検討されていない。[17.1.1-17.1.4参照]

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

6. 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10mg/kgを初回、2週後、4週後に点滴静注し、以後4週間の間隔で投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

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

7.2 臨床試験において、本剤と他の生物製剤又はシクロホスファミド静注剤との併用に対する有効性及び安全性は検討されていない。[17.1.1-17.1.4参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤に関連した過敏症の発現が報告されており、重篤又は致命的な経過をたどることがある。また、過敏症反応の発現が遅れて認められる場合がある。徴候や症状の発現が認められた場合には、患者に受診するよう説明すること。[11.1.1参照]

8.2 本剤は、感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意すること。感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。[1.2、9.1.1、11.1.2参照]

8.3 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、本剤投与中も胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。[2.3、9.1.2参照]

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

- 8.5 本剤を投与された患者において悪性腫瘍が報告されている。本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍等の発現に注意すること。[15.1参照]
- 8.6 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って、肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。[9.1.3参照]
- 8.7 うつ病、自殺念慮及び自殺企図があらわれることがあるので、これらの事象が発現する可能性について患者及びその家族等に十分説明し、不眠、不安等の精神状態の変化があらわれた場合には速やかに担当医に連絡するよう指導すること。[9.1.4、11.1.5参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者

感染症が悪化するおそれがある。[1.2、8.2、11.1.2参照]

9.1.2 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者

(1) 結核の既往歴を有する患者では、結核を活動化させるおそれがある。[8.3、11.1.2参照]

(2) 結核の既往歴を有する場合又は結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤投与前に適切な抗結核薬を投与すること。[8.3、11.1.2参照]

- 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
- 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
- インターフェロン- γ 遊離試験等の検査により、既感染が強く疑われる患者
- 結核患者との濃厚接触歴を有する患者

9.1.3 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）

肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。[8.6参照]

9.1.4 うつ病、うつ状態又はその既往歴、自殺念慮又は自殺企図の既往歴を有する患者

自殺念慮、自殺企図があらわれるおそれがある。[8.7、11.1.5参照]

9.1.5 間質性肺炎の既往歴のある患者

定期的な問診を行うなど、注意すること。[11.1.4参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠を希望する女性については、治療上の有益性と危険性を十分考慮して、本剤投与の継続の可否を慎重に判断すること。また、本剤を中止する場合は、本剤の投与中止後少なくとも4ヵ月間までは有効な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。サルでベリムマブは胎盤を通過することが報告されている。妊娠中のサルに臨床曝露量（AUC）の0.4倍に相当するベリムマブを投与した時に、出生児で末梢血B細胞数の低値が認められたが、91日までに回復した。[9.4参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。サルでベリムマブは乳汁中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

5歳未満の幼児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

* 11.1.1 重篤な過敏症（0.6%）

ショック、アナフィラキシー（血圧低下、蕁麻疹、血管性浮腫、呼吸困難等）等の重篤な過敏症があらわれることがある。また、これらの症状が遅れてあらわれることがあり、この遅発性の反

応には、発疹、悪心、疲労、筋肉痛、頭痛及び顔面浮腫等を含むこともある。[8.1参照]

11.1.2 感染症（19.6%）

肺炎、敗血症、結核等の重篤な感染症があらわれることがある。[1.1、1.2、8.2、9.1.1、9.1.2参照]

11.1.3 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.4 間質性肺炎（0.1%）

発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎との鑑別診断（ β -Dグルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。[9.1.5参照]

11.1.5 うつ病（0.1%）、自殺念慮（頻度不明）、自殺企図（頻度不明）[8.7、9.1.4参照]

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満
* 過敏症		血管性浮腫
皮膚	発疹	蕁麻疹
その他	発熱	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は用時溶解及び希釈して使用すること。

14.1.2 本剤は5%ブドウ糖注射液と混合しないこと。

14.1.3 本剤は保存剤を含有していないので、溶解及び希釈は無菌的に操作すること。

14.1.4 溶解方法

(1) 注射用水を1バイアルあたり120mgバイアルには1.5mL、400mgバイアルには4.8mL加えると、濃度80mg/mLの溶解液となる。溶解時には、内容物を泡立たないように注射用水をバイアルの壁面に沿って静かに注入する。

(2) 60秒間バイアルを回転させて、その後5分間バイアルを常温に静置する。粉末が溶解するまで、5分ごとに60秒間バイアルを緩やかに回転させる操作を繰り返す。振り混ぜないこと。通常は注射用水を加えてから10～15分で完全に溶解するが、30分程度かかる場合もある。溶解装置を用いて本剤を溶解する場合は500rpm以下で30分以内の使用にとどめること。

(3) 溶解液は直射日光を避けること。溶解後速やかに使用しない場合は、溶解液は2～8℃で保存する。

14.1.5 希釈方法

(1) 溶解液は250mLの生理食塩液で希釈し、点滴静注用とする。溶解液の必要量と同容量を生理食塩液の250mL点滴バッグ又はボトルからあらかじめ抜き取る。患者の体重が40kg以下の場合には、生理食塩液の100mL点滴バッグ又はボトルを使用することが出来る。溶解液の入ったバイアルから本剤の必要量の溶解液を採取し、生理食塩液のバッグ又はボトルへ加え、穏やかに反転させて混和する。バイアルに残った未使用の溶解液は廃棄すること。

(2) 希釈した溶解液を確認し、粒子又は変色が認められた場合は使用しないこと。

(3) 生理食塩液で希釈した溶解液は2～8℃又は常温で保存してもよい。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は点滴静注にのみ用いること。急速静注で投与しないこと。

14.2.2 本剤は、注射用水で溶解後、生理食塩液で希釈して独立したラインにより投与するものとし、他の注射剤・輸液等と混合しないこと。

14.2.3 本剤は1時間以上かけて点滴静注すること。

14.2.4 本剤を溶解してから8時間以内に点滴静注を完了すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

悪性腫瘍（非メラノーマ性皮膚癌を除く）の発現率は、国際共同第Ⅲ相試験のBEL113750試験において、本剤10mg/kg群で0.2/100人年、プラセボ群で0/100人年であった。海外第Ⅲ相試験のBEL110751試験、BEL110752試験を含む併合解析では、本剤10mg/kgを投与された患者において悪性腫瘍（非メラノーマ

性皮膚癌を除く)は報告されなかった。また、皮下注射剤の国際共同第Ⅲ相試験のBEL112341試験における悪性腫瘍(非メラノーマ性皮膚癌を除く)の発現率は、本剤200mg群で0.4/100人年、プラセボ群で0.4/100人年であった。小児SLE患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験のBEL114055試験では悪性腫瘍は報告されなかった。[8.5参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

成人全身性エリテマトーデス(SLE)患者に、本剤10mg/kgを単回静脈内投与した時の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータをそれぞれ図1及び表1に示す¹⁾。

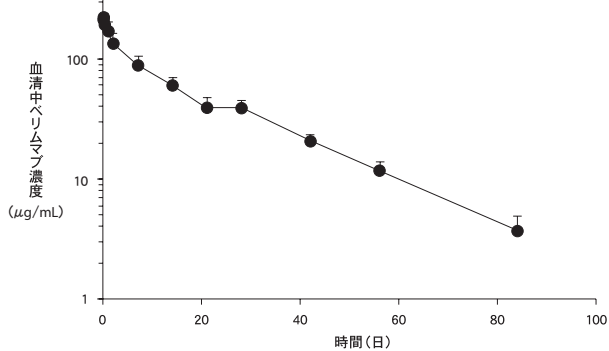


図1 成人SLE患者に本剤10mg/kgを単回静脈内投与した時のベリムマブの血清中濃度推移(平均値+標準偏差、4例)

表1 成人SLE患者に本剤10mg/kgを単回静脈内投与した時の血清中ベリムマブの薬物動態パラメータ(4例)

薬物動態パラメータ	幾何平均値(95%信頼区間)
Cmax (µg/mL)	223 (193, 256)
AUC _(0-∞) (day・µg/mL)	2814 (2104, 3763)
分布相のt _{1/2} (day)	0.60 (0.09, 3.98)
消失相のt _{1/2} (day)	15.7 (9.67, 25.5)
CL (mL/day/kg)	3.55 (2.66, 4.75)
Vss (mL/kg)	76.2 (52.4, 111)

16.1.2 反復投与

SLE患者に本剤10mg/kgを反復静脈内投与した時の母集団薬物動態解析による血清中ベリムマブの薬物動態パラメータの推定値を表2に示す。

表2 本剤10mg/kgを静脈内投与した時の定常状態の血清中ベリムマブの薬物動態パラメータ(母集団薬物動態解析)

薬物動態パラメータ	日本人成人SLE患者(39例) ^{注1)}	外国人成人SLE患者(563例) ^{注2)}	小児SLE患者(53例) ^{注3)}
Cmax (µg/mL)	275 (265-285)	308 (303-314)	315 (290-342)
AUC _(0-∞) (day・µg/mL)	2660 (2495-2835)	2809 (2731-2888)	3012 (2695-3367)
消失相のt _{1/2} (day)	20.3 (19.0-21.7)	18.1 (17.7-18.5)	16.4 (14.9-18)
CL (mL/day)	201 (186-218)	232 (226-239)	158 (143-176)
Vss (mL)	5138 (5022-5258)	5241 (5186-5296)	3521 (3164-3918)

幾何平均値(95%信頼区間)

注1) BEL113750試験の薬物動態解析対象の日本人症例

注2) BEL110751試験及びBEL110752試験の薬物動態解析対象例(本剤10mg/kg群)

注3) BEL114055試験(日本人2例を含む)

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験(BEL113750試験)

既存のSLE治療^{注1)}(単剤又は併用)を受けている抗核抗体陽性又は抗dsDNA抗体陽性で、スクリーニング時のSELENA SLEDAIスコア8以上の疾患活動性を有するSLE患者(重症のループス腎炎及び重症の中樞神経ループスは除外^{注2)})705例(日本で参加した患者60例を含む)を対象とした二重盲検プラセボ対照比較試験(52週間)を実施した。既存のSLE治療薬との併用下で本剤10mg/kg又はプラセボを初回、2週間後、4週間後、以降は4週間ごとに静脈内投与した。なお、投与期間中、他の生物製剤又はシクロホスファミド静注剤の使用は禁止した。SLE responder index (SRI)²⁾のレスポンス率^{注3)}について、52週時では本剤10mg/kg群において53.8%、プラセボ群において40.1%であり、本剤10mg/kg群ではプラセボ群に比べて統計学的に有意にSRIレスポンス率が高かった(調整済みオッズ比1.99、95%信頼区間:1.40-2.82、p=0.0001)(表1)。日本人集団(プラセボ群21例、本剤10mg/kg群39例)の52週時のSRIレスポンス率は、プラセボ群で25.0%、本剤10mg/kg群で46.2%であった(未調整オッズ比2.57、95%信頼区間:0.78-8.47)³⁾。

副作用発現頻度は、本剤10mg/kg群で28.9%(136/470例)であった。主な副作用は、上気道感染4.0%(19/470例)、帯状疱疹2.3%(11/470例)、鼻咽頭炎、細菌性尿路感染、咳嗽各2.1%(各10/470例)であった。[5.3、7.2参照]

表1 52週時のSRIレスポンス率

全体集団		
	プラセボ群 226例	本剤10mg/kg群 451例
52週時の評価例数 ^{注a)}	217	446
SRIレスポンス率、例数(%)	87(40.1)	240(53.8)
プラセボ群との差、%	-	13.72
プラセボ群との調整済みオッズ比(95%CI) ^{注b)}	-	1.99 (1.40, 2.82)
p値 ^{注b)}	-	0.0001
日本人集団		
	プラセボ群 21例	本剤10mg/kg群 39例
52週時の評価例数 ^{注a)}	20	39
SRIレスポンス率、例数(%)	5(25.0)	18(46.2)
プラセボ群との差、%	-	21.15
プラセボ群とのオッズ比(95%CI) ^{注c)}	-	2.57 (0.78, 8.47)

注a) Modified intention-to-treat集団のうち、14例(日本人集団は1例)がベースラインのSELENA SLEDAIスコア4点未満、又はPGAの評価がなかったためSRIの評価に含めなかった。

注b) 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(C3及び/又はC4の低値vs.それ以外)を共変量として、本剤10mg/kg群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析。

注c) 投与群のみを独立変数とした(オッズ比は未調整)。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験(BEL110751試験)

既存のSLE治療^{注1)}(単剤又は併用)を受けている抗核抗体陽性又は抗dsDNA抗体陽性で、スクリーニング時のSELENA SLEDAIスコア6以上の疾患活動性を有するSLE患者(重症のループス腎炎及び重症の中樞神経ループスは除外^{注2)})819例を対象とした二重盲検プラセボ対照比較試験(76週間)を実施した。既存のSLE治療薬との併用下で本剤1mg/kg^{注4)}、10mg/kg又はプラセボを初回、2週間後、4週間後、以降は4週間ごとに静脈内投与した。なお、投与期間中、他の生物製剤又はシクロホスファミド静注剤の使用は禁止した。SLE responder index (SRI)²⁾のレスポンス率^{注3)}について、52週時では本剤1mg/kg群において40.6%、本剤10mg/kg群において43.2%、プラセボ群において33.5%であり、本剤10mg/kg群ではプラセボ群に比べて統計学的に有意にSRIレスポンス率が高かった(調整済みオッズ比1.54、95%信頼区間:1.08-2.19、p=0.0167)(表2)⁴⁾。副作用発現頻度は、本剤10mg/kg群で38.1%(104/273例)、本剤1mg/kg群で44.3%(120/271例)であった。主な副作用は、本剤10mg/kg群で上気道感染7.0%(19/273例)、悪心4.8%(13/273例)、副鼻腔炎3.7%(10/273例)、本剤1mg/kg群で尿路感染8.1%(22/271例)、上気道感染7.7%(21/271例)、気管支炎3.7%(10/271例)であった。[5.3、7.2参照]

表2 52週時のSRIレスポンス率

	プラセボ群 275例	本剤1mg/kg群 271例	本剤10mg/kg群 273例
SRIレスポンス率、例数(%)	92(33.5)	110(40.6)	118(43.2)
プラセボ群との差、%	-	7.14	9.77
プラセボ群との調整済みオッズ比(95%CI) ^{注a)}	-	1.36 (0.95, 1.94)	1.54 (1.08, 2.19)
p値 ^{注a)}	-	0.0889	0.0167

注a) 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(2g/24hr未満vs.2g/24hr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vs.その他)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分析。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験(BEL110752試験)

既存のSLE治療^{注1)}(単剤又は併用)を受けている抗核抗体陽性又は抗dsDNA抗体陽性で、スクリーニング時のSELENA SLEDAIスコア6以上の疾患活動性を有するSLE患者(重症のループス腎炎及び重症の中樞神経ループスは除外^{注2)})865例を対象とした二重盲検プラセボ対照比較試験(52週間)を実施した。既存のSLE治療薬との併用下で本剤1mg/kg^{注4)}、10mg/kg又はプラセボを初回、2週間後、4週間後、以降は4週間ごとに静脈内投与した。なお、投与期間中、他の生物製剤又はシクロホスファミド静注剤の使用は禁止した。SLE responder index (SRI)²⁾のレスポンス率^{注3)}について、52週時では本剤1mg/kg群において51.4%、本剤10mg/kg群において57.6%、プラセボ群において43.6%であり、本剤10mg/kg群ではプラセボ群に比べて統計学的に有意にSRIレスポンス率が高かった(調整済みオッズ比1.83、95%信頼区間:1.30-2.59、p=0.0006)(表3)⁵⁾。

副作用発現頻度は、本剤10mg/kg群で36.2% (105/290例)、本剤1mg/kg群で31.6% (91/288例)であった。主な副作用は、本剤10mg/kg群で頭痛4.1% (12/290例)、尿路感染2.8% (8/290例)、咽頭炎2.4% (7/290例)、本剤1mg/kg群で頭痛4.5% (12/288例)、帯状疱疹、気管支炎各2.4% (各7/288例)であった。

[5.3、7.2参照]

表3 52週時のSRIレスポンス率

	プラセボ群 287例	本剤1mg/kg群 288例	本剤10mg/kg群 290例
SRIレスポンス率、例数 (%)	125 (43.6)	148 (51.4)	167 (57.6)
プラセボ群との差、%	—	7.83	14.03
プラセボ群との調整済みオッズ比 (95%CI) ^{注a)}	—	1.55 (1.10, 2.19)	1.83 (1.30, 2.59)
p値 ^{注a)}	—	0.0129	0.0006

注a) 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 (2g/24hr未満vs.2g/24hr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vs.その他) 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分析。

17.1.4 国際共同第Ⅱ相試験 (BEL114055試験)

既存のSLE治療 ^{注1)} (単剤又は併用) を受けている抗核抗体陽性又は抗dsDNA抗体陽性で、スクリーニング時のSELENA SLEDAIスコア6以上の疾患活動性を有する5~17歳のSLE患者 (重症のループス腎炎及び重症の中樞神経ループスは除外 ^{注2)}) 93例 (日本で参加した患者6例を含む) を対象とした二重盲検プラセボ対照比較試験 (52週間) を実施した。既存のSLE治療薬との併用下で本剤10mg/kg又はプラセボを初回、2週間後、4週間後、以降は4週間ごとに静脈内投与した。なお、投与期間中、他の生物製剤又はシクロホスファミド静注剤の使用は禁止した。SLE responder index (SRI) ²⁾ のレスポンス率 ^{注3)} について、52週時では本剤10mg/kg群において52.8%、プラセボ群において43.6%であり、本剤10mg/kg群ではプラセボ群に比べてSRIレスポンス率が高かった (調整済みオッズ比1.49、95%信頼区間: 0.64-3.46) (表4) ⁶⁾。

副作用発現頻度は、本剤10mg/kg群で35.8% (19/53例)であった。主な副作用は、帯状疱疹、膿痂疹、トランスアミナーゼ上昇、頭痛、好中球減少症各3.8% (各2/53例)であった。

[5.3、7.2参照]

表4 52週時のSRIレスポンス率

	プラセボ群 40例	本剤10mg/kg群 53例
52週時の評価例数 ^{注a)}	39	53
SRIレスポンス率、例数 (%)	17 (43.6)	28 (52.8)
プラセボ群との差、%	—	9.24
プラセボ群との調整済みオッズ比 (95%CI) ^{注b)}	—	1.49 (0.64, 3.46)

注a) Intention-to-treat集団のうち、1例はベースラインのSELENA SLEDAIが未評価のためSRIの評価に含めなかった。

注b) ベースラインのSELENA SLEDAIスコア (12点以下vs.13点以上)、ベースラインの年齢 (5-11歳vs.12-17歳) を共変量として、本剤10mg/kg群とプラセボ群を比較したロジスティック回帰分析。

注1) 既存のSLE治療とは、BEL113750試験、BEL110751試験、BEL110752試験及びBEL114055試験では、ステロイド、ヒドロキシクロロキン、NSAID又は免疫抑制薬 (アザチオプリン等) 等による治療とした。なお、ステロイドの投与量は、BEL113750試験、BEL110751試験及びBEL110752試験ではプレドニゾン換算で、単独の場合は7.5-40mg/日、他のSLE治療薬との併用の場合は0-40mg/日とした。BEL114055試験では、プレドニゾン換算で、単独の場合は0.1-0.5mg/kg/日、他のSLE治療薬との併用の場合は0-0.5mg/kg/日とした。

注2) 重症のループス腎炎として、BEL113750試験、BEL110751試験及びBEL110752試験では、24時間尿蛋白又は随時尿の蛋白/クレアチニン比が6g超、又は血清クレアチニンが2.5mg/dL超の腎炎を有する患者、急性期治療 (シクロホスファミド静注療法等)、血液透析又は大量ステロイド (プレドニゾン換算で100mg/日超) を必要とする活動期腎炎を有する患者を除外した。BEL114055試験では、腎代替療法 (血液透析、腹膜透析等) が必要な腎炎、Schwartzの式を用いて算出された推定糸球体濾過量が30mL/min未満の患者を除外した。また、シクロホスファミド静注療法、ミコフェノール酸モフェテル又は大量ステロイド療法の導入が必要と考えられる急性かつ重症の腎炎を有する患者を除外したが、高度の蛋白尿が認められる場合でも、治療により管理可能で臨床的に安定している場合は除外しなかった。

重症の中樞神経ループスとして、BEL113750試験、BEL110751試験、BEL110752試験及びBEL114055試験では、治療介入を必要とする活動性の中樞神経ループス (癲癇発作、精神病、器質的脳症候群、脳血管発作、脳炎又は中樞神経血管炎) を有する患者を除外した。

注3) SRIレスポンス率は、以下の疾患活動性を評価する複数の指標を用いて定義される。

- ・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-Aに悪化した臓器系がない、かつカテゴリ-Bに悪化した臓器系が2つ以上ない

注4) 本剤の承認用量は1回10mg/kgである。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

Bリンパ球刺激因子 (BLyS) はB細胞のアポトーシスを抑制し、形質細胞への分化を促進させる蛋白質である⁷⁾。血漿中BLyS濃度は健康成人と比較してSLE患者で高く⁸⁾、SLE患者ではBLyS濃度と疾患活動性スコアとの間に関連性が認められる^{8),9)}。ベリムマブは可溶性BLySに対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体であり、可溶性BLySに結合し、その活性を阻害する。

18.2 B細胞に対する作用

18.2.1 ベリムマブは*in vitro*において、可溶性BLySに結合することによりヒト及びカニクイザルBLyS誘発B細胞増殖を抑制した¹⁰⁾。

18.2.2 ベリムマブは、ヒトBLyS投与マウスに誘発される脾臓重量、脾臓B細胞数及び血清中IgA濃度の増加を抑制した¹⁰⁾。また、カニクイザルへの反復静脈内¹⁰⁾及び皮下投与により持続的なB細胞数減少作用を示した。

18.2.3 ベリムマブは、SLE患者を対象とした国際共同及び海外第Ⅲ相試験^{3),4)}において、静脈内投与又は皮下投与によりプラセボと比較してB細胞サブセットの細胞数を減少させた。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: ベリムマブ (遺伝子組換え)

Belimumab (Genetical Recombination)

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

分子式: C₆₃₅₈H₉₈₆₈N₁₇₂₈O₂₀₀₈S₄₄ (糖鎖部分を含まない)

分子量: 約147,000

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 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。

22. 包装

〈ベリムマブ点滴静注用120mg〉

1バイアル

〈ベリムマブ点滴静注用400mg〉

1バイアル

23. 主要文献

- 1) Yamada M, et al. : J Drug Assess. 2013 ; 2 : 40-48
- 2) Furie RA, et al. : Arthritis Rheum. 2009 ; 61 : 1143-1151
- 3) 社内資料: SLE患者を対象とした国際共同第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験 (点滴静注用製剤、BEL113750試験) (2017年9月27日承認、CTD2.7.6)
- 4) 社内資料: SLE患者を対象とした海外第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験 (点滴静注用製剤、BEL110751試験) (2017年9月27日承認、CTD2.7.6)
- 5) 社内資料: SLE患者を対象とした海外第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験 (点滴静注用製剤、BEL110752試験) (2017年9月27日承認、CTD2.7.6)
- 6) 社内資料: 5~17歳の小児のSLE患者を対象とした国際共同第Ⅱ相二重盲検並行群間比較試験 (点滴静注用製剤、BEL114055試験) (2019年9月20日承認、CTD2.7.6)
- 7) La Cava A. : Clin Immunol. 2013 ; 148 : 322-327
- 8) Zhao LD, et al. : Lupus. 2010 ; 19 : 1534-1549
- 9) Petri M, et al. : Arthritis Rheum. 2008 ; 58 : 2453-2459
- 10) Baker KP, et al. : Arthritis Rheum. 2003 ; 48 : 3253-3265

24. 文献請求先及び問い合わせ先

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂1-8-1

カスタマー・ケア・センター

TEL : 0120-561-007 (9:00 ~ 17:45 / 土日祝日及び当社休業日を除く)

FAX : 0120-561-047 (24時間受付)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂 1-8-1
<http://jp.gsk.com>